



(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)



1-0029288

(51)⁸ A61K 9/16; A61K 9/24; A61K 31/138; (13) B
A61K 31/404

(21) 1-2017-02002

(22) 04/11/2015

(86) PCT/FR2015/052975 04/11/2015

(87) WO2016/071631 12/05/2016

(30) 1460654 05/11/2014 FR

(45) 25/08/2021 401

(43) 25/08/2017 353A

(73) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France

(72) FONKNECHTEN, Gilles (FR).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA BISOPROLOL VÀ PERINDOPRIL

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm liều cố định chứa chất phong bế beta, bisoprolol, và chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, perindopril, và dược phẩm này có tác dụng điều trị và phòng ngừa các bệnh tim mạch và cụ thể hơn là chứng tăng huyết áp động mạch, bệnh động mạch vành ổn định hoặc bệnh suy tim mạn tính.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm liệu cố định chứa chất chặn beta và chất ức chế enzym chuyển hóa (converting enzyme inhibitor - CEI) angiotensin, và việc sử dụng được phẩm này trong điều trị và ngăn ngừa các bệnh tim mạch và cụ thể hơn là chứng tăng huyết áp động mạch, bệnh động mạch vành ổn định hoặc bệnh suy tim mạn tính.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến được phẩm liệu cố định chứa chất chặn beta và chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (CEI) trong đó:

- chất chặn beta là bisoprolol hoặc muối cộng của nó với axit được dùng, các hydrat và các dạng tinh thể của chúng, và

- chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin là perindopril hoặc muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng, các hydrat và các dạng tinh thể của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở cả các nước phát triển và các nước đang phát triển, chúng gây ra một phần ba lượng người tử vong.

Chứng cao huyết áp, bệnh động mạch vành và suy tim mạn tính là các bước chính của chuỗi bệnh lý tim mạch, mà lên đến cực độ khi bệnh tim giai đoạn tiến triển phát triển. Chứng cao huyết áp là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên thế giới, gây ra khoảng 7,5 triệu ca tử vong (chiếm khoảng 13% số ca tử vong). Bệnh động mạch vành là hậu quả phổ biến nhất của chứng cao huyết áp và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở châu Âu. Bệnh suy tim là bệnh học thời kỳ cuối, hậu quả của nhiều bệnh tim. Tỷ lệ tử vong hiện vẫn giữ ở mức 50% sống sót sau 5 năm.

Do đó, cần thiết phải tối ưu hóa chiến lược chăm sóc và điều trị cho bệnh nhân.

Các bệnh mạn tính như bệnh tim mạch thường đòi hỏi các liệu pháp kết hợp dài hạn. Điều này khiến cho người bệnh không tuân thủ điều trị, do đó dẫn đến khả năng kiểm soát thấp bệnh học của họ.

Các cách kết hợp cố định cho phép điều trị trở nên đơn giản nhờ việc giảm số viên thuốc hàng ngày, và do đó chúng có tiềm năng cải thiện độ tuân thủ điều trị của

bệnh nhân.

The European Society of Cardiology (ESC), trong hướng dẫn của tổ chức này, đặc biệt là các hướng dẫn năm 2012 và 2013, đặc biệt khuyến nghị việc kết hợp các chất phong bế beta và các CEI để điều trị và/hoặc ngăn ngừa chứng tăng huyết áp động mạch ở bệnh nhân suy tim sau khi nhồi máu hoặc mắc chứng rung nhĩ. Tổng quát hơn, các chất phong bế beta và các CEI cũng có thể được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp trong điều trị ban đầu hoặc điều trị duy trì chứng tăng huyết áp động mạch.

Hai mục tiêu đã rõ ràng trong điều trị bệnh động mạch vành ổn định, là:

a) Cải thiện các triệu chứng và kiểm soát nhịp tim: các chất phong bế beta được chỉ định để điều trị bước đầu (hoạt động trực tiếp trên tim, cải thiện khả năng tưới máu ở vùng thiếu máu), và

b) Ngăn ngừa các biến cố tim mạch xảy ra, đặc biệt là trong trường hợp có bệnh lý đi kèm như chứng cao huyết áp, bệnh suy tim hoặc bệnh tiểu đường.

Để điều trị bệnh suy tim mạn tính (phân suất tổng máu giảm): các chất phong bế beta và các CEI bổ sung cho nhau và được khuyến nghị ở mọi bệnh nhân mắc bệnh suy tim tâm thu. Hơn nữa, cả hai chất này đều được thừa nhận là bảo vệ tim ở bệnh nhân suy tim và sau khi nhồi máu.

Bisoprolol và perindopril đều là các thành phần hoạt tính được cấp phép trong dược phẩm và đã được đưa ra thị trường trên toàn thế giới trong vài năm. Hiệu quả và an toàn của chúng do đó đã được xác nhận chắc chắn. Thuốc chứa hai thành phần hoạt tính này được sử dụng rộng rãi trong thực hành y học và rất hay được kê đơn đồng thời. Thực tế, các thuốc này có cùng chỉ định, tức là chứng cao huyết áp, bệnh động mạch vành và bệnh suy tim.

Hơn nữa, cơ chế hoạt động của chúng bổ sung cho nhau và các tác dụng có lợi của chúng đến bệnh suất và tỷ lệ tử vong ở các bệnh tim mạch đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn (nghiên cứu CIBIS về bisoprolol và nghiên cứu EUROPA về perindopril).

Các chất phong bế beta được kê đơn đồng thời với perindopril bao gồm acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol và nebivolol. Bisoprolol là chất phong bế beta được kê đơn đồng thời nhiều nhất với perindopril, sau đó là atenolol.

Liều perindopril và bisoprolol được kê đơn đồng thời nhiều nhất ở ba chỉ định mục tiêu của việc kết hợp, là chứng cao huyết áp, bệnh động mạch vành ổn định và suy tim mạn tính, được đưa ra trong bảng sau:

Bảng 1: Số trường hợp kê đơn đồng thời perindopril và bisoprolol
– IMS Health 2011-2013; 5 nước*

		Số trường hợp kê đơn	Tổng %
Tổng perindopril + bisoprolol		1 894 791	
Perindopril 10 & 8 mg	Tổng bisoprolol		
	10 mg	161 675	8,5%
	7,5 mg	21 550	1,1%
	5 mg	167 391	8,8%
	3,75 mg	13 616	0,7%
	2,5 mg	63 349	3,3%
	1,25 mg	44 623	2,4%
Perindopril 5 & 4 mg	Tổng bisoprolol		
	10 mg	234 362	12,4%
	7,5 mg	13 819	0,7%
	5 mg	502 932	26,5%
	3,75 mg	13 406	0,7%
	2,5 mg	221 926	11,7%
	1,25 mg	145 617	7,7%
Perindopril 2,5 & 2 mg	Tổng bisoprolol	0	
	10 mg	66 830	3,5%
	7,5 mg	7 233	0,4%
	5 mg	44 976	2,4%
	3,75 mg	19 126	1,0%
	2,5 mg	69 637	3,7%
	1,25 mg	82 723	4,4%

*IMS – tháng 12/2011- tháng 12/2013: 5 nước Pháp, Hungary, Bỉ, Italy, Rumani

Diag: I10, I11, I20.9, I25 & I50

Liều perindopril được biểu thị theo muối arginin (2,5 mg, 5 mg hoặc 10 mg) hoặc theo muối *tert*-butylamin (2 mg, 4 mg hoặc 8 mg), và liều bisoprolol được biểu thị theo bazơ.

Liều 5 mg muối perindopril arginine tiếp theo là 10 mg là liều được kê đơn đồng

thời nhiều nhất với bisoprolol 2,5 mg, 5 mg và 10 mg.

Do đó, có nhu cầu thực sự về dược phẩm liều cố định chứa chất phong bế beta và CEI để sử dụng trong điều trị và ngăn ngừa các bệnh tim mạch và cụ thể hơn là điều trị chứng tăng huyết áp động mạch, bệnh động mạch vành ổn định và bệnh suy tim mạn tính.

WO2007/010501 đề cập đến tổ hợp chất phong bế beta và chất ức chế ACE hoặc muối dược dụng của chúng; dược phẩm chứa các tổ hợp này; quy trình bào chế dược phẩm; và phương pháp sử dụng các dược phẩm này để điều trị cho đối tượng mắc các rối loạn tim mạch, cụ thể là cao huyết áp và suy tim.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm liều cố định chứa chất phong bế beta và chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (converting enzyme inhibitor - CEI), và việc sử dụng dược phẩm này trong điều trị và ngăn ngừa các bệnh tim mạch và cụ thể hơn là chứng tăng huyết áp động mạch, bệnh động mạch vành ổn định hoặc bệnh suy tim mạn tính.

Tốt hơn nếu chất phong bế beta được sử dụng là bisoprolol hoặc muối cộng của nó với axit hoặc bazơ dược dụng, và cụ thể hơn là muối fumarat của nó, các hydrat và các dạng tinh thể của chúng.

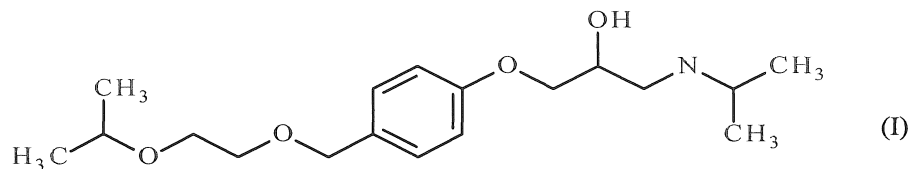
Tốt hơn nếu chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin được sử dụng là perindopril hoặc muối cộng của nó với axit hoặc bazơ dược dụng, và cụ thể hơn là muối *tert*-butylamin, tosylat hoặc arginin của nó, các hydrat và các dạng tinh thể của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

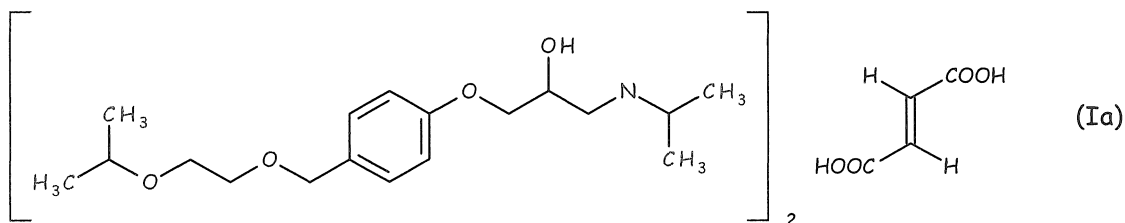
Sáng chế đề cập đến dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol hoặc muối dược dụng của nó, các hydrat và các dạng tinh thể của chúng, và perindopril hoặc muối dược dụng của nó, các hydrat và các dạng tinh thể của chúng, và việc sử dụng dược phẩm này trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh tim mạch và cụ thể hơn là việc điều trị hoặc ngăn ngừa chứng tăng huyết áp động mạch, bệnh động mạch vành ổn định hoặc bệnh suy tim mạn tính.

Bisoprolol hay (R,S)1-[4-[[2-(1-metyloxy)etoxy]metyl]phenoxy]-3-[1-

metyletyl)amino]-2-propanol, có công thức (I):



là chất phong bế beta. Bisoprolol đã được mô tả trước đây trong patent Pháp số FR 2 367 053 hoặc US 4 258 062. Bisoprolol fumarat là bột màu trắng có công thức (Ia):



Bisoprolol fumarat, được đưa ra thị trường với tên thương mại Cardensiel®, được chỉ định trong điều trị bệnh suy tim mạn tính ổn định với chức năng tâm thu thất trái giảm, bổ sung cho các chất ức chế enzyme chuyển hóa (CEI) và các chất lợi tiểu và, tùy ý, các digitalis glycosit. Cardensiel® là viên nén bao màng chia nhỏ được hoặc không chia nhỏ được thu được bằng cách ép trực tiếp thông thường. Các liều Cardensiel® khác nhau hiện có là 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg và 10 mg, biểu thị theo bisoprolol fumarat, với liều ban đầu là 1,25 mg một lần một ngày, sau đó tăng dần đến không quá 10 mg, là liều duy trì. Bất kể liều lượng thế nào, việc chia liều luôn là một lần dùng một ngày.

Hai thuốc kết hợp cố định chứa bisoprolol hiện có trên thị trường là: Lodoz® và Asabis®:

(a) Thuốc kết hợp bisoprolol fumarat và hydroclorothiazit mà được đưa ra thị trường với tên thương mại Lodoz® được chỉ định cho chứng tăng huyết áp động mạch nhẹ đến trung bình. Lodoz® là viên nén bao màng một lớp thu được bằng cách ép trực tiếp thông thường. Các liều Lodoz® khác nhau hiện có là:

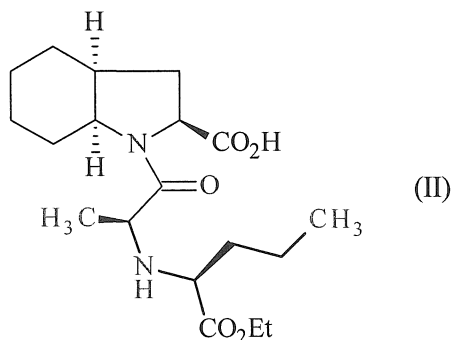
Lodoz®	Mỗi viên nén (theo mg)		
Bisoprolol fumarat	2,5	5	10
Hydroclorothiazit	6,25	6,25	6,25

(b) Thuốc kết hợp bisoprolol fumarat và axit axetylsalixylic được đưa ra thị trường với tên thương mại Asabis® được chỉ định để điều trị chứng cao huyết áp ở bệnh nhân trước đó đã ổn định với các thành phần riêng rẽ, và để điều trị cơn đau thắt ngực ở bệnh nhân trước đó đã ổn định với các thành phần riêng rẽ. Asabis® là viên nang chứa bisoprolol fumarat, ở dạng hỗn hợp bisoprolol/tá dược đơn giản hoặc ở dạng cốm, và axit axetylsalixylic ở dạng viên nén bao màng. Các liều lượng Asabis® khác nhau hiện có là:

Asabis®	Mỗi viên nén (theo mg)	
Bisoprolol fumarat	5	10
Axit axetylsalixylic	75	75

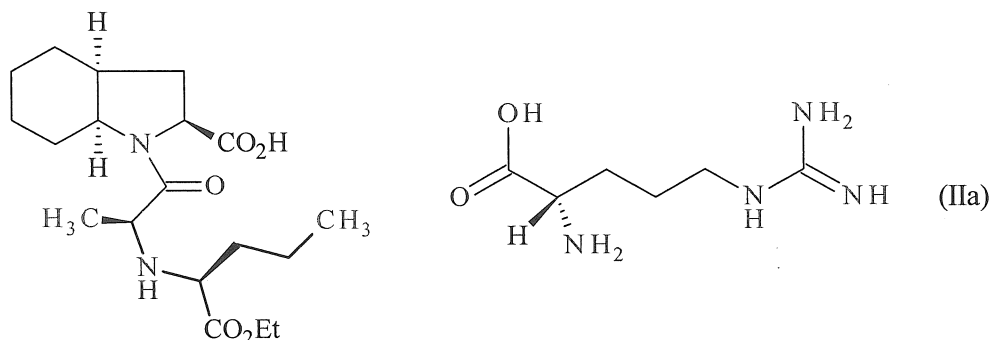
Đơn sáng chế châu Âu EP 2 359 815 mô tả thuốc kết hợp bisoprolol fumarat và amlodipine besilat và việc sử dụng chúng trong điều trị chứng cao huyết áp và cơn đau thắt ngực. Dược phẩm chứa bisoprolol và amlodipine ở dạng viên nén một lớp thu được bằng cách ép trực tiếp thông thường, hoặc viên nang trong đó bisoprolol và amlodipine ở dạng bột.

Perindopril hay axit (2S)-2-[(1S)-carbethoxybutylamino]-1-oxopropyl-(23,3aS,7aS)perhydroindol- carboxylic có công thức (II):



là chất ức chế enzyme chuyển hóa (CEI) angiotensin I. Perindopril trước đây đã được mô tả trong patent châu Âu số EP 0 049 658. Patent châu Âu này, theo cách thông thường, đề cập rằng các hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng muối cộng với bazơ hoặc axit vô cơ hoặc axit hữu cơ được dùng. Các patent châu Âu số EP 0 308 341, EP 1 256 590, EP 1 268 424, EP 1 279 665, EP 1 321 471, EP 1 333 026, EP 1 362 864, EP 1 367 061, EP 1 367 062, EP 1 367 063, EP 1 371 659, EP 1 380 590, EP

1 380 591, EP 1 403 275, EP 1 420 028, EP 1 420 029, EP 1 422 236, EP 1 603 558 và EP 1 7533 720 mô tả phương pháp thu được muối perindopril, cụ thể hơn là muối tert-butylamin. Muối L-arginin của perindopril có công thức (IIa) được mô tả lần đầu trong patent châu Âu số EP 1 354 873:



Dạng tinh thể alpha và beta của muối L-arginin của perindopril đã được mô tả lần lượt trong patent châu Âu số EP 1 989 182 và EP 2 016 051, dạng tinh thể delta đã được mô tả trong patent châu Âu số EP 2 612 850, và dạng tinh thể gama đã được mô tả trong đơn sáng chế quốc tế số WO 2009/157018.

Perindopril, được đưa ra thị trường với tên thương mại Coversyl®, được chỉ định trong điều trị chứng tăng huyết áp động mạch, ở bệnh động mạch vành ổn định, đặc biệt đối với nguy cơ biến cố về tim ở bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và/hoặc tái tạo mạch, và ở bệnh suy tim, đặc biệt là để điều trị bệnh suy tim triệu chứng. Coversyl® là viên nén bao màng một lớp chỉ nhỏ được hoặc không chia nhỏ được. Các liều lượng Coversyl® khác nhau hiện có là: 2,5 mg, 5 mg và 10 mg, được biểu thị theo perindopril arginin, hoặc 1,6975 mg/viên nén 2,5 mg; 3,395 mg/viên nén 5 mg; 6,790 mg/viên nén 10 mg, được biểu thị theo perindopril. Liều lượng cần phải được điều chỉnh phù hợp với bệnh nhân. Tuy nhiên, liều ba đầu được khuyến nghị là 5 mg một ngày, dùng trong buổi sáng.

Hai thuốc kết hợp cố định chứa perindopril hiện có trên thị trường là: Coveram® và Bipreterax®:

(a) Thuốc kết hợp chứa perindopril arginin và amlodipine besilat được đưa ra thị trường với tên thương mại Coveram® được chỉ định trong điều trị chứng tăng huyết áp động mạch vô căn và/hoặc bệnh động mạch vành ổn định, để thay thế, ở bệnh nhân đã được kiểm soát bằng perindopril và amlodipine dùng đồng thời ở cùng liều

lượng. Coveram® là viên nén một lớp. Các liều lượng Coveram® khác nhau hiện có là:

Coveram®	Mỗi viên nén (theo mg)			
Perindopril arginin	5	5	10	10
(nghĩa là, theo perindopril: 3,395 mg/viên nén chứa 5 mg perindopril arginin hoặc 6,790 mg/viên nén chứa 10 mg perindopril arginin)				
Amlodipine	5	10	5	10
(ở dạng amlodipine besilat: 6,935 mg/viên nén chứa 5 mg amlodipine hoặc 13,870 mg/viên nén chứa 10 mg amlodipine)				

(b) Thuốc kết hợp chứa perindopril arginin và indapamide được đưa ra thị trường với tên gọi Bipreterax® được chỉ định trong điều trị chứng tăng huyết áp động mạch vô căn và cũng được chỉ định cho bệnh nhân mà áp lực động mạch không được kiểm soát đầy đủ bởi chỉ mình perindopril. Bipreterax® là viên nén bao màng một lớp. Các liều Bipreterax® khác nhau hiện có là:

Bipreterax®	Mỗi viên nén (theo mg)	
Perindopril arginin	5	10
(nghĩa là, theo perindopril: 3,395 mg/viên nén chứa 5 mg perindopril arginin hoặc 6,790 mg/viên nén chứa 10 mg perindopril arginin)		
Indapamide	1,25	5

Thuốc kết hợp cố định khác chứa perindopril mà vừa được cấp phép lưu hành (marketing authorisation - MA) ở châu Âu là Triplixam®.

Thuốc kết hợp này chứa perindopril arginin, indapamide và amlodipine besilat được đưa ra thị trường với tên thương mại Triplixam® được chỉ định trong điều trị chứng tăng huyết áp động mạch vô căn, để thay thế, ở các bệnh nhân đã được kiểm soát bằng thuốc kết hợp perindopril/indapamide và amlodipine, dùng đồng thời với cùng liều lượng. Triplixam® là viên nén một lớp. Các liều Triplixam® khác nhau hiện có là:

Triplixam®	Mỗi viên nén (theo mg)				
Perindopril arginin	2,5	5	5	10	10
(nghĩa là, theo perindopril: 1,6975 mg/viên nén chứa 2,5 mg perindopril arginin hoặc 3,395 mg/viên nén chứa 5 mg perindopril arginin hoặc 6,790 mg/viên nén chứa 10 mg perindopril arginin)					
Indapamide	0,6258	1,25	1,25	2,5	2,5
Amlodipine	5	5	10	5	10

(ở dạng amlodipine besilat: 6,935 mg/viên nén chứa 5 mg amlodipine hoặc 13,870 mg/viên nén chứa 10 mg amlodipine)

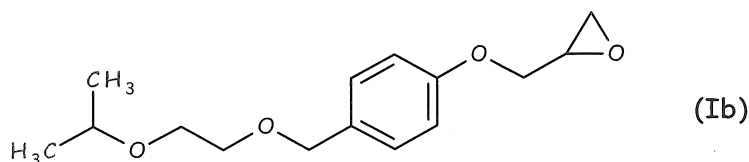
Patent châu Âu số EP 1 800 678 mô tả thuốc kết hợp chứa ivabradine và perindopril và việc sử dụng chúng trong điều trị chứng tăng huyết áp động mạch. Đơn sáng chế châu Âu số EP 2 404 600 mô tả việc sử dụng cùng loại thuốc kết hợp này trong điều trị bệnh suy tim.

Đến nay và theo hiểu biết của các tác giả sáng chế, không có dược phẩm phối hợp cố định nào kết hợp cả chất phong bế beta và CEI. Do đó, có nhu cầu thực sự về lợi ích của dược phẩm liều cố định như vậy, đối với bệnh nhân mắc các bệnh tim mạch như chứng tăng huyết áp động mạch, bệnh động mạch vành ổn định hoặc bệnh suy tim mạn tính.

Dược phẩm liều cố định có ưu điểm ở chỗ nó cho phép giảm chi phí sản xuất nhưng, trên tất cả, nó dẫn đến sự tuân thủ điều trị tốt hơn từ phía bệnh nhân và, do đó, kiểm soát bệnh học của họ tốt hơn.

Tuy nhiên, một trong số những nguy cơ chính của dược phẩm phối hợp cố định do tương tác có thể có giữa các thành phần hoạt tính khác nhau có trong dược phẩm phối hợp.

Tách khỏi các tá dược, nếu các thành phần hoạt được bào chế đơn độc, bisoprolol đơn độc hoặc perindopril đơn độc, chúng có thể chứa các tạp chất và/hoặc các sản phẩm phân hủy trong nguyên liệu ban đầu, và cả các tạp chất có thể có trong sản phẩm cuối. Chẳng hạn, một trong số các tạp chất hữu cơ do quá trình tổng hợp bisoprolol là epoxibiso hay 1-[4-[(2-isopropoxyetoxy)metyl]phenoxy]-2,3-epoxypropan có công thức (Ib):



Tạp chất epoxibiso này luôn có mặt trong nguyên liệu ban đầu.

Khi hai thành phần hoạt tính có mặt trong dược phẩm liều cố định, ngoài các vấn đề có liên quan đến các thành phần hoạt tính đơn độc có thể có các vấn đề về thiếu liều lượng trong chế phẩm cuối, và cả các vấn đề về độ ổn định của các thành phần hoạt

tính cũng như sự xuất hiện các tạp chất mới ngoài các tạp chất đã biết của thành phần hoạt tính tách riêng.

Tất cả các thuốc kết hợp cố định chứa perindopril hiện có trên thị trường và Triplixam®, mà mới được cấp MA, đều là viên nén một lớp. Không có báo cáo về vấn đề thiếu liều lượng các thành phần hoạt tính hoặc độ ổn định hoặc sự hình thành các tạp chất mới trong dược phẩm liều cố định.

Do đó, chủ đơn đầu tiên dự tính về dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và perindopril ở dạng viên nén một lớp.

Trong trường hợp thứ nhất, để thực hiện sáng chế, chủ đơn dự tính về dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và perindopril ở dạng viên nén một lớp thu được bằng cách ép trực tiếp (Ví dụ A) hoặc bằng cách nghiền ướt (Ví dụ B). Bất ngờ là, chủ đơn đã phát hiện rằng các dạng bào chế được kiểm tra không đưa ra các kết quả thỏa mãn về liều lượng (Bảng 2) và/hoặc về độ ổn định (Bảng 3).

Bảng 2: Hàm lượng thành phần hoạt tính trong viên nén một lớp thu được bằng cách ép trực tiếp

Bước ép viên/mức lấy mẫu	Hàm lượng bisoprolol fumarat (theo %)	Hàm lượng perindopril arginin (theo %)	Quy cách (theo %)
Bắt đầu ép viên	102,40	109,20	95 - 105
Giữa quá trình ép viên	97,60	97,20	
Cuối quá trình ép viên	95,20	92,80	

Các kết quả này thu được từ viên nén không bao màng chứa liều 1,25 mg bisoprolol và 2,5 mg muối perindopril arginin. Các viên nén được lấy trực tiếp từ cửa ra của máy ép viên và ở các thời điểm khác nhau trong quá trình ép.

Hàm lượng thành phần hoạt tính được phân tích bằng cách thử nghiệm hai thành phần hoạt tính bằng phương pháp sắc ký lỏng với phát hiện bằng UV, bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid chromatography - HPLC) trên thiết bị Inertsil® cột C8 (chiều dài 15 cm, đường kính: 4,6 mm; độ xốp 150Å; cỡ hạt 5 micromet) hoặc bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng (ultra performance liquid chromatography - UPLC) trên thiết bị Kinetec® cột C8 (chiều dài 10 cm, đường kính: 3,0 mm; độ xốp 100Å; cỡ hạt 2,6 micromet).

Các phép phân tích viên nén một lớp cho thấy sự không tuân thủ khi bắt đầu ép và cuối quá trình ép, với sự giảm đáng kể hàm lượng thành phần hoạt tính ở cuối quá trình ép (Bảng 2). Phép phân tích trên viên nén một lớp thu được bằng cách nghiền ướt được phát hiện là tuân theo quy cách, tức là liều thành phần hoạt tính từ 95 đến 105% liều lý thuyết.

Vì các viên nén một lớp thu được bằng cách ép viên trực tiếp không tuân thủ quy cách, trong khi các viên nén một lớp thu được bằng cách nghiền ướt tuân thủ về mặt hàm lượng thành phần hoạt tính, chủ đơn chỉ nghiên cứu độ ổn định của viên nén một lớp thu được bằng cách nghiền ướt (Bảng 3).

Các phép phân tích được thực hiện cho thấy sự tạo thành nhiều sản phẩm phân hủy đã biết và chưa biết theo thời gian khi các viên nén một lớp thu được bằng phương pháp nghiền ướt (Bảng 3).

Bảng 3: Độ ổn định của viên nén một lớp thu được bằng phương pháp nghiền ướt sau 6 tháng ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%

	Lượng theo %		
Liều lượng	viên nén chứa x mg bisoprolol fumarat / y mg perindopril arginin		
	viên nén 10/10 mg (T0)	viên nén 10/10 mg (T6)	Quy cách (theo %)
Các tạp chất của bisoprolol fumarat (theo %)			
Tổng lượng tạp chất*	0,2	4,7	≤ 6,00
Các tạp chất của perindopril arginin (theo %)			
Tổng lượng tạp chất*	0,5	5,20	≤ 5,00

* tạp chất = sản phẩm phân hủy + tạp chất chưa biết

Các kết quả này thu được từ viên nén bao màng được đóng vào dụng cụ chứa 30 viên nén và sau đó đặt trong lò, nhiệt độ và độ ẩm của lò được kiểm soát.

Các viên nén một lớp thu được bằng cách nghiền ướt chứa liều thành phần hoạt tính chính xác. Về hàm lượng các tạp chất của bisoprolol, tổng lượng tạp chất bị nhân lên trên 20 lần từ tháng T0 đến tháng T6, nổi bật là 9 tạp chất chưa biết rõ, trong số đó có 6 tạp chất không đáp ứng quy cách.

Đối với perindopril, mặc dù không có tạp chất chưa biết rõ nào có mặt, tổng lượng tạp chất bị nhân lên 10 lần từ tháng T0 đến tháng T6 và vượt quá giới hạn quy

cách.

Nhìn chung, các kết quả này thể hiện sự bất ổn theo thời gian của dược phẩm liều cố định, viên nén một lớp thu được bằng cách nghiền ướn.

Hoàn toàn bất ngờ, chủ đơn đã nhận ra rằng việc tách về mặt vật lý bisoprolol và perindopril trong dược phẩm liều cố định cho phép khắc phục được các nhược điểm trên đây.

Có nhiều cách khác nhau để tách về mặt vật lý hai hay nhiều thành phần hoạt tính trong dược phẩm liều cố định.

Có thể sản xuất dược phẩm liều cố định là viên nén hai lớp trong đó mỗi lớp chứa một trong số hai thành phần hoạt tính. Lớp thứ nhất chỉ chứa bisoprolol và lớp thứ hai chỉ chứa perindopril. Dược phẩm liều cố định này giới hạn sự tiếp xúc giữa bisoprolol và perindopril qua bề mặt chung giữa hai lớp. Mặc dù có thể có tương tác giữa hai lớp, tương tác này rất yếu và không dẫn đến tỷ lệ phân hủy cao.

Hoặc có thể sản xuất dược phẩm liều cố định là viên nén ba lớp chứa, ngoài hai lớp phân biệt, một lớp phân tách giữa lớp bisoprolol và lớp perindopril.

Một giải pháp khác là sản xuất dược phẩm liều cố định là viên nang trong đó hai thành phần hoạt tính ở dạng cốm bisoprolol và cốm perindopril, viên nén bisoprolol và viên nén perindopril, hoặc hỗn hợp hai dạng này, tức là viên nén chứa một thành phần hoạt tính và cốm chứa thành phần hoạt tính còn lại.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và muối dược dụng của chúng và perindopril và muối dược dụng của chúng, đơn độc hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng, các hydrat của chúng và các dạng tinh thể của chúng.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm liều cố định là viên nén hai lớp, viên nén ba lớp hoặc viên nang.

Tốt hơn, nếu dược phẩm liều cố định là viên nén hai lớp trong đó mỗi lớp chứa một trong số hai thành phần hoạt tính.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm liều cố định là viên nén ba lớp mà là viên nén hai lớp chứa thêm lớp phân tách nằm giữa hai lớp chứa hai thành phần hoạt tính.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm liều cố định là viên nang chứa cốm hoặc viên nén hoặc hỗn hợp của cốm và viên nén chứa từng thành phần trong số hai thành phần hoạt tính.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm liều cố định trong đó tốt hơn nếu bisoprolol ở dạng bisoprolol fumarat.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm liều cố định trong đó tốt hơn nếu perindopril ở dạng perindopril *tert*-butylamin hoặc perindopril arginin và tốt hơn nữa nếu perindopril ở dạng perindopril arginin.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và muối được dụng của chúng và perindopril và muối được dụng của chúng, đơn độc hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng, các hydrat của chúng và các dạng tinh thể của chúng, trong đó:

- liều bisoprolol là 1,05 mg và 8,50 mg, được biểu thị theo bisoprolol bazơ, hoặc từ 1,25 đến 10 mg, được biểu thị theo bisoprolol fumarat, và

- liều perindopril là 1,65 và 6,80 mg, được biểu thị theo perindopril bazơ, hoặc từ 2,5 đến 10 mg, được biểu thị theo perindopril arginin.

Tốt hơn, nếu trong dược phẩm liều cố định, liều bisoprolol fumarat là 2,5 mg, 5 mg và 10 mg và liều perindopril arginin là 2,5 mg, 5 mg và 10 mg.

Tốt hơn nữa nếu liều trong dược phẩm liều cố định là như sau:

- a) 2,5 mg bisoprolol fumarat và 2,5 mg perindopril arginin
- b) 2,5 mg bisoprolol fumarat và 5 mg perindopril arginin
- c) 5 mg bisoprolol fumarat và 5 mg perindopril arginin
- d) 5 mg bisoprolol fumarat và 10 mg perindopril arginin
- e) 10 mg bisoprolol fumarat và 5 mg perindopril arginin
- f) 10 mg bisoprolol fumarat và 10 mg perindopril arginin.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và muối được dụng của chúng và perindopril và muối được dụng của chúng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng, các hydrat của chúng và các dạng tinh thể của chúng, để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh tim mạch.

Ưu tiên, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và muối dược dụng của chúng và perindopril và muối dược dụng của chúng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng, các hydrat của chúng và các dạng tinh thể của chúng, để sử dụng trong điều trị các bệnh tim mạch.

Ưu tiên, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và muối dược dụng của chúng và perindopril và muối dược dụng của chúng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng, các hydrat của chúng và các dạng tinh thể của chúng, để sử dụng trong việc ngăn ngừa các bệnh tim mạch.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và muối dược dụng của chúng và perindopril và muối dược dụng của chúng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng, các hydrat của chúng và các dạng tinh thể của chúng để điều trị hoặc ngăn ngừa chứng tăng huyết áp động mạch, bệnh động mạch vành ổn định hoặc bệnh suy tim mạn tính.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và muối dược dụng của chúng và perindopril và muối dược dụng của chúng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng, các hydrat của chúng và các dạng tinh thể của chúng để điều trị hoặc ngăn ngừa chứng tăng huyết áp động mạch.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và muối dược dụng của chúng và perindopril và muối dược dụng của chúng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng, các hydrat của chúng và các dạng tinh thể của chúng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh động mạch vành ổn định.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và muối dược dụng của chúng và perindopril và muối dược dụng của chúng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng, các hydrat của chúng và các dạng tinh thể của chúng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh suy tim mạn tính.

Ngoài chất phong bế beta và chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (CEI), các dược phẩm đã nêu chứa một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được chọn từ chất pha loãng, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây rã, chất hấp thụ, chất tạo màu, chất

tạo ngọt, v.v..

Có thể đề cập đến các chất sau đây làm ví dụ không giới hạn:

- ♦ đối với chất pha loãng: lactoza, dextroza, sacaroza, manitol, sorbitol, xenluloza, glyxerol,
- ♦ đối với chất làm trơn: silic oxit, talc, axit stearic và muối magie và canxi của nó, polyetylen glycol,
- ♦ đối với chất kết dính: magie nhôm silicat, tinh bột, gelatin, tragacan, xenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza, và polyvinylpyrrolidon,
- ♦ đối với chất gây rã: aga, tinh bột, axit alginic và muối natri của nó, hỗn hợp sỏi bột, các muối carboxymethylxenluloza, các muối carboxymetyl tinh bột, các dẫn xuất polyvinylpyrrolidon.

Liều được sử dụng thay đổi theo độ tuổi của bệnh nhân, bản chất của rối loạn, và bệnh lý và điều trị liên quan bất kỳ.

Đối với chứng cao huyết áp và bệnh động mạch vành ổn định, liều thông thường của bisoprolol là 5 mg/ngày. Liều này có thể tăng đến 10 mg/ngày nếu cần. Liều tối đa được khuyến nghị là 20 mg/ngày. Trong trường hợp bệnh suy tim mạn tính, pha chuẩn độ liều là cần thiết, với liều ban đầu là 1,25 mg/ngày, tăng dần theo mức độ dung nạp của bệnh nhân để đạt đến liều duy trì là 10 mg/ngày. Liều tối đa được khuyến nghị là 10 mg/ngày.

Liều thông thường của muối perindopril arginin nằm trong khoảng từ 2,5 mg đến 10 mg/ngày (2 mg đến 8 mg/ngày đối với muối perindopril *tert*-butylamin), với liều ban đầu được khuyến nghị là 5 mg/ngày, tăng có thể tăng đến 10 mg/ngày, đối với chứng tăng huyết áp động mạch và bệnh động mạch vành ổn định và liều ban đầu là 2,5 mg/ngày, có thể tăng đến 5 mg/ngày, trong trường hợp bệnh suy tim.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây nhằm minh họa, giải thích sáng chế mà không giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ A và B là ví dụ so sánh.

Ví dụ A: Viên nén một lớp chứa liều 10/10 mg, thu được bằng cách ép trực tiếp

Công thức	Theo %	Theo mg mỗi viên nén
Bisoprolol fumarat	4,17	10,00
Perindopril arginin	4,17	10,00
Canxi carbonat/tinh bột	56,63	131,11
Xenluloza vi tinh thể (PH 102)	33,33	80,00
Natri carboxymetyl tinh bột	3,00	7,20
Silic oxit keo khan	0,20	0,48
Magie stearat	0,50	1,20
Tổng cộng	100	240

Ví dụ B: Viên nén một lớp chứa liều 10/10 mg, thu được bằng cách nghiền ướ

Công thức	Theo %	Theo mg mỗi viên nén
Bisoprolol fumarat	4,17	10,00
Perindopril arginin	4,17	10,00
Xenluloza vi tinh thể	15,00	36,00
Canxi carbonat	29,63	71,12
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Xenluloza vi tinh thể (PH 102)	33,33	80,00
Natri carboxymetyl tinh bột	3,00	7,20
Silic oxit keo khan	0,20	0,48
Magie stearat	0,50	1,20
Tổng cộng	100	240

Các ví dụ sau là một phần của sáng chế.

Ví dụ 1: Công thức cho bốn liều viên nén hai lớp

Ví dụ 1a: Các viên nén hai lớp chứa liều 5 mg bisoprolol và 5 mg perindopril

Ví dụ 1b: Các viên nén hai lớp chứa liều 5 mg bisoprolol và 10 mg perindopril

Ví dụ 1c: Các viên nén hai lớp chứa liều 10 mg bisoprolol và 5 mg perindopril

Ví dụ 1d: Các viên nén hai lớp chứa liều 10 mg bisoprolol và 10 mg perindopril

Liều lượng	Lượng theo %			
	viên nén chứa x mg bisoprolol fumarat / y mg perindopril arginin			
	viên nén 5/5 mg	viên nén 5/10 mg	viên nén 10/5 mg	viên nén 10/10 mg
Lớp bisoprolol fumarat				
Bisoprolol fumarat	4,03	2,68	5,37	4,03
Xenluloza vi tinh thể	16,11	10,74	21,48	16,11
Canxi carbonat	18,45	12,30	24,60	18,45
Tinh bột ngô	7,73	5,15	10,31	7,73
Natri carboxymetyl tinh bột	1,45	0,97	1,93	1,45
Silic oxit keo khan	0,19	0,13	0,26	0,19
Magie stearat	0,36	0,24	0,48	0,36
Lớp perindopril arginin				
Perindopril arginin	4,03	5,37	2,68	4,03
Xenluloza vi tinh thể	16,11	21,48	10,74	16,11
Canxi carbonat	18,45	24,60	12,30	18,45
Tinh bột ngô đã gelatin hóa trước	7,73	10,31	5,15	7,73
Croscarmellose natri	1,45	1,93	0,97	1,45
Silic oxit keo khan	0,19	0,26	0,13	0,19
Magie stearat	0,36	0,48	0,24	0,36
Viên nén bao màng				
Hỗn hợp bao màu nâu 5943	3,25	3,25	3,25	3,25
Macrogol 6000	0,10	0,10	0,10	0,10

Quy trình bao màng và làm tròn

Quy trình bao màng và làm tròn viên nén không được bao chủ yếu bao gồm 2 bước là: a) bước bao màng sau đó là b) bước làm tròn.

Các kỹ thuật được sử dụng là các kỹ thuật bao màng và làm tròn thông thường mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết.

Ví dụ 2: Viên nén bao màng chia nhỏ được

Trong số các dược phẩm liều cố định được mô tả trong ví dụ 1, hai dược phẩm (ví dụ 1a và 1b) có đường rãnh để bẻ hoặc đường rạch. Các dược phẩm liều cố định

cần quan tâm là các dược phẩm chứa:

- a) Ví dụ 1a: 5 mg bisoprolol fumarat và 5 mg perindopril arginin, và
- b) Ví dụ 1b: 5 mg bisoprolol fumarat và 10 mg perindopril arginin.

viên nén x mg bisoprolol/y mg perindopril			
viên nén 5/5	viên nén 5/10	viên nén 10/5	viên nén 10/10
Viên nén bao màng màu nâu			
Hình ô van Chia nhỏ được	Hình ô van Chia nhỏ được	Hình tròn	Hình ô van

Ưu điểm của đường rạch là ở chỗ có thể cung cấp cho bệnh nhân các liều sau đây:

- a) 2,5 mg bisoprolol fumarat và 2,5 mg perindopril arginin, và
- b) 2,5 mg bisoprolol fumarat và 5 mg perindopril arginin.

Do đó, các dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và perindopril theo sáng chế (ví dụ 1 và 2) có thể cung cấp cho bệnh nhân ít nhất 71% số trường hợp kê đơn đồng thời các hợp chất dùng riêng rẽ.

Kết quả về độ ổn định sau 6 tháng của viên nén hai lớp

Kết quả về độ ổn định của viên nén hai lớp sau 6 tháng thu được bắt đầu từ viên nén bao màng được đóng trong dụng cụ chứa 30 viên và sau đó đặt trong lò, nhiệt độ và độ ẩm (độ ẩm tương đối - RH) của lò được kiểm soát. Các thông số này là nhiệt độ 40°C và độ ẩm 75%.

Việc tách riêng hai thành phần hoạt tính có thể khắc phục được các vấn đề về không đủ liều thành phần hoạt tính gặp phải đối với viên nén một lớp và đặc biệt là thu được dược phẩm ổn định theo thời gian (Bảng 5).

Bảng 5: So sánh kết quả về độ ổn định sau 6 tháng ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% của viên nén một lớp và viên nén hai lớp chứa liều 10/10 mg

Liều lượng	Lượng theo %		
	Viên nén một lớp (Ví dụ B)	Viên nén hai lớp (Ví dụ 1d)	Quy cách (theo %)
Tạp chất của bisoprolol fumarat* (theo %)			
Tổng lượng tạp chất	4,70	0,20	≤ 6,00
Tạp chất của perindopril arginin* (theo %)			
Tổng lượng tạp chất	5,20	0,30	≤ 5,00

* tạp chất = sản phẩm phân hủy + tạp chất chưa biết

Các nghiên cứu về độ ổn định cho thấy sự giảm đáng kể tổng lượng tạp chất do phân hủy của bisoprolol fumarat và perindopril arginin và, đối với bisoprolol fumarat là sự giảm mạnh số tạp chất chưa biết.

Tổng lượng tạp chất đối với viên nén chứa liều 10/10 mg thay đổi từ 4,70% trong viên nén một lớp xuống 0,20% trong viên nén hai lớp đối với bisoprolol và từ 5,20% trong viên nén một lớp xuống 0,30% trong viên nén hai lớp đối với perindopril.

Ví dụ 3: Viên nén ba lớp với lớp phân tách

Viên nén ba lớp được tạo ra theo cùng cách với viên nén hai lớp bằng cách lấy các viên nén theo các ví dụ 1a đến 1d và bổ sung tiếp lớp phân tách giữa lớp bisoprolol và lớp perindopril. Lớp phân tách này chứa hỗn hợp lactoza và magie stearat.

Ví dụ 4: Viên nang chứa bisoprolol và perindopril

Thành phần được phẩm trong viên nang chứa 10 mg bisoprolol fumarat ở dạng cốm và 10 mg muối perindopril arginin ở dạng cốm là như sau:

- a) Cốm chứa 10 mg bisoprolol fumarat
 Bisoprolol fumarat10 mg
 Hydroxypropylmetylxenluloza1,1 mg
 Đường dạng hạt cầu88,89 mg
- b) Cốm chứa 10 mg muối perindopril arginin
 Muối perindopril arginin10 mg
 Hydroxypropylxenluloza4,25 mg
 Đường dạng hạt cầu45,70 mg.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm liều cố định chứa bisoprolol và muối được dụng của nó và perindopril và muối được dụng của nó kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng, các hydrat của chúng và các dạng tinh thể của chúng, trong đó bisoprolol và perindopril được tách riêng về mặt vật lý.
2. Dược phẩm liều cố định theo điểm 1, trong đó dược phẩm này là viên nén hai lớp, trong đó lớp đầu tiên chứa bisoprolol và lớp thứ hai chứa perindopril, viên nén ba lớp, trong đó ngoài hai lớp phân biệt còn có lớp phân tách, hoặc viên nang chứa cốm bisoprolol và cốm perindopril, viên nén bisoprolol và viên nén perindopril hoặc viên nén chứa một trong số các thành phần hoạt tính và cốm chứa thành phần hoạt tính còn lại.
3. Dược phẩm liều cố định theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này là viên nén hai lớp, trong đó lớp thứ nhất chứa bisoprolol và lớp thứ hai chứa perindopril.
4. Dược phẩm liều cố định theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này là viên nén ba lớp, trong đó ngoài hai lớp phân biệt, còn có lớp phân tách.
5. Dược phẩm liều cố định theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này là viên nang chứa cốm bisoprolol và cốm perindopril, viên nén bisoprolol và viên nén perindopril hoặc viên nén chứa một trong số các thành phần hoạt tính và cốm chứa thành phần hoạt tính còn lại.
6. Dược phẩm liều cố định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó bisoprolol ở dạng bisoprolol fumarat.
7. Dược phẩm liều cố định theo điểm 1 hoặc 5, trong đó perindopril ở dạng perindopril *tert*-butylamin hoặc perindopril arginin và tốt hơn là ở dạng perindopril arginin.
8. Dược phẩm liều cố định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó:
 - liều bisoprolol là 1,05 mg và 8,50 mg, được biểu thị theo bisoprolol bazơ, hoặc từ 1,25 đến 10 mg, được biểu thị theo bisoprolol fumarat, và
 - liều perindopril là 1,65 và 6,80 mg, được biểu thị theo perindopril bazơ, hoặc từ 2,5 đến 10 mg, được biểu thị theo perindopril arginin.

9. Dược phẩm liều cố định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó liều bisoprolol fumarat là 2,5 mg, 5 mg và 10 mg và liều perindopril arginin là 2,5 mg, 5 mg và 10 mg.