(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) **1-0027365**

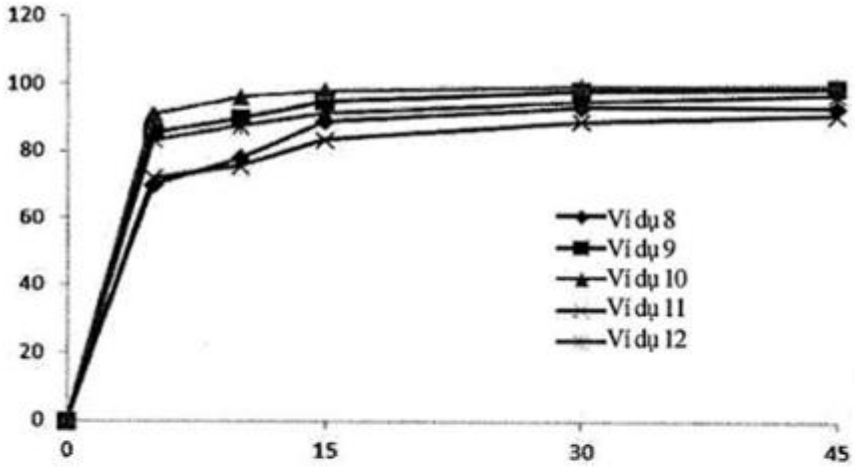
(51)[7] **A61K 31/44**; A61P 9/00; A61K 31/417; A61K 31/4178

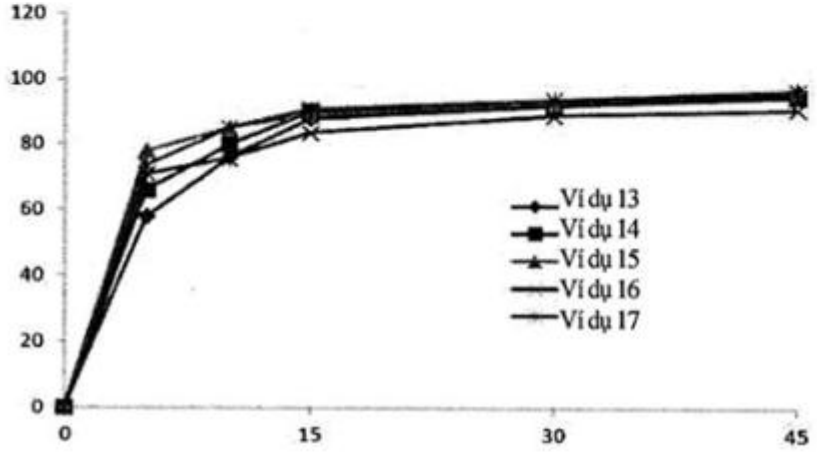
(13) **B**

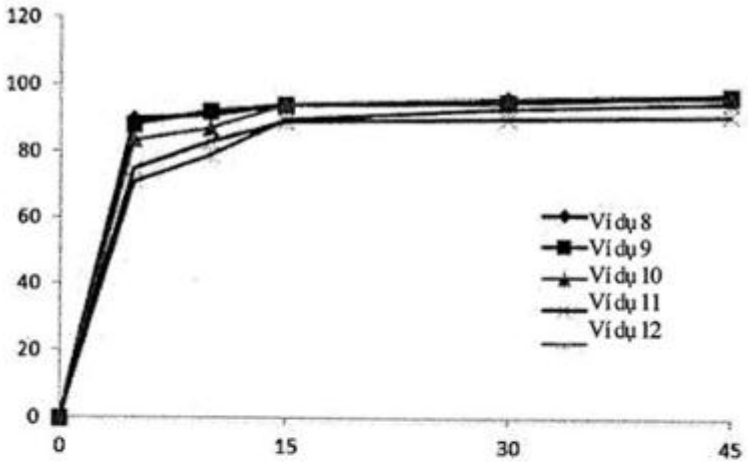
(21) 1-2014-03791
(22) 17/04/2013
(86) PCT/KR2013/003231 17/04/2013
(87) WO/2013/157840 24/10/2013
(30) 10-2012-0039708 17/04/2012 KR
(45) 25/02/2021 395
(43) 25/02/2015 323A
(73) KOREA UNITED PHARM. INC. (KR)
25-23, Nojanggongdan-gil, Jeondong-myeon, Yeongi-gun, Chungcheongnam-do 339-840, Republic of Korea
(72) LEE, Beom-Jin (KR); JUNG, Won-Tae (KR); CHOI, Youn-Woong (KR); NAM, Kyu-Yeol (KR); CHO, Sang-Min (KR); PARK, Jin-Ha (KR).
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyến (INVENCO.,LTD)

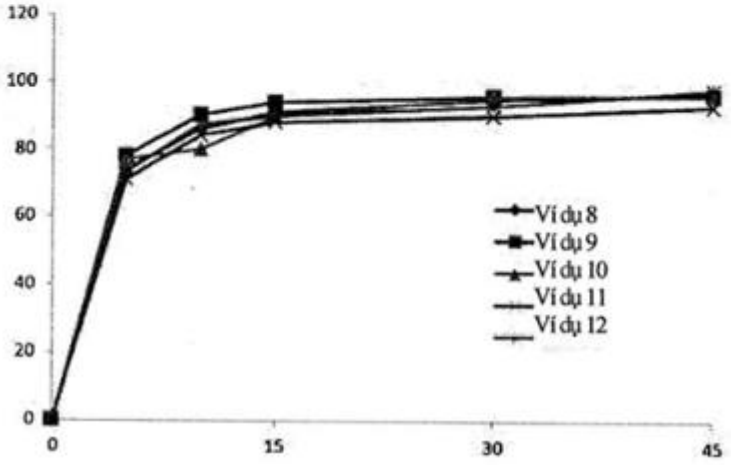
(54) CHẾ PHẨM CHỨA AMLODIPIN VÀ LOSARTAN CÓ ĐỘ ỔN ĐỊNH ĐƯỢC CẢI THIỆN

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa amlodipin và losartan có độ ổn định được cải thiện.


120
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
Ví dụ 8
Ví dụ 9
Ví dụ 10
Ví dụ 11
Ví dụ 12


120
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
Ví dụ 13
Ví dụ 14
Ví dụ 15
Ví dụ 16
Ví dụ 17


120
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
Ví dụ 8
Ví dụ 9
Ví dụ 10
Ví dụ 11
Ví dụ 12


120
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
Ví dụ 8
Ví dụ 9
Ví dụ 10
Ví dụ 11
Ví dụ 12

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm, được ổn định bằng chất chống oxy hóa, chứa amlodipin và losartan.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vì bệnh tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ chính dẫn đến các bệnh mạch vành đe dọa đến tính mạng chẳng hạn như chứng đột quỵ, suy tim, nhồi máu cơ tim, v.v...; và là nguyên nhân gây ra các biến chứng tim mạch như suy thận, do vậy việc kiểm soát thường xuyên huyết áp quan trọng hơn việc điều trị chính chứng tăng huyết áp. Vì vậy, việc sử dụng lâu dài thuốc chống tăng huyết áp là cần thiết, do đó bệnh nhân phải thận trọng trong việc lựa chọn thuốc. Để điều trị ổn định bệnh tăng huyết áp, việc kết hợp hai hoặc nhiều thuốc khác nhau về cơ chế tác dụng có thể tạo ra tác dụng điều trị và phòng ngừa tốt hơn so với một thuốc duy nhất. Thêm vào đó, liệu pháp kết hợp hai hoặc nhiều thuốc khác nhau làm giảm liều của từng thuốc và do đó làm giảm các tác dụng phụ có thể xuất hiện khi sử dụng thuốc kéo dài.

Thuốc để sử dụng trong liệu pháp điều trị bệnh tăng huyết áp thường được phân loại theo cơ chế tác dụng là thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế thần kinh giao cảm, và thuốc giãn mạch. Hầu hết thuốc giãn mạch được sử dụng hiện nay được chia tiếp theo cơ chế tác dụng thành thuốc ức chế ACE (angiotensin converting enzyme: enzym chuyển dạng angiotensin), thuốc phong bế thụ thể agiotensin II (ARB) và thuốc phong bế kênh canxi.

Amlodipin là chất phong bế kênh canxi kiểu dihydropyridin (DHP) được sử dụng để làm giảm huyết áp và để điều trị bệnh đau thắt ngực. Khi được hấp thu, amlodipin làm hạ huyết áp bằng cách làm giãn cơ trơn động mạch, dẫn đến làm giảm tổng kháng lực ngoại biên và do đó làm hạ huyết áp và làm tăng dòng máu đến cơ tim. Amlodipin đã có trên thị trường ở dạng nhiều muối khác nhau như besylat, maleat, camsylat, v.v..., trong đó chiếm ưu thế là amlodipin besylat.

Losartan là một trong số các dược chất được phát triển sớm nhất trong số các chất chống tăng huyết áp ARB (chất phong bế thụ thể angiotensin II), và có tác dụng làm chất đối vận thụ thể angiotensin II.

Khác nhau về cơ chế, chất phong bế kênh canxi amlodiphine và ARB Losartan được mong đợi là gây ra tác dụng điều trị hiệp đồng trên bệnh tăng huyết áp khi chúng được sử dụng cùng với nhau. Tuy nhiên, chế phẩm kết hợp được sản xuất bằng cách dập viên trực tiếp hỗn hợp đơn giản của amlodipin và losartan có độ ổn định rất kém trong các điều kiện gia tốc.

Chế phẩm amlodipin thường chứa hỗn hợp của amlodipin để gây ra tác dụng dược lý với muối hữu ích để hoạt hóa và bào chế thành phần hoạt chất. Tốt hơn nếu amlodipin có thể ở dạng bazơ tự do vì các muối có tác dụng ổn định thành phần hoạt chất amlodipin. Tuy nhiên, tốt hơn nếu amlodipin được sử dụng dưới dạng muối cộng axit dược dụng vì muối kiềm có độ hòa tan trong nước kém. Hiện nay, các chế phẩm kết hợp, trong đó muối cộng axit amlodipin có tác dụng hiệp đồng với các dược chất khác là sẵn có. Các ví dụ bao gồm hỗn hợp của amlodipin besylat và atorvastatin canxi (patent Mỹ số 6,455,574), hỗn hợp của amlodipin besylat và valsartan (patent Mỹ số 6,395,728), và hỗn hợp của amlodipin camsylat và simvastatin (patent Hàn Quốc số 742432).

Vì dạng bazơ tự do dễ bị phân hủy bởi ánh sáng, nhiệt hoặc nước, nên amlodipin thể hiện tác dụng điều trị yếu trong các điều kiện này. Để khắc phục nhược điểm này, nhiều muối axit khác nhau của amlodipin hiện nay được bán trong gói. Tuy nhiên, các chế phẩm đã được phát triển vẫn không đủ đảm bảo độ ổn định của amlodipin.

Cụ thể là, khi muối axit amlodipin được trộn bằng phương pháp vật lý với losartan, độ ổn định của amlodipin trở nên kém vì losartan và các tá dược phản ứng hóa học với muối này.

Nói chung, losartan được sử dụng ở dạng muối kali. Muối kali losartan là ổn định trong các điều kiện thường, nhưng bị thoái biến khi chúng bị gia nhiệt trong các điều kiện axit. Nghĩa là, khi kết hợp với losartan, các muối cộng axit của amlodipin làm giảm mất độ ổn định của losartan.

Ví dụ, chế phẩm kết hợp amlodipin/losartan đang có trên thị trường hiện nay

chứa muối amlodipin camsylat và kali rosaltan (đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc công bố chưa được xét nghiệm số 2008-0052852) không đảm bảo đủ độ ổn định giữa hai thành phần này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để giải quyết các vấn đề đã nêu trong tình trạng kỹ thuật đã biết, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa amlodipin và losartan, trong đó sự tương tác vật lý giữa amlodipin và losartan được giảm thiểu tối đa và cải thiện độ ổn định nhờ chất chống oxy hóa và đơn giản hóa quy trình bào chế.

Cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm để phòng ngừa và điều trị các rối loạn tim mạch, chứa amlodipin hoặc muối dược dụng của nó, losartan hoặc muối dược dụng của nó, và propyl gallat.

Hiệu quả đạt được

Được thiết kế để làm giảm tối đa tương tác vật lý giữa amlodipin và losartan và để sử dụng propyl gallat làm chất chống oxy hóa, chế phẩm để phòng ngừa và điều trị các rối loạn tim mạch theo sáng chế được cải thiện rất nhiều về độ ổn định và làm đơn giản hóa quy trình bào chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ thể hiện kết quả thử nghiệm hòa tan của amlodipin từ các viên nén của ví dụ 8 đến 17.

Fig. 2 là biểu đồ thể hiện kết quả thử nghiệm hòa tan của losartan từ các viên nén của ví dụ 8 đến 17.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, phần mô tả chi tiết sáng chế sẽ được đưa ra.

Sáng chế đề xuất chế phẩm để phòng ngừa và điều trị các rối loạn tim mạch, chứa amlodipin hoặc muối dược dụng của nó, losartan hoặc muối dược dụng của nó, và propyl gallat.

Propyl gallat ($C_{10}H_{12}O_5$) là chất chống oxy hóa và có tác dụng không chỉ làm

tăng độ ổn định của các thành phần hoạt chất losartan và amlodipin khi chúng được bào chế thành hỗn hợp với các tá dược dược dụng khác, nhờ đó tạo ra các sản phẩm có độ ổn định cao, mà còn làm giảm sự thoái biến thành phần hoạt chất do nhiệt hoặc độ ẩm, do đó làm tăng độ ổn định chống lại các thay đổi theo thời gian. Propyl gallat là an toàn so với các chất chống oxy hóa khác vì nó không gây kích ứng da.

Chế phẩm này có thể được bào chế thành viên nén có lõi, viên nang, viên nén hai lớp, viên nén nhiều lớp, và viên nén đơn giản. Trong sáng chế, amlodipin hoặc muối dược dụng của nó, và losartan hoặc muối dược dụng của nó được bào chế thành dạng liều, trong đó thành phần hoạt chất tách biệt với nhau về mặt vật lý với nhau sao cho diện tích bề mặt tiếp xúc giữa chúng được làm giảm đến mức tối đa nhất có thể. Tốt hơn là viên nén hai lớp, trong đó lớp amlodipin chứa amlodipin hoặc muối dược dụng của nó và lớp losartan chứa losartan hoặc muối dược dụng của nó được tách biệt với nhau. Viên nén hai lớp này có thể được sản xuất, ví dụ bằng cách đặt lớp trên chứa amlodipin và tá dược lên lớp dưới được làm cứng chứa kali losartan và chất phụ gia và nén hai lớp này bằng máy dập viên nén.

Về mặt này, propyl gallat tốt hơn nếu có thể được chứa trong lớp amlodipin chứa amlodipin hoặc muối dược dụng của nó.

Tốt hơn, nếu propyl gallat được sử dụng với lượng từ 0,001 đến 1% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm, cụ thể hơn với lượng từ 0,001 đến 0,5% trọng lượng, và tốt nhất nếu với lượng từ 0,001 đến 0,1% trọng lượng. Khi được sử dụng ở hàm lượng này, propyl gallat làm tăng một cách thích hợp độ ổn định của các thành phần hoạt chất.

Trong một phương án được ưu tiên theo sáng chế, amlodipin hoặc muối dược dụng của nó được chứa với lượng từ 1 đến 6% trọng lượng, và losartan hoặc muối dược dụng của nó được chứa với lượng từ 5 đến 30% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm. Tốt hơn nữa, nếu hàm lượng của amlodipin hoặc muối dược dụng của nó và losartan hoặc muối dược dụng của nó có thể lần lượt là từ 1,2 đến 3,5% trọng lượng và từ 10 đến 20% trọng lượng.

Ví dụ, trên cơ sở một viên nén, chế phẩm kết hợp theo sáng chế tốt hơn nếu có thể chứa amlodipin với lượng từ 3 đến 12mg và losartan với lượng từ 30 đến 120mg, và tốt hơn nữa, nếu amlodipin với lượng từ 5 đến 10mg, và losartan với lượng từ 50

đến 100mg.

Để sử dụng trong sáng chế, muối dược dụng của amlodipin có thể được điều chế với muối cộng axit không độc chứa anion dược dụng, ví dụ: clorua, bromua, sulfat, phosphat, axetat, maleat, fumarat, lactat, tartrat xitrat, gluconat, besylat, và camsylat, ưu tiên nhất là amlodipin besylat và kali losartan.

Tốt nhất, nếu dược phẩm theo sáng chế có thể chứa: amlodipin besylat, xenluloza vi tinh thể, D-manitol, natri tinh bột glycolat, povidon, magie stearat và propyl gallat đối với lớp amlodipin, và kali losartan, xenluloza vi tinh thể, crospovidon và magie stearat đối với lớp losartan.

Để đảm bảo độ ổn định lâu dài, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm chất bao. Chất bao bất kỳ có thể được sử dụng, miễn là nó thường được sử dụng trong lĩnh vực này. Tốt hơn nếu chất bao này là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm chất bao tan trong nước chứa dẫn xuất rượu polyvinylic, dẫn xuất axit metacrylic, và dẫn xuất axit polyacrylic, Kollicoat® Protect, Opadry, và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC), với Kollicoat® Protect được ưu tiên hơn.

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm chất phụ gia dược dụng. Chất phụ gia này có thể được sử dụng với lượng từ 5 đến 90% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm, và tốt hơn nữa, nếu với lượng từ 50 đến 90% trọng lượng. Chất phụ gia bất kỳ có thể được sử dụng nếu nó là dược dụng. Ví dụ về chất phụ gia bao gồm: chất độn, chất làm đặc, chất làm rã, chất làm trơn, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất đẳng trương, chất đệm, chất bao, chất làm ngọt, chất làm tăng độ hòa tan, bazơ, chất phân tán, chất làm ẩm, chất tạo huyền phù, chất ổn định, chất tạo màu, chất thơm, chất phụ gia tan trong nước và tá dược. Chi tiết hơn, chất làm rã có thể là: xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol, natri xitrat, canxi phosphat, glyxin, tinh bột, natri tinh bột glycolat, Crospovidon, Croscamelloza natri, và phức hợp silicat cụ thể; tá dược dính có thể bao gồm povidon, polyvinyl pyrrolidon, hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), sucroza, gelatin, gôm acacia, macrogol, dẫn xuất silicat như axit silixic khan nhẹ, nhôm silicat tổng hợp, canxi silicat hoặc magie metasilicat aluminat, phosphat như canxi hydro phosphat, cacbonat như canxi cacbonat, và hỗn hợp của nó; và tá dược trơn bao gồm axit stearic, stearat kim loại như canxi stearat hoặc magie stearat, bột talc, silic dioxit

keo, este của fructoza axit béo, dầu thực vật được hydro hóa, sáp có điểm nóng chảy cao, este của axit béo glyxeryl, glxcerol divehenat, bột talc, và hỗn hợp của chúng.

Để sử dụng trong sáng chế, tá dược rã có tác dụng làm cho chế phẩm rắn vỡ nhanh thành các mảnh nhỏ hơn trong dịch vị, tạo thuận lợi cho sự hòa tan đạt đến tốc độ đủ lớn.

Để cải thiện sự hòa tan của chế phẩm rắn, không kể các dạng khác, viên nén, việc lựa chọn tá dược rã thích hợp và sử dụng lượng thích hợp tá dược rã là rất quan trọng. Khi sự hòa tan bị giảm do chậm rã, tá dược rã có thể được sử dụng với lượng gia tăng. Tuy nhiên, lượng dư tá dược rã có thể làm cho viên nén mất khả năng giữ được độ bền đủ để duy trì hình dạng và các đặc điểm của nó trong quy trình bào chế và đóng gói viên nén hoặc trong quá trình vận chuyển và bảo quản viên nén. Do đó, việc lựa chọn tá dược rã thích hợp là rất quan trọng, và việc đưa vào lượng tá dược rã cần phải được giới hạn.

Tốt hơn nếu tá dược rã có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến 10% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm, và tốt hơn nữa với lượng từ 3 đến 7% trọng lượng. Trong khoảng khối lượng đã cho này, tá dược rã hấp thu nước để làm cho chế phẩm vỡ thành nhiều mảnh nhỏ hơn, do đó tạo thuận lợi cho sự giải phóng các thành phần hoạt chất và đạt được mức nồng độ huyết thanh có tác dụng dược lý của thành phần hoạt chất.

Chế phẩm theo sáng chế có thể phòng và điều trị các rối loạn tim mạch được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: bệnh đau thắt ngực, bệnh tăng huyết áp, bệnh co thắt động mạch, bệnh loạn nhịp tim, chứng to tim, bệnh suy tim xung huyết, chứng nghẽn mạch và bệnh nhồi máu cơ tim.

Sử dụng phương pháp thông thường, dược phẩm rắn theo sáng chế có thể được bào chế thành viên nén, viên nang, chế phẩm nhiều hạt, v.v.. mà có thể được sử dụng qua đường miệng, dưới lưỡi, hoặc các đường khác. Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành viên nén cho liều uống. Ví dụ, các thành phần của chế phẩm theo sáng chế có thể được trộn đơn giản, và được bào chế dễ dàng thành viên nén bằng cách sử dụng máy dập viên. Sẽ là rõ ràng với các người có hiểu biết trong lĩnh vực này là tổng liều hàng ngày thích hợp có thể được xác định bởi bác sỹ.

Sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn thông qua các ví dụ sau đây, các ví dụ này được

đưa ra nhằm minh họa sáng chế và sẽ không làm giới hạn sáng chế này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm về độ ổn định giữa amlodipin và losartan

Để kiểm tra sự thay đổi độ ổn định giữa amlodipin và losartan với sự tương tác giữa chúng, hàm lượng của chúng được đo sau khi chúng được trộn bằng phương pháp vật lý và được đưa vào các điều kiện gia tốc.

(1) Phương pháp thử nghiệm

Amlodipin và losartan được trộn bằng phương pháp vật lý với lượng được thể hiện trong ví dụ so sánh 1 và 2 của bảng 1, dưới đây. Trong ví dụ so sánh 3, thành phần của ví dụ so sánh 2 được bào chế thành viên nén để kiểm tra ảnh hưởng của áp suất và nhiệt độ, áp dụng cho chế phẩm này, lên độ ổn định giữa amlodipin và losartan. Hỗn hợp được nén ở áp suất 20kPa trong ví dụ so sánh 3.

Bảng 1

Đối tượng	Thành phần	Ví dụ so sánh 1		Ví dụ so sánh 2		Ví dụ so sánh 3	
		Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)
Thành phần dược chất	Amlodipin besylat	6,94	12,2	6,94	1,7	6,94	1,7
	Kali losartan	50	87,8	50	12,5	50	12,5
Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể (101)	-	-	130	32,6	130	32,6
	Xenluloza vi tinh thể (102)	-	-	135,1	33,9	135,1	33,9
Tá dược	D-manitol	-	-	40	10,0	40	10,0
Tá dược rã	Natri tinh bột glycolat	-	-	17	4,3	17	4,3
	Crospovidon	-	-	12	3,0	12	3,0
Tá	Povidon	-	-	5	1,3	5	1,3

dược dính							
Tá dược trơn	Magie stearat	-	-	3	0,8	3	0,8
Khối lượng		56,94	100	399,04	100	399,04	100
Trạng thái		Bột		Bột		Viên nén	

Để kiểm tra độ ổn định giữa amlodipin và losartan, các hỗn hợp của ví dụ so sánh 1 và 2, và viên nén của ví dụ so sánh 3 được đưa vào buồng gia tốc. Hàm lượng của amlodipin và losartan được đo ngay sau khi bào chế hỗn hợp và viên nén; và sau 2 và 5 tuần đưa vào điều kiện gia tốc.

Bảng 2

Nhiệt độ	40 ± 2°C
Độ ẩm tương đối	75 ± 5%

Hàm lượng của amlodipin và losartan được đo như sau.

① Quy trình đo hàm lượng amlodipin

Ba viên nén của ví dụ so sánh 3 được cân chính xác và được nghiền thành bột. Khối lượng tương ứng của bột của ví dụ so sánh 1 và 2 được lấy riêng ra.

Lượng của mỗi mẫu tương ứng với 5mg amlodipin được cân và được đưa vào bình đo thể tích màu nâu 100ml, sau đó pha động được bổ sung vào để tạo ra thể tích 100ml. Trong dung dịch, 25ml được lấy ra, và được đưa vào bình đo thể tích màu nâu 50ml. Pha động được rót vào bình này đến khi bề mặt của pha động ngang bằng chính xác với đường được đánh dấu, sau đó lọc qua thiết bị lọc màng cỡ lỗ 0,45μm. Các hàm lượng được xác định bằng HPLC trong các điều kiện được thể hiện trong bảng 3, dưới đây.

② Quy trình để xác định hàm lượng của losartan

Ba viên nén của ví dụ so sánh 3 được cân chính xác, nghiền thành bột. Lượng bột tương ứng của các ví dụ so sánh 1 và 2 được lấy riêng.

Lượng của mỗi mẫu tương ứng với 50mg kali losartan được cân, và được đưa vào bình định mức 200ml, sau đó pha động A (dung dịch đệm muối phosphat : axetonitril (85:15,% theo thể tích)) được bổ sung vào đó để đạt đến thể tích 100ml. Sau khi chiết siêu âm trong 10 phút, pha động A được bổ sung vào để đạt đến thể tích 200ml. Tiến hành lọc qua thiết bị lọc màng cỡ lỗ 0,45µm. Các hàm lượng được xác định bằng HPLC trong các điều kiện được thể hiện trong bảng 3, dưới đây.

Bảng 3

	Amlodipin	Losartan
Cảm biến	Máy đo phổ hấp thụ UV (bước sóng 350nm)	Máy đo phổ hấp thụ UV (bước sóng 250nm)
Cột	Ống sạch, đường kính trong 4,6mm và dài 150mm, được nạp bằng silicagel được octadecylsilyl hóa cỡ 5µm cho sắc ký lỏng	Ống sạch, đường kính trong 4,6mm và dài 150mm, được nạp bằng silica gel được octadexylsilyl hóa cỡ 5µm cho sắc ký lỏng
Pha động	MeOH : 0,03mol/l kali dihydro phosphat (600:400, v/v)	Pha động A: dung dịch đệm phosphat: axetonitril (85:15,% theo thể tích) Pha động B: axetonitril
Tốc độ chảy	1,5ml/phút	1,2ml/phút
Nhiệt độ cột		35℃
Hệ gradien		2 phút : pha động A 80%, pha động B 20% 2 phút : pha động A 80%, pha động B 20% 8 phút: pha động A 40%, pha động B 60% 10 phút: pha động A 80%, pha động B 20% 15 phút: pha động A 80%, pha động B 20%

(2) Kết quả thử nghiệm

Kết quả thu được bằng cách thực hiện các quy trình này được tóm tắt trong bảng 4, dưới đây.

Hàm lượng amlodipin và losartan được xác định bằng cách tính toán lần lượt theo công thức toán học 1 và 2.

[Công thức toán học 1]

Hàm lượng (%) của amlodipin ($C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$: 408,88)

$$= \frac{A_T}{A_S} \times \frac{W_S}{W_T} \times \frac{T}{C} \times \frac{408,88}{641,17} \times D \times P$$

A_S: giá trị vùng đỉnh của amlodipin trong dung dịch chuẩn

A_T: giá trị vùng đỉnh của amlodipin trong dung dịch thử nghiệm

W_S: khối lượng của mẫu chuẩn đã lấy chứa amlodipin camsylat (mg)

W_T: khối lượng của mẫu thử nghiệm đã lấy

T: khối lượng trung bình của mẫu thử nghiệm (mg)

C: khối lượng được chỉ định của amlodipin trong mỗi viên nén (mg)

D: số lần pha loãng

P: độ tinh khiết của mẫu chuẩn chứa amlodipin camsylat (%)

[Công thức toán học 2]

Hàm lượng (%) của kali losartan

$$= \frac{A_T}{A_S} \times \frac{W_S}{W_T} \times \frac{T}{C} \times P$$

A_T: giá trị vùng đỉnh của kali losartan trong dung dịch thử nghiệm

A_S: giá trị vùng đỉnh của kali losartan trong dung dịch chuẩn

W_S: khối lượng của mẫu chuẩn đã lấy chứa kali losartan (mg)

W_T: khối lượng của mẫu thử nghiệm đã lấy

T: khối lượng trung bình của mẫu thử nghiệm (mg)

C: khối lượng được chỉ định của kali losartan trong mỗi viên nén (mg)

P: độ tinh khiết của mẫu chuẩn chứa kali losartan (%)

Bảng 4

Hàm lượng		Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
Amlodipin	Hàm lượng ban đầu	97,9%	98,3%	89,3%
	Sau 2 tuần	83,1%	94,1%	43,7%
	Sau 5 tuần	19,4%	19,0%	18,8%
Losartan	Hàm lượng ban đầu	99,7%	99,4%	105,5%
	Sau 2 tuần	97,1%	99,5%	103,1%
	Sau 5 tuần	98,4%	100,7%	111,3%

Như có thể thấy trong bảng 4, hàm lượng amlodipin bị giảm mạnh ngay cả khi chỉ tiếp xúc vật lý với losartan. Kali losartan ảnh hưởng mạnh đến amplodipin, như thấy được từ quan sát này là hàm lượng amplidipin bị giảm đến 20% chỉ trong vòng 5 tuần. Như đối với các viên nén được bào chế từ hỗn hợp vật lý trong ví dụ so sánh 3, hàm lượng amplodipin bị giảm với tốc độ lớn hơn theo thời gian, điều này cho thấy là nhiệt độ hoặc áp suất cũng có tác động mạnh đến độ ổn định của amlodipin.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm tác dụng của chất chống oxy hóa

Khi được trộn với nhau, amlodipin và losartan được quan sát thấy là giảm độ ổn định theo thời gian do sự tiếp xúc vật lý giữa chúng, nhiệt độ và áp suất. Như một giải pháp để làm tăng độ ổn định, chất chống oxy hóa được sử dụng. Về điểm này, hai chất chống oxy hóa khác nhau sẵn có dưới dạng tá dược được lựa chọn, và được kiểm tra về tác dụng trên độ ổn định của amlodipin và losartan.

BHA (butylated hydroxy anisole), là chất chống oxy hóa tổng hợp điển hình có tác dụng liên kết với oxy để tạo ra các gốc, và axit xitric, là chất chống oxy hóa tạo chelat điển hình được đặc trưng bằng phản ứng tạo chelat, được lựa chọn.

(1) Phương pháp thử nghiệm

Amlodipin và losartan được trộn bằng phương pháp vật lý, cùng với chất chống oxy hóa, như được thể hiện trong ví dụ so sánh 4 và 6 của bảng 5 dưới đây. Hỗn hợp

của ví dụ so sánh 4 và 6 được bào chế thành viên nén trong ví dụ so sánh 5 và 7. Việc bào chế được thực hiện bằng cách sử dụng máy dập viên quay ở áp suất 10 kpa và độ dày 5,10mm.

Các hỗn hợp và viên nén này được đưa vào buồng gia tốc trong các điều kiện được thể hiện trong bảng 2. Hàm lượng của amlodipin và losartan được đo ngay sau khi bào chế hỗn hợp và viên nén, và sau hai và 5 tuần đưa vào buồng gia tốc.

Để đo hàm lượng amlodipin và losartan, quy trình giống như trong ví dụ thử nghiệm 1 được sử dụng. Các hàm lượng của amlodipin và losartan được tính toán lần lượt theo công thức toán 1 và 2.

Bảng 5

Đối tượng	Thành phần	Ví dụ so sánh 4		Ví dụ so sánh 5		Ví dụ so sánh 6		Ví dụ so sánh 7	
		Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)
Thành phần dược chất	Amlodipin besylat	6,94	1,67	6,94	1,67	6,94	1,38	6,94	1,38
	Kali losartan	50	12,02	50	12,02	50	9,96	50	9,96
Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể (101)	130	31,25	130	31,25	130	25,89	130	25,89
	Xenluloza vi tinh thể (102)	135,1	32,47	135,1	32,47	135,1	26,91	135,1	26,91
Tá dược	D-manitol	40	9,61	40	9,61	40	7,97	40	7,97
Tá dược rã	Natri tinh bột glycolat	17	4,09	17	4,09	17	3,39	17	3,39
	Crospovidon	12	2,88	12	2,88	12	2,39	12	2,39
Tá dược dính	Povidon	5	1,20	5	1,20	5	1,00	5	1,00
Tá dược trơn	Magie stearat	3	0,72	3	0,72	3	0,60	3	0,60
Chất chống oxy hóa	BHA	17	4,09	17	4,09	-	-	-	-
	Axit xitric	-	-	-	-	103	20,52	103	20,52
Tổng số		416,04	100,00	416,04	100,00	502,04	100,00	502,04	100,00
Trạng thái		Bột		Viên nén		Bột		Viên nén	

(2) Kết quả thử nghiệm

Kết quả thu được từ thử nghiệm này được tóm tắt trong bảng 6, dưới đây.

Bảng 6

Hàm lượng		Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7
Amlodipin	Ban đầu	99,7%	91,9%	97,1%	90,4%
	Sau 5 tuần	93,3%	83,4%	102,7%	92,1%
Losartan	Ban đầu	100,7%	101,0%	103,6%	101,3%
	Sau 5 tuần	105,5%	101,9%	100,0%	97,9%

Trước đây, amlodipin được quan sát thấy là thể hiện sự thay đổi hàm lượng mạnh, ngay cả khi tiếp xúc vật lý đơn giản với rosaltan. Khi có mặt chất chống oxy hóa, như được thể hiện trong bảng 6, hàm lượng amlodipin được duy trì hằng định trong một khoảng thời gian dài. Cả hai chất chống oxy hóa đều cải thiện độ ổn định của amlodipin khi có mặt losartan, và ngược lại. Thêm vào đó, các chất chống oxy hóa này đảm bảo độ ổn định amlodipin theo thời gian ngay cả sau khi dập viên trong các điều kiện nhiệt độ và áp suất, do đó amlodipin vẫn duy trì được hàm lượng ban đầu của nó. Ngoài ra, hàm lượng của kali losartan không thay đổi đáng kể và vẫn duy trì ổn định ngay cả trong các điều kiện nhiệt độ hoặc áp suất khi chất chống oxy hóa được sử dụng cùng với nhau.

Ví dụ thử nghiệm 3: thử nghiệm lựa chọn chất chống oxy hóa

3.1 Thử nghiệm về độ ổn định phụ thuộc chất chống oxy hóa

Trên cơ sở sự đóng góp của chất chống oxy hóa vào độ ổn định như được chứng minh trên đây, 12 chất chống oxy hóa khác nhau được kiểm tra để chọn ra một chất tối ưu.

(1) Bào chế chế phẩm kết hợp

Hỗn hợp vật lý chứa 12 chất chống oxy hóa được tạo ra, như được thể hiện trong ví dụ 1 và ví dụ so sánh 8 đến 21 của bảng 7 đến 10. Hỗn hợp của hai chất chống oxy hóa được sử dụng để thể hiện tác dụng hiệp đồng. Hỗn hợp của BHA và BHT được sử dụng trong ví dụ so sánh 13 trong khi đó axit xitric và BHA được sử dụng kết hợp trong ví dụ so sánh 14. Chế phẩm kết hợp không có chất chống oxy hóa

được tạo ra trong ví dụ so sánh 8.

Mỗi thành phần được trộn bằng phương pháp vật lý, và được bào chế thành viên nén bằng cách sử dụng máy dập viên. Các hỗn hợp và các viên nén được đưa vào buồng gia tốc trong các điều kiện được thể hiện trong bảng 2. Hàm lượng của amlodipin và losartan được đo ngay sau khi bào chế các hỗn hợp và viên nén này, và sau 2 và 5 tuần trong điều kiện gia tốc. Các hỗn hợp này được bào chế thành từng viên nén ở áp suất 10kPa.

Hàm lượng amlodipin và losartan được đo theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1.

Bảng 7

Đối tượng	Thành phần	Ví dụ 1		Ví dụ so sánh 8		Ví dụ so sánh 9		Ví dụ so sánh 10		Ví dụ so sánh 11	
		Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)
Thành phần dược chất	Amlodipin besylat	6,94	1,74	6,94	1,74	6,94	1,67	6,94	1,67	6,94	1,38
	Kali losartan	50	12,53	50	12,53	50	12,02	50	12,02	50	9,96
Tá dược độn	Xenlulozơ vi tinh thể(101)	130	32,57	130	32,58	130	31,25	130	31,25	130	25,89
	Xenlulozơ vi tinh thể (102)	135,1	33,85	135,1	33,86	135,1	32,47	135,1	32,47	135,1	26,91
Tá dược	D-manitol	40	10,02	40	10,02	40	9,61	40	9,61	40	7,97
Tá dược rã	Natri tinh bột glycolat	17	4,26	17	4,26	17	4,09	17	4,09	17	3,39
	Crospovidon	12	3,01	12	3,01	12	2,88	12	2,88	12	2,39
Tá dược dính	Povidon	5	1,25	5	1,25	5	1,20	5	1,20	5	1,00
Tá dược trơn	Magie stearat	3	0,75	3	0,75	3	0,72	3	0,72	3	0,60
Chất	BHA	-	-	-	-	-	-	17	4,09	-	-

chống oxy hóa	Axit xitric	-	-	-	-	-	-	-	-	103	20,52
	BHT	-	-	-	-	17	4,09	-	-	-	-
	Propyl gallat	0,06	0,02	-	-	-	-	-	-	-	-
Tổng		399,1	100	399,04	100	416,04	100	416,04	100	502,04	100

Bảng 8

Đặc điểm	Thành phần	Ví dụ so sánh 12		Ví dụ so sánh 13		Ví dụ so sánh 14		Ví dụ so sánh 15	
		Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)
Thành phần dược chất	Amlodipin besylat	6,94	1,73	6,94	1,34	6,94	1,47	6,94	1,66
	Kali losartan	50	12,50	50	9,63	50	10,58	50	11,93
Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể(101)	130	32,50	130	25,05	130	27,51	130	31,02
	Xenluloza vi tinh thể(102)	135,1	33,77	135,1	26,03	135,1	28,59	135,1	32,24
Tá dược	D-manitol	40	10,00	40	7,71	40	8,46	40	9,55
Tá dược rã	Natri tinh bột glycolat	17	4,25	17	3,28	17	3,60	17	4,06
	Crospovidon	12	3,00	12	2,31	12	2,54	12	2,86
Tá dược dính	Povidon	5	1,25	5	0,96	5	1,06	5	1,19
Tá dược trơn	Magie stearat	3	0,75	3	0,58	3	0,63	3	0,72
Chất chống oxy hóa	BHA	-	-	8,5	1,64	8,5	1,80	-	-
	Axit xitric	-	-	-		65	13,76	-	-
	BHT	-	-	8,5	1,64	-	-	-	-
	Natri ascorbat	1	0,25	103	19,84	-	-	-	-
	Kẽm oxit	-	-	-	-	-	-	20	4,77
Tổng		400,04	100	519,04	100	472,54	100	419,04	100

Bảng 9

Đặc điểm	Thành phần	Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh

		16		17		18		19		20		21	
		Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)
Thành phần dược chất	Amlodipin besylat	6,94	1,66	6,94	1,66	6,94	1,69	6,94	1,66	6,94	1,66	6,94	1,74
	Kali losartan	50	11,93	50	11,93	50	12,21	50	11,93	50	11,93	50	12,51
Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể (101)	130	31,02	130	31,02	130	31,74	130	31,02	130	31,02	130	32,54
	Xenluloza vi tinh thể (102)	135,1	32,24	135,1	32,24	135,1	32,99	135,1	32,24	135,1	32,24	135,1	33,81
Tá dược	D-manitol	40	9,55	40	9,55	40	9,77	40	9,55	40	9,55	40	10,01
Tá dược rã	Natri tinh bột glycolat	17	4,06	17	4,06	17	4,15	17	4,06	17	4,06	17	4,25
	Crospovidon	12	2,86	12	2,86	12	2,93	12	2,86	12	2,86	12	3,00
Tá dược dính	Povidon	5	1,19	5	1,19	5	1,22	5	1,19	5	1,19	5	1,25
Tá dược trơn	Magie stearat	3	0,72	3	0,72	3	0,73	3	0,72	3	0,72	3	0,75
Chất chống oxy hóa	Kẽm oxit	-	-	-	-	8,5	2,08	-	-	-	-	-	-
	Axit ascorbic	20	4,77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Na hydro sulfit	-	-	20	4,77	-	-	-	-	-	-	-	-
	Na edetat	-	-	-	-	2	0,49	-	-	-	-	-	-
	Tocopherol axetat	-	-	-	-	-	-	20	4,77	-	-	-	-
	Tocopherol	-	-	-	-	-	-	-	-	20	4,77	-	-
	Na pyrosulfit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	0,13
Tổng		419,04	100	419,04	100	409,54	100	419,04	100	419,04	100	399,54	100

(2) Kết quả thử nghiệm

Kết quả thu được từ thử nghiệm được tóm tắt trong bảng 10 và 11, dưới đây.

Bảng 10

Hàm lượng		Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ so sánh 10	Ví dụ so sánh 11	Ví dụ so sánh 12	Ví dụ so sánh 13	Ví dụ so sánh 14
Amlodipin	Ban đầu	93,1%	96,6%	92,8%	90,8%	91,1%	91,6%	94,1%	94,2%
	2 tuần	93,9%	93,4%	90,9%	92,3%	98,2%	90,9%	90,6%	99,0%
	5 tuần	95,8%	90,8%	94,6%	92,7%	-	88,2%	93,5%	-
Losartan	Ban đầu	99,2%	96,9%	102,5%	96,4%	99,0%	94,5%	99,8%	59,4%
	2 tuần	98,3%	94,8%	99,0%	86,8%	53,2%	99,0%	95,3%	56,8%
	5 tuần	100,9%	92,3%	101,2%	96,2%	-	99,9%	102,4%	-

Bảng 11

Hàm lượng		Ví dụ so sánh 15	Ví dụ so sánh 16	Ví dụ so sánh 17	Ví dụ so sánh 18	Ví dụ so sánh 19	Ví dụ so sánh 20	Ví dụ so sánh 21
Amlodipin	Ban đầu	97,3%	95,5%	91,5%	94,8%	96,2%	97,3%	98,2%
	2 tuần	90,1%	89,5%	88,5%	90,3%	95,4%	94,2%	93,1%
	5 tuần	81,5%	80,6%	75,7%	76,5%	80,8%	83,2%	77,5%
Losartan	Ban đầu	95,9%	102,5%	100,4%	95,7%	94,5%	93,1%	97,2%
	2 tuần	92,8%	95,1%	80,8%	79,2%	98,3%	91,0%	95,3%
	5 tuần	90,3%	80,2%	65,2%	70,5%	95,3%	87,5%	90,4%

Như được hiểu từ số liệu của bảng 10 và 11, 12 các chất chống oxy hóa khác nhau và hỗn hợp của chúng có ảnh hưởng đến độ ổn định của amlodipin và losartan. Tuy nhiên, axit xitric, natri hydro sulfit, và natri edentat có xu hướng làm giảm hàm lượng của losartan, trong khi đó kẽm oxit, axit ascorbic, tocopherol axetat, tocopherol, và natri pyrosulfit làm giảm hàm lượng của amlodipin. Các chất chống oxy hóa còn lại BHA, BHT, và propyl gallat được quan sát thấy là duy trì ổn định hàm lượng của cả amlodipin và losartan. Do đó, BHT, propyl gallat, và hỗn hợp của BHT và BHA được chọn để làm ổn định amlodipin và losartan.

3.2 Thử nghiệm về việc lựa chọn chất chống oxy hóa

Trong số ba chất chống oxy hóa (BHT, propyl gallat, BHT+BHA) mà được đã được chứng minh là đảm bảo độ ổn định của amlodipin và losartan trong ví dụ thử nghiệm 3.1, chất tốt nhất có tác dụng ổn định tối ưu được xác định như sau.

(1) Phương pháp thử nghiệm

Amlodipin và losartan được trộn bằng phương pháp vật lý với ba loại chất chống oxy hóa như được thể hiện trong ví dụ 2 và ví dụ so sánh 22 và 23 của bảng 12 dưới đây.

Các hỗn hợp được bào chế thành viên nén 2 lớp chứa lớp amlodipin và lớp losartan, mỗi lớp chứa chất chống oxy hóa. Các viên nén hai lớp được bào chế để có độ dày 5,30mm bằng cách sử dụng máy dập viên 2 lớp ở áp suất 12,5kPa. Mỗi viên nén được đưa vào buồng gia tốc trong các điều kiện của bảng 2. Các hàm lượng của

amlodipin và losartan được đo ngay sau khi bào chế viên nén, và sau 2, 4 và 8 tuần tiếp xúc với các điều kiện gia tốc.

① Quy trình đo hàm lượng amlodipin

Ba viên nén của mỗi mẫu được cân chính xác, và được nghiền thành bột. Lượng mỗi mẫu tương ứng với 5mg amlodipin được cân, và được đưa vào bình đong thể tích màu nâu 100ml, sau đó pha động được bổ sung vào bình này để đạt được thể tích 100ml. Trong dung dịch này, 25ml được lấy ra, và được đưa vào bình đong thể tích màu nâu 50ml. Pha động được rót vào bình đong này đến khi bề mặt pha động thẳng hàng chính xác với đường được đánh dấu, sau đó lọc qua màng lọc cỡ 0,45μm. Các hàm lượng được xác định bằng HPLC trong các điều kiện được thể hiện trong bảng 3.

② Quy trình đo hàm lượng losartan

Ba viên nén của mỗi mẫu được cân chính xác, và được nghiền thành bột. Lượng của mỗi mẫu tương ứng với 50mg kali losartan được cân, và được đưa vào bình đong thể tích 200ml, sau đó pha động A được bổ sung bình này vào để đạt được thể tích 100ml. Sau khi chiết siêu âm trong 10 phút, pha động A được bổ sung bình này vào để đạt được thể tích chính xác 200ml. Tiến hành lọc qua màng lọc cỡ 0,45μm. Các hàm lượng được xác định bằng HPLC trong các điều kiện được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 12

Đặc điểm	Thành phần		Ví dụ 2		Ví dụ so sánh 22		Ví dụ so sánh 23	
			Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)
Thành phần dược chất	Amlodipin besylat	Lớp amlodipin	6,94	1,74	6,94	1,66	6,94	1,66
Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể (101)		130	32,57	130	31,02	130	31,02
Tá dược	D-manitol		40	10,02	40	9,55	40	9,55
Tá dược	Natri tinh bột		17	4,26	17	4,06	17	4,06

rã	glycolat							
Tá dược dính	Povidon		5	1,25	5	1,19	5	1,19
Tá dược trơn	Magie stearat		1,5	0,38	3	0,72	3	0,72
Chất chống oxy hóa	BHT				17	4,06	8,5	2,03
	BHA						8,5	2,03
	Propyl gallat		0,06	0,02				
Thành phần dược chất	Kali losartan	Lớp losartan	50	12,53	50	11,93	50	11,93
Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể (102)		135,1	33,85	135,1	32,24	135,1	32,24
Tá dược rã	Crospovidon		12	3,01	12	2,86	12	2,86
Tá dược trơn	Magie stearat		1,5	0,38	3	0,72	3	0,72
Tổng khối lượng			399,1	100,00	419,04	100,00	419,04	100,00

(2) Kết quả thử nghiệm

Kết quả thu được từ thử nghiệm này được tóm tắt trong bảng 13, dưới đây.

Bảng 13

Hàm lượng		Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 22	Ví dụ so sánh 23
Amlodipin	Ban đầu	93,6%	96,0%	99,6%
	4 tuần	90,4%	87,0%	91,1%
	8 tuần	84,6%	81,2%	
Losartan	Ban đầu	99,3%	96,8%	101,6%
	4 tuần	102,5%	103,5%	96,5%
	8 tuần	100%	97%	

Như có thể thấy trong bảng 13, hàm lượng của amlodipin và losartan ở giai đoạn ban đầu và ở 4 và 8 tuần sau thử nghiệm gia tốc là giống nhau đối với các chế phẩm này. Tuy nhiên, các viên nén của ví dụ so sánh 22 và 23 sử dụng chỉ mình BHT

và kết hợp với BHA chuyển màu nâu sau lần lượt 4 và 8 tuần sau thử nghiệm gia tốc. Do đó, chất chống oxy hóa propyl gallat mà được sử dụng trong ví dụ 2 được xác định là có khả năng chống oxy hóa mạnh với ảnh hưởng hóa lý trên các viên nén là ít nhất.

Ví dụ thử nghiệm 4: thử nghiệm về sự đảm bảo độ ổn định của hỗn hợp

Để làm giảm thiểu tối đa sự tương tác giữa amlodipin và losartan, các chế phẩm mà được bao bằng chất bao chống nước hiệu quả được bào chế. Các chế phẩm này được đo độ ổn định phụ thuộc màng bao.

4.1 So sánh các chế phẩm

Khi được tiếp xúc với nhau, amlodipin và rozalta trở nên kém ổn định do sự tương tác giữa chúng hoặc với tá dược, như được chứng minh trong các thử nghiệm trước đây. So sánh độ ổn định được thực hiện giữa viên nén hai lớp bao gồm lớp amlodipin và lớp losartan mà đã được thiết kế để làm giảm tối đa diện tích tiếp xúc giữa amlodipin và losartan, và viên nén đơn trong đó amlodipin và losartan được trộn bằng phương pháp vật lý.

(1) Quy trình thử nghiệm

Amlodipin và losartan được trộn như được thể hiện trong ví dụ 3 và 4 của bảng 14 và được bào chế thành viên nén hai lớp chứa lớp amlodipien và lớp losartan, và viên nén một lớp. Mỗi viên nén được đưa vào buồng gia tốc trong các điều kiện của bảng 2, và các hàm lượng của amlodipin và losartan được đo ngay sau khi bào chế viên nén, và sau 2, 4 và 8 tuần được đưa vào buồng gia tốc.

Việc đo hàm lượng amlodipin và losartan được thực hiện theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1.

Bảng 14

Đặc điểm	Thành phần	Ví dụ 3 (Viên nén hai lớp)			Ví dụ 4 (viên nén một lớp)	
Character	ingredient	Hàm lượng (mg)		Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)
Thành phần dược chất	Amlodipin besylat	Lớp amlodipin	6,94	1,74	6,94	1,74
Tá dược	Xenluloza vi tinh		130,00	32,57	130,00	32,57

độn	thể (101)					
Tá dược	D-manitol		40,00	10,02	40,00	10,02
Tá dược rã	Natri tinh bột glycolat		17,00	4,26	17,00	4,26
Tá dược dính	Povidon		5,00	1,25	5,00	1,25
Tá dược trơn	Magie stearat		1,50	0,38		
Chất chống oxy hóa	Propyl gallat		0,06	0,02	0,06	0,02
Thành phần dược chất	Kali losartan	Lớp losartan	50,00	12,53	50,00	12,53
Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể (102)		135,10	33,85	135,10	33,85
Tá dược rã	Crospovidon		12,00	3,01	12,00	3,01
Tá dược trơn	Magie stearat		1,50	0,38	3,00	0,75
Tổng			399,10	100,00	399,10	100,00

(2) Kết quả thử nghiệm

Kết quả thu được trong thử nghiệm được đưa ra trong bảng 15.

Bảng 15

Hàm lượng		Ví dụ 3	Ví dụ 4
Amlodipin	Ban đầu	99,6%	96,7%
	2 tuần	98,4%	95,0%
	4 tuần	95,6%	91,2%
	8 tuần	94,4%	88,5%
Losartan	Ban đầu	100,3%	96,8%
	2 tuần	99,6%	96,9%
	4 tuần	99,5%	96,6%
	8 tuần	98,4%	96%

Như được hiểu từ số liệu của bảng 15, các bảng của ví dụ 3 và 4 được theo dõi duy trì các hàm lượng của amlodipin và rosaltan một cách ổn định ngay cả sau 8 tuần.

Tuy nhiên, viên nén của ví dụ 3 ít có xu hướng giảm hàm lượng theo thời gian. Do đó, viên nén hai lớp tốt hơn các viên nén một lớp về độ ổn định, viên nén này được xem là có thể giúp tạo ra sự tiếp xúc tối thiểu giữa hai thành phần dược chất nhờ đó ngăn cản sự tương tác giữa chúng.

4.2 Thử nghiệm bao

Để kiểm tra độ ổn định trong thời gian dài, dược chất hỗn hợp theo sáng chế được bao bằng ba chất bao khác nhau và được theo dõi sự thay đổi độ ổn định theo thời gian.

(1) Bào chế

Amlodipin và losartan được bào chế thành viên nén hai lớp bao gồm lớp amlodipin và lớp losartan, như được thể hiện trong bảng 16, dưới đây. Viên nén này được bao bằng một trong ba chất bao (Kollicoat® Protect (BASF), Opadry, hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC)). Viên nén này được đưa vào buồng gia tốc trong các điều kiện của bảng 2. Viên nén này được đo hàm lượng amlodipin và losartan ngay sau khi bào chế, và sau 2, 4 và 8 tuần ở trong điều kiện gia tốc.

① Quy trình đo hàm lượng amlodipin

Ba viên nén của mỗi mẫu được cân chính xác, và được nghiền thành bột. Lượng của mỗi mẫu tương ứng với 5mg amlodipin được cân, và đưa vào bình đong thể tích màu nâu 100ml, sau đó pha động được bổ sung vào bình này để đạt được thể tích 100ml. Trong dung dịch này, 25ml được lấy ra, và được đưa vào bình đong thể tích màu nâu 50ml. Pha động được rót vào bình này để bề mặt pha động thẳng hàng chính xác với đường được đánh dấu, sau đó lọc qua màng lọc cỡ 0,45μm. Các hàm lượng được xác định bằng HPLC trong các điều kiện được thể hiện trong bảng 3.

② Quy trình đo hàm lượng losartan

Ba viên nén của ví dụ so sánh 3 được cân chính xác và được nghiền thành bột. Lượng của mỗi mẫu tương ứng với 50mg kali losartan được cân và được đưa vào bình đong thể tích 200ml, sau đó pha động A được bổ sung bình này vào để đạt được thể tích 100ml. Sau khi chiết siêu âm trong 10 phút, pha động A được bổ sung bình này vào để đạt được thể tích chính xác là 200ml. Tiến hành lọc qua màng lọc cỡ 0,45μm.

Các hàm lượng được xác định bằng HPLC trong các điều kiện được thể hiện trong bảng 3.

Bảng16

	Đối tượng	Thành phần	Ví dụ 5		Ví dụ 6		Ví dụ 7	
			Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ hàm lượng (%)
Lớp amlodipin	Thành phần dược chất	Amlodipin besylat	6,94	1,70	6,94	1,70	6,94	1,70
	Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể (101)	130,00	31,78	130,00	31,78	130,00	31,78
	Tá dược	D-manitol	40,00	9,78	40,00	9,78	40,00	9,78
	Tá dược rã	Natri tinh bột glycolat	17,00	4,16	17,00	4,16	17,00	4,16
	Tá dược dính	Povidon	5,00	1,22	5,00	1,22	5,00	1,22
	Tá dược trơn	Magie stearat	3,00	0,73	3,00	0,73	3,00	0,73
	Chất chống oxy hóa	Propyl gallat	0,06	0,01	0,06	0,01	0,06	0,01
Lớp losartan	Thành phần dược chất	Kali losartan	50,00	12,22	50,00	12,22	50,00	12,22
	Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể (102)	135,10	33,02	135,10	33,02	135,10	33,02
	Tá dược rã	Crospovidon	12,00	2,93	12,00	2,93	12,00	2,93
	Tá dược trơn	Magie stearat	3,00	0,73	3,00	0,73	3,00	0,73
	Chất bao	Bảo vệ kollicoat	7,00	1,71	-	-	-	-
		Opadry	-	-	7,00	1,71	-	-
		HPMC	-	-	-	-	7,00	1,71
Tổng khối lượng			409,10	100,00	409,10	100,00	409,10	100,00

(2) Kết quả thử nghiệm

Kết quả thu được từ thử nghiệm này được tóm tắt trong bảng 17, dưới đây.

Bảng 17

Hàm lượng		Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7
Amlodipin	Ban đầu	100,2%	97,7%	101,6%
	2 tuần	100,4%	95,6%	99,4%
	4 tuần	99,6%	94,1%	98,8%
	8 tuần	98,9%	93,5%	95,2%
Losartan	Ban đầu	99,5%	99,5%	100,3%
	2 tuần	99,3%	97,6%	98,4%
	4 tuần	99,9%	96,9%	96,5%
	8 tuần	99,5%	96,0%	95,3%

Như được thể hiện trong bảng 17, hàm lượng đo được ngay sau khi bào chế và sau 2, 4 và 8 tuần ở trong các điều kiện gia tốc chỉ ra là viên nén được bao bằng lớp bảo vệ kollicoat® theo ví dụ 5 có độ ổn định cao nhất. Được thiết kế để ngăn cản sự tiếp xúc của dược chất với nước, lớp bảo vệ Kollicoat® có thể ngăn ngừa hiệu quả dược chất khỏi bị thủy phân. HPMC và Opadry®, lần lượt được sử dụng trong ví dụ 6 và 7, cũng được theo dõi về tác dụng cải thiện độ ổn định của dược chất, nhưng kém hiệu quả hơn so với lớp bảo vệ Kollicoat®.

Ví dụ thử nghiệm 5: Thử nghiệm hòa tan

5.1 Thử nghiệm hòa tan

Để tìm được đường cong hòa tan lý tưởng, các viên nén hỗn hợp được đảm bảo về độ ổn định chứa amlodipin và losartan được bào chế với nhiều tá dược khác nhau.

(1) Bào chế

Amlodipin và losartan được bào chế với các tá dược được chỉ ra trong bảng 18 và 19 thành viên nén hai lớp được bao chứa lớp amlodipin và lớp losartan.

Bảng 18

	Đặc điểm	Thành phần	Ví dụ 8		Ví dụ 9		Ví dụ 10		Ví dụ 11		Ví dụ 12	
			Hàm lượng	Tỉ lệ (%)	Hàm lượng	Tỉ lệ (%)	Hàm lượng	Tỉ lệ (%)	Hàm lượng	Tỉ lệ (%)	Hàm lượng	Tỉ lệ (%)

			(mg)		(mg)		(mg)		(mg)		(mg)	
Lớp amlodipin	Thành phần dược chất	Lớp amlodipin besylat	6,94	1,72	6,94	1,70	6,94	1,72	6,94	1,72	6,94	1,72
	Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể (101)	130,00	32,17	130,00	31,78	130,00	32,17	130,00	32,17	130,00	32,17
	Tá dược	D-manitol	40,00	9,90	40,00	9,78	40,00	9,90	40,00	9,90	40,00	9,90
	Tá dược rã	Na tinh bột glycolat	12,00	2,97	17,00	4,16	20,00	4,95	12,00	2,97	17,00	4,21
	Tá dược dính	Povidon	5,00	1,24	5,00	1,22	5,00	1,24	5,00	1,24	5,00	1,24
	Tá dược trơn	Mg stearat	3,00	0,74	3,00	0,73	3,00	0,74	3,00	0,74	3,00	0,74
	Chất chống oxy hóa	Propyl gallat	0,06	0,01	0,06	0,01	0,06	0,01	0,06	0,01	0,06	0,01
Lớp losartan	Thành phần dược chất	Kali losartan	50,00	12,37	50,00	12,22	50,00	12,37	50,00	12,37	50,00	12,37
	Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể (102)	135,10	33,43	135,10	33,02	135,10	33,43	135,10	33,43	135,10	33,43
	Tá dược rã	Crospovidon	12,00	2,97	12,00	2,93	12,00	2,97	10,00	2,47	10,00	2,47
	Tá dược trơn	Magie stearat	3,00	0,74	3,00	0,73	3,00	0,74	3,00	0,74	3,00	0,74
	Chất bao	Bảo vệ Kolcoat®	7,00	1,73	7,00	1,73	7,00	1,73	7,00	1,73	7,00	1,73
Tổng			404,10	100,00	409,10	100,02	412,10	101,98	402,10	99,51	407,10	100,74

Bảng 19

	Đặc điểm	Thành phần	Ví dụ 13		Ví dụ 14		Ví dụ 15		Ví dụ 16		Ví dụ 17	
			Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ (%)	Hàm lượng (mg)	Tỉ lệ (%)
lớp amlodipin	Thành phần dược chất	Amlodipin besylat	6,94	1,72	6,94	1,70	6,94	1,72	6,94	1,72	6,94	1,72
	Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể (101)	130,00	32,17	130,00	31,78	130,00	32,17	130,00	32,17	130,00	32,17

	Tá dược	D-manitol	40,00	9,90	40,00	9,78	40,00	9,90	50,00	12,37	50,00	12,37
	Tá dược rã	Na tinh bột glycolat	12,00	2,97	17,00	4,16	20,00	4,95	12,00	2,97	17,00	4,21
	Tá dược dính	Povidon	7,00	1,73	7,00	1,71	7,00	1,73	7,00	1,73	5,00	1,24
	Tá dược trơn	Magie stearat	3,00	0,74	3,00	0,73	3,00	0,74	3,00	0,74	3,00	0,74
	Chất chống oxy hóa	Propyl gallat	0,06	0,01	0,06	0,01	0,06	0,01	0,06	0,01	0,06	0,01
lớp losartan	Thành phần dược chất	Kali losartan	50,00	12,37	50,00	12,22	50,00	12,37	50,00	12,37	50,00	12,37
	Tá dược độn	Xenluloza vi tinh thể (102)	135,10	33,43	135,10	33,02	135,10	33,43	135,10	33,43	135,10	33,43
	Tá dược rã	Crospovidon	10,00	2,47	10,00	2,44	10,00	2,47	10,00	2,47	10,00	2,47
	Tá dược trơn	Mg stearat	3,00	0,74	3,00	0,73	3,00	0,74	3,00	0,74	3,00	0,74
	Chất bao	Lớp bảo vệ kolcoat	7,00	1,73	7,00	1,73	7,00	1,73	7,00	1,73	7,00	1,73
Tổng khối lượng			404,10	100,00	409,10	100,02	412,10	101,98	414,10	102,47	417,10	103,22

Các chế phẩm theo ví dụ 8 đến 17 được đưa vào thử nghiệm hòa tan trong các điều kiện sau đây.

① Amlodipin

34,7mg amlodipin besylat chuẩn được cân chính xác, và được đưa vào bình đong thể tích màu nâu 250ml, sau đó dung dịch axit hydrocloric 0,001mol/l được rót vào để đạt được thể tích 250ml. Trong dung dịch này, 10ml được lấy ra, và được đưa vào bình đong thể tích màu nâu 100ml. Dung dịch HCl 0,01mol/l được rót vào bình này đến khi bề mặt của pha động ngang bằng chính xác với đường được đánh dấu, sau đó lọc qua màng lọc cỡ 0,45μm để tạo ra dung dịch được lọc là dung dịch chuẩn.

Ba viên nén của mỗi mẫu được cân riêng một cách chính xác, và được đưa vào thử nghiệm hòa tan trong các điều kiện của bảng 20. 10ml dung dịch đã hòa tan được lấy ra sau 5, 10, 15, 30, và 45 phút sau khi hòa tan, và được lọc qua màng lọc cỡ 0,45μm. Dung dịch đã lọc được sử dụng làm dung dịch thử nghiệm.

Dung dịch thử nghiệm và dung dịch chuẩn được phân tích bằng HPLC trong các điều kiện của bảng 3.

Bảng 20

Dụng cụ	Được quy định trong thử nghiệm hòa tan thứ hai của phương pháp thử nghiệm chung, dược điển Hàn Quốc
Chất lỏng thử nghiệm	0,01mol/l, HCl 500ml
Nhiệt độ hòa tan	37±0,5°C
Số vòng quay	100±5 vòng/phút

② Losartan

50mg chuẩn kali losartan được cân chính xác và được đưa vào bình đong thể tích 100ml, sau đó pha động A được rót đến vạch được đánh dấu. Trong dung dịch này, 10ml được lấy ra, và được đưa vào bình đong thể tích 100ml. Nước tinh khiết được bổ sung vào đến vạch được đánh dấu, sau đó lọc qua màng lọc cỡ 0,45μm để tạo ra dung dịch đã lọc làm dung dịch chuẩn.

Ba viên nén của mỗi mẫu được cân riêng một cách chính xác, và được đưa vào thử nghiệm hòa tan trong các điều kiện của bảng 21. 10ml dung dịch đã hòa tan được lấy ra sau 5, 10, 15, 30, và 45 phút sau khi hòa tan, và được lọc qua màng lọc cỡ 0,45μm. Dung dịch đã lọc được sử dụng làm dung dịch thử nghiệm.

Dung dịch thử nghiệm và dung dịch chuẩn được phân tích bằng HPLC trong các điều kiện của bảng 3.

Bảng 21

Dụng cụ	Được quy định trong thử nghiệm hòa tan thứ hai của phương pháp thử nghiệm chung, dược điển Hàn Quốc
Chất lỏng thử nghiệm	Nước tinh khiết, 900ml
Nhiệt độ hòa tan	37±0,5°C

Số vòng	75±5 vòng/phút

(2) Kết quả của thử nghiệm hòa tan

Kết quả của các thử nghiệm hòa tan được mô tả trong Fig. 1 và 2.

Fig. 1 thể hiện đường cong hòa tan của amlodipin trong các viên nén của ví dụ 8 đến 17 trong khi đó Fig. 2 thể hiện đường cong hòa tan của losartan trong các viên nén của ví dụ 8 đến 17.

Như có thể thấy trong Fig. 1, tất cả các chế phẩm đều thể hiện tốc độ hòa tan amlodipin cao ở giai đoạn ban đầu, nhưng tốc độ hòa tan là 85% hoặc cao trong vòng 5 phút chỉ đạt được bởi các chế phẩm theo ví dụ 9 và 10. Đối với losartan, chỉ các chế phẩm của ví dụ 9 và 10 thể hiện tốc độ hòa tan là 85% hoặc cao hơn trong vòng 5 phút. Do đó, chế phẩm chứa amlodipin và losartan theo ví dụ 9 được xác định là tối ưu để cải thiện độ ổn định của amlodipin và losartan của viên nén.

Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm để ngăn ngừa và điều trị các rối loạn tim mạch, chứa amlodipin hoặc muối dược dụng của nó, losartan hoặc muối dược dụng của nó, và propyl gallat, trong đó propyl gallat được chứa với lượng từ 0,001 đến 1% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này ở dạng viên nén hai lớp có hai lớp riêng biệt bao gồm lớp amlodipin chứa amlodipin hoặc muối dược dụng của nó, và lớp losartan chứa losartan hoặc muối dược dụng của nó.

3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó propyl gallat được chứa trong lớp amlodipin chứa amlodipin hoặc muối dược dụng của nó.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó amlodipin hoặc muối dược dụng của nó được chứa với lượng từ 1 đến 6% trọng lượng, và losartan hoặc muối dược dụng của nó được chứa với lượng từ 5 đến 30% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa thêm chất bao.

6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó chất bao này được chọn từ nhóm bao gồm chất bao tan trong nước bao gồm dẫn xuất của rượu polyvinylic, dẫn xuất của axit metacrylic, và dẫn xuất của axit polyacrylic, Kollicoat Protect, Opadry, và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC).

7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó muối dược dụng của amlodipin là amlodipin besylat, và muối dược dụng của losartan là kali losartan.

8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa thêm chất phụ gia dược dụng.

9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó chất phụ gia này được chứa với lượng từ 5 đến 90% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Fig. 1

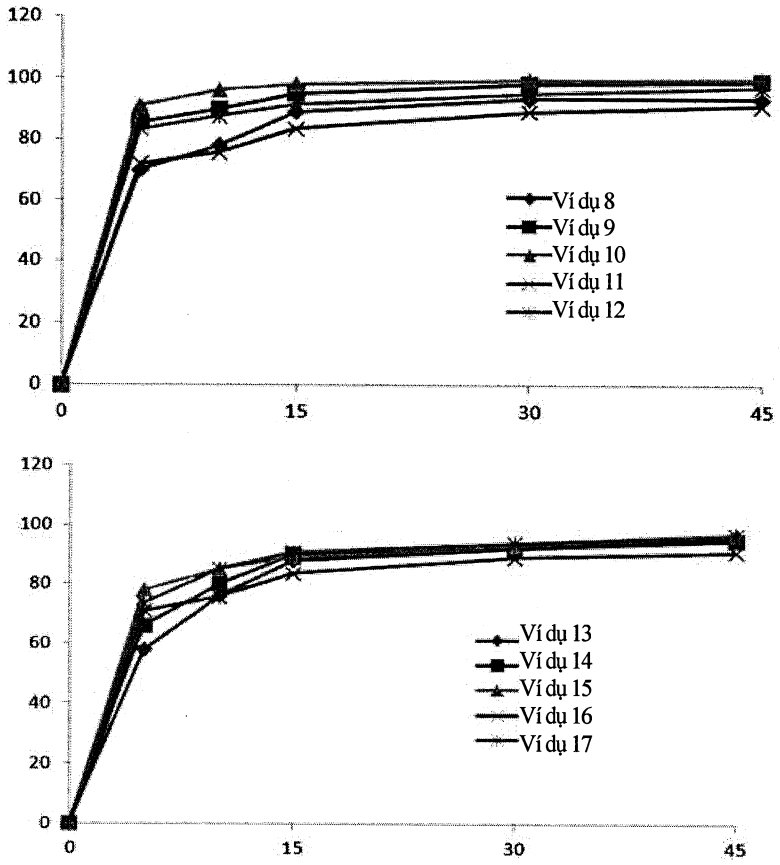
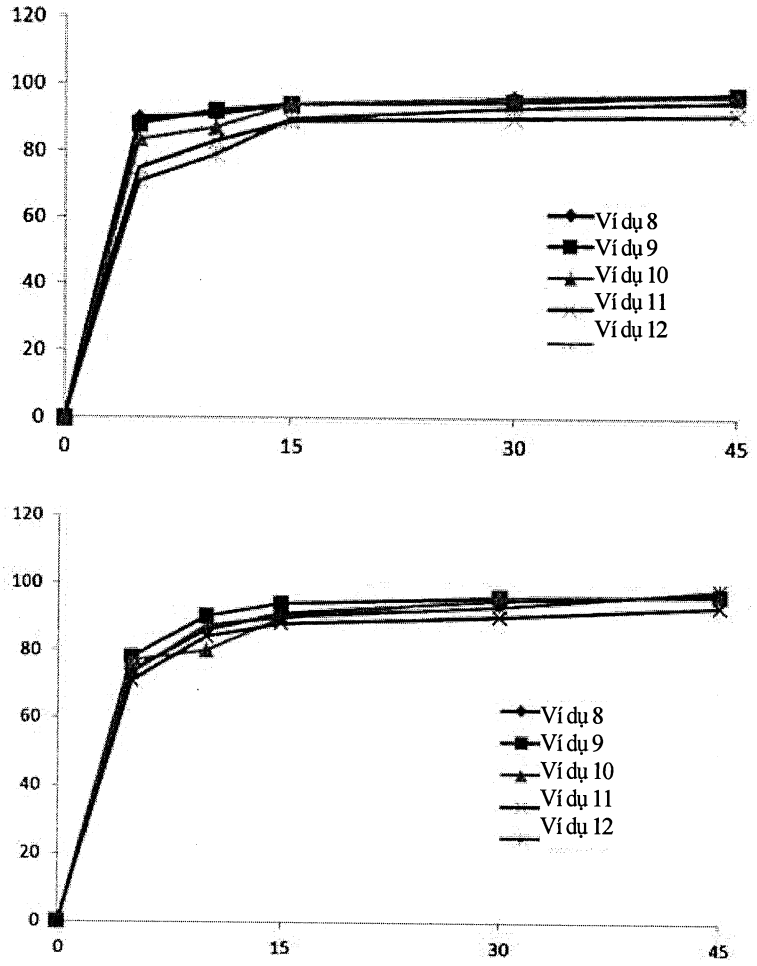

120
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
Ví dụ 8
Ví dụ 9
Ví dụ 10
Ví dụ 11
Ví dụ 12
120
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
Ví dụ 13
Ví dụ 14
Ví dụ 15
Ví dụ 16
Ví dụ 17

Fig. 2


120
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
Ví dụ 8
Ví dụ 9
Ví dụ 10
Ví dụ 11
Ví dụ 12
120
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
Ví dụ 8
Ví dụ 9
Ví dụ 10
Ví dụ 11
Ví dụ 12