



(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)



1-0030228

(51)⁷ A61K 31/41; A61P 3/00; A61P 3/06;
A61K 31/505

(13) B

(21) 1-2015-03536

(22) 11/03/2014

(86) PCT/KR2014/002008 11/03/2014

(87) WO2014/142521 18/09/2014

(30) 10-2013-0026146 12/03/2013 KR

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/12/2015 333A

(73) LG Chem, Ltd. (KR)

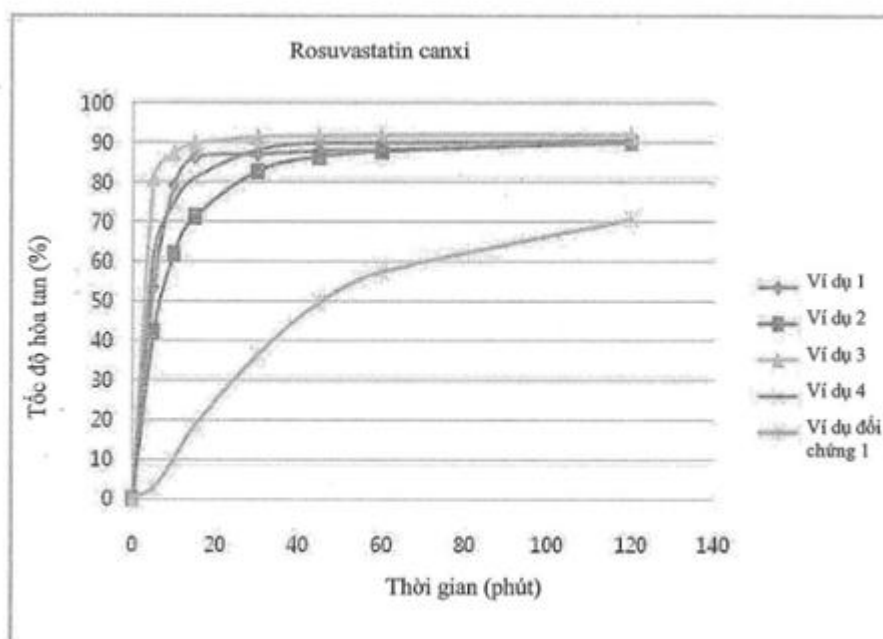
128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul

(72) SONG, Jeong Uk (KR); KIM, Geun Tae (KR); KIM, Sun Il (KR); LEE, Ki Kon (KR).

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

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA VALSARTAN VÀ ROSUVASTATIN CANXI

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa các hoạt chất là valsartan và rosuvastatin canxi, và quy trình sản xuất dược phẩm này. Dược phẩm chứa valsartan và rosuvastatin canxi theo sáng chế có thể làm thuyên giảm các tác dụng phụ của các chế phẩm đơn lẻ đã biết và đồng thời cải thiện được sự tuân thủ của bệnh nhân mắc bệnh tim mạch, bệnh tăng mỡ máu và dạng kết hợp của chúng, và làm tăng tác dụng điều trị và phòng ngừa, và cụ thể, tạo ra được tác dụng điều trị bệnh tăng mỡ máu hiệp đồng, và tăng cường tốc độ hòa tan valsartan và rosuvastatin canxi và hiệu quả điều trị bằng cách tạo hạt valsartan và trộn với rosuvastatin canxi.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa các hoạt chất là valsartan và rosuvastatin canxi và mô tả phương pháp bào chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết rằng chứng tăng huyết áp và chứng tăng mỡ máu là các nguyên nhân chính gây ra bệnh xơ vữa động mạch. Theo nghiên cứu của Tổ chức nghiên cứu tim mạch toàn cầu (Interheart), tỷ lệ bệnh xơ vữa động mạch do tăng mỡ máu là cao nhất và chiếm 49%, và do tăng huyết áp chiếm 18%. Trong số các bệnh mắc phải ở người trưởng thành, chứng tăng huyết áp - có nguy cơ gây ra bệnh xơ vữa động mạch cao nhất sau chứng tăng mỡ máu - là bệnh có số người mắc nhiều nhất.

Chứng tăng huyết áp và chứng tăng mỡ máu cùng xuất hiện trong nhiều trường hợp, và do đó tỷ lệ kê đơn thuốc chống tăng huyết áp kết hợp với thuốc chống tăng mỡ máu đang ở mức cao. Do hầu hết các bệnh nhân bị tăng huyết áp và tăng mỡ máu cần uống một vài loại thuốc với lượng lớn trong thời gian dài, nên độ tin cậy của thuốc là rất quan trọng. Nếu độ tin cậy của thuốc là thấp, thì mức độ tái phát chứng nhồi máu cơ tim sẽ tăng lên. Cụ thể, nhiều bệnh nhân có độ tin cậy thấp với các chất làm hạ lipit. Theo một kết quả nghiên cứu, bệnh nhân uống một viên thuốc sẽ có độ tin cậy cao hơn khoảng 20% so với bệnh nhân uống hai viên thuốc. Do đó, nếu phát triển được chế phẩm phức hợp để điều trị bệnh tăng huyết áp và bệnh tăng mỡ máu chứa các thành phần phức hợp, thì có thể tạo ra được lợi thế vượt trội trong việc làm giảm số lần uống thuốc và chi phí mua thuốc.

Biết rằng chứng tăng huyết áp và tăng mỡ máu là các nguyên nhân chính gây ra bệnh xơ vữa động mạch, nên các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng để phát triển chế phẩm mới, sao cho thuốc chống tăng huyết áp và thuốc chống

tăng mỡ máu có thể được dùng kết hợp và có tác động hiệp đồng nhằm cải thiện hiệu quả điều trị, giảm tác dụng phụ, và cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân mắc cả chứng tăng huyết áp lẫn chứng tăng mỡ máu. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng việc sử dụng kết hợp valsartan và rosuvastatin canxi có thể tạo ra tác dụng hiệp đồng trong việc điều trị chứng tăng huyết áp, cải thiện được hiệu quả điều trị bệnh tim mạch và bệnh tăng mỡ máu, làm giảm tác dụng phụ và cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân. Đặc biệt, các tác giả sáng chế đã tìm ra được chế phẩm phức hợp có cấu trúc đặc biệt chứa các dược chất này có thể đáp ứng được các mục đích nêu trên, và nhờ đó hoàn thành được sáng chế này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tim mạch và bệnh tăng mỡ máu, có thể cải thiện được hiệu quả điều trị, làm giảm tác dụng phụ và cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân bị cả bệnh tăng huyết áp lẫn bệnh tăng mỡ máu bằng cách sử dụng kết hợp tác nhân chống tăng huyết áp và tác nhân chống tăng mỡ máu có các cơ chế tác động khác nhau.

Mục đích khác của sáng chế là tìm ra phương pháp điều chế chế phẩm phức hợp dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tim mạch và bệnh tăng mỡ máu, bao gồm tác nhân chống tăng huyết áp và tác nhân chống tăng mỡ máu có các cơ chế tác động khác nhau.

Mục đích khác nữa của sáng chế là tạo ra được phẩm dùng điều trị bệnh tăng huyết áp, có tác dụng hiệp đồng bằng cách sử dụng kết hợp tác nhân chống tăng huyết áp và tác nhân chống tăng mỡ máu có các cơ chế tác động khác nhau.

Cách thức thực hiện vấn đề

Để đạt được mục đích này, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tim mạch và bệnh tăng mỡ máu, bao gồm các hoạt chất là valsartan và rosuvastatin canxi.

Trong dược phẩm theo sáng chế, valsartan và rosuvastatin canxi được giữ ở trạng thái tách biệt, và cụ thể, tốt hơn là rosuvastatin canxi nằm ở trạng thái trộn lẫn

với hạt valsartan, và tốt hơn nữa là dược phẩm này có dạng viên nén hai lớp trong đó mỗi valsartan và rosuvastatin canxi có mặt trong một lớp tách biệt.

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa rosuvastatin và valsartan với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:32, và tỷ lệ khối lượng bằng 1:4, 1:8, 1:16 hoặc 1:32 được đặc biệt ưu tiên.

Để đạt được mục đích khác nêu trên, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tim mạch và bệnh tăng mỡ máu, bao gồm các bước: (a) tạo hạt hỗn hợp chứa valsartan và chất bổ trợ dược dụng; và (b) trộn rosuvastatin canxi và chất bổ trợ dược dụng với hạt valsartan thu được ở bước (a).

Trong phương pháp bào chế theo sáng chế, tốt hơn nếu hỗn hợp chứa 1 phần khối lượng valsartan và từ 1 đến 3 phần khối lượng chất bổ trợ dược dụng được tạo hạt ở bước (a), và tốt hơn nếu 1 phần khối lượng rosuvastatin canxi và từ 1 đến 10 phần khối lượng chất bổ trợ dược dụng được trộn ở bước (b).

Để đạt được mục đích khác nữa nêu trên, sáng chế đề xuất dược phẩm để điều trị hiệp đồng bệnh tăng huyết áp, bao gồm các hoạt chất là valsartan và rosuvastatin canxi. Tốt hơn, nếu dược phẩm này là viên nén và mỗi viên nén bao gồm 160 mg valsartan và 20 mg rosuvastatin.

Ngoài ra, sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm chứa các hoạt chất là valsartan và rosuvastatin canxi để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tim mạch và bệnh tăng mỡ máu.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tim mạch và bệnh tăng mỡ máu, bao gồm bước cho bệnh nhân có nhu cầu dùng dược phẩm chứa các hoạt chất là valsartan và rosuvastatin canxi.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị so sánh và thể hiện tốc độ hòa tan theo thời gian của rosuvastatin canxi trong chế phẩm phức hợp ở các Ví dụ từ 1 đến 4 theo sáng chế và chế phẩm ở Ví dụ đối chứng 1, thu được từ thử nghiệm hòa tan nó.

Fig.2 là đồ thị so sánh và thể hiện tốc độ hòa tan theo thời gian của valsartan

trong chế phẩm phức hợp ở các Ví dụ từ 1 đến 4 theo sáng chế và chế phẩm ở Ví dụ đối chứng 1, thu được từ thử nghiệm hòa tan nó.

Fig.3 là đồ thị so sánh và thể hiện tốc độ hòa tan theo thời gian của rosuvastatin canxi trong chế phẩm phức hợp ở các Ví dụ 5 đến 8 theo sáng chế và chế phẩm ở Ví dụ đối chứng 1, thu được từ thử nghiệm hòa tan nó.

Fig.4 là đồ thị so sánh và thể hiện tốc độ hòa tan theo thời gian của valsartan trong chế phẩm phức hợp ở các Ví dụ 5 đến 8 theo sáng chế và chế phẩm ở Ví dụ đối chứng 1, thu được từ thử nghiệm hòa tan nó.

Fig.5 là đồ thị thể hiện việc dùng kết hợp valsartan với rosuvastatin theo sáng chế tạo ra tác dụng hiệp đồng ở chỗ làm giảm sitDBP so với khi dùng riêng lẻ.

Fig.6 là đồ thị thể hiện việc dùng kết hợp valsartan với rosuvastatin theo sáng chế có tác dụng bổ sung ở chỗ làm giảm LDL-C so với khi dùng riêng lẻ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn dưới đây.

Valsartan, là chất đối kháng thụ thể angiotensin II có tác dụng co mạch và giữ natri, hạ huyết áp do giãn mạch. Valsartan có thể được mua ở dạng viên nén Tareg® đang có trên thị trường, hoặc bào chế theo phương pháp đã biết. Ví dụ, phương pháp điều chế valsartan được bộc lộ trong patent Mỹ số US 5,399,578. Cũng như dạng phân lập của nó, valsartan có thể được sử dụng ở dạng muối thích hợp nhằm mục đích sáng chế. Trong patent Mỹ này, valsartan là tác nhân chống tăng mỡ máu, được sử dụng với liều ban đầu nằm trong khoảng từ 80 đến 160 mg – liều hằng ngày và có thể được kê đơn với liều tối đa là 320 mg - liều hằng ngày. Ở Hàn Quốc, valsartan được kê đơn cho các bệnh nhân bị suy tim hoặc hội chứng sau nhồi máu cơ tim với liều 160 mg – liều đề xuất. Tuy nhiên, nếu huyết áp của bệnh nhân không đạt tới trị số mong muốn với liều 160 mg - liều kê đơn hằng ngày, thì valsartan được thay thế bằng (các) thuốc khác. Valsartan thường được sử dụng với liều nằm trong khoảng từ 40 mg đến 320 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 80 mg đến 320 mg, và tốt nhất là khoảng 80 mg hoặc khoảng 160 mg, trong một viên nén.

Rosuvastatin canxi là chất ức chế HMG CoA reductaza và được sử dụng để điều trị bệnh tăng cholesterol trong máu nguyên phát (týp IIa bao gồm bệnh tăng cholesterol trong máu do di truyền dị hợp tử), bệnh tăng mỡ máu kết hợp (týp IIb), bệnh tăng lipit máu nguyên phát (týp III) và bệnh tăng cholesterol trong máu do di truyền đồng hợp tử. Trước và trong khi dùng thuốc này, các bệnh nhân cần có chế độ ăn ít cholesterol tiêu chuẩn và nó phải được duy trì trong suốt quá trình điều trị. Thuốc này có thể được uống vào thời điểm bất kỳ trong ngày mà không ảnh hưởng tới việc tiêu thụ thức ăn. Liều ban đầu là 5 mg mỗi ngày một lần, và nếu cần giảm tiếp nồng độ LDL-cholesterol, liều này có thể được điều chỉnh đến liều duy trì và được dùng. Liều duy trì là 10 mg mỗi ngày một lần, và hầu hết tất cả các bệnh nhân được kiểm soát ở liều này. Liều duy trì cần được điều chỉnh một cách thích hợp theo nồng độ LDL-cholesterol, đích điều trị và đáp ứng của bệnh nhân với khoảng thời gian là 4 tuần hoặc dài hơn, và có thể được tăng lên liều tối đa là 20 mg một ngày. Nguy cơ mắc bệnh tim mạch được giảm xuống khi dùng thuốc này. Mặc dù chưa có bằng chứng trên lâm sàng đối với bệnh động mạch vành, nhưng đối với các bệnh nhân là nam giới 50 tuổi hoặc già hơn hoặc phụ nữ 60 tuổi hoặc già hơn, và có nồng độ protein hoạt hóa C nhạy ở mức cao (high sensitive C-reactive protein - hsCRP) bằng 2 mg/L hoặc cao hơn và ít nhất một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch (ví dụ, bệnh tăng huyết áp, nồng độ HDL-cholesterol thấp, hút thuốc hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh động mạch vành khởi phát sớm, v. v...), thì nguy cơ mắc bệnh đột quỵ, nguy cơ bị nhồi máu cơ tim và nguy cơ ngưng động mạch được giảm xuống.

Rosuvastatin canxi được bán trên thị trường dưới tên thương mại Crestor[®] được bào chế ở dạng viên nén với hàm lượng 5 mg, 10 mg hoặc 20 mg. Rosuvastatin canxi đang có trên thị trường do AstraZeneca (GB) cung cấp, và có thể được bào chế theo phương pháp trong US RE37314 và Đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-0105432, các tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Ngoài ra, US 6,316,460 bộc lộ phương pháp điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh tăng mỡ máu, bao gồm bước dùng chế phẩm kết hợp chứa hoạt chất là rosuvastatin canxi.

Theo sáng chế, bằng cách sử dụng kết hợp valsartan và rosuvastatin canxi và thông qua tương tác hiệp đồng của các dược chất, có thể đạt được tác dụng phòng

ngừa hoặc điều trị bệnh tim mạch mạnh hơn so với chế phẩm ở dạng đơn lẻ, giảm được tác dụng phụ của mỗi dược chất, và cải thiện được sự tuân thủ của bệnh nhân. Do đó, dược phẩm theo sáng chế bao gồm valsartan và rosuvastatin canxi có thể được sử dụng một cách hiệu quả để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tim mạch và bệnh tăng mỡ máu. Ví dụ về bệnh tim mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng đau thắt ngực, bệnh tăng huyết áp, chứng co thắt động mạch, chứng loạn nhịp tim, chứng phì đại tim, chứng nhồi máu não, bệnh suy tim sung huyết, chứng nhồi máu cơ tim, v. v...

Tuy nhiên, nếu chế phẩm phức hợp bao gồm valsartan và rosuvastatin canxi theo sáng chế được điều chế bằng cách trộn đơn giản hai dược chất này, thì có thể gặp phải một số vấn đề do sự khác biệt về các đặc tính vật lý vốn có của valsartan và rosuvastatin canxi.

Vấn đề thứ nhất là hiện tượng tạo gel của valsartan. Valsartan bắt đầu tạo gel ở độ pH = 4,0 hoặc thấp hơn do độ tan của nó thấp và quá trình hòa tan diễn ra rất chậm. Quá trình hòa tan chậm như vậy sẽ làm trì hoãn mức độ hấp thu của valsartan ở ruột non. Ngoài ra, hiện tượng tạo gel của valsartan có thể làm trì hoãn quá trình hòa tan của rosuvastatin canxi. Nhược điểm này có thể tác động bất lợi tới mức độ hấp thu của rosuvastatin canxi mà đã được phân rã một cách nhanh chóng và được hấp thụ ở đường dạ dày-ruột. Do đó, cần phát triển được chế phẩm không có hiện tượng tạo gel của valsartan ngay cả ở điều kiện pH thấp.

Vấn đề thứ hai là trong thử nghiệm điều chế chế phẩm phức hợp bằng cách trộn valsartan và rosuvastatin canxi vào nhau và tạo hạt cho hỗn hợp, sẽ quan sát thấy hiện tượng hòa tan chậm của các dược chất và hiện tượng hòa tan chậm như vậy sẽ gây ảnh hưởng nghiêm trọng tới mức độ hấp thu và sinh khả dụng của hai dược chất. Tức là, tác dụng của chế phẩm phức hợp sẽ bị giảm xuống do thay đổi sinh khả dụng, và từ đó cần có quy trình điều chế mới cải thiện hơn.

Theo sáng chế, khi bào chế valsartan và rosuvastatin canxi, cách thức tạo hạt của valsartan và sau đó trộn lẫn vào rosuvastatin canxi được thiết kế để khắc phục các vấn đề khác nhau của quy trình điều chế chế phẩm phức hợp chứa valsartan và rosuvastatin canxi. Chế phẩm phức hợp theo sáng chế có tốc độ hòa tan tốt đối với mỗi valsartan và rosuvastatin canxi.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm phức hợp chứa valsartan và rosuvastatin canxi có thể được điều chế bằng phương pháp bao gồm các bước: (a) tạo hạt gồm hỗn hợp chứa valsartan và chất bổ trợ được dụng; và (b) trộn rosuvastatin canxi và chất bổ trợ được dụng với hạt valsartan thu được ở bước (a).

Ví dụ, chế phẩm phức hợp theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách trộn rosuvastatin canxi với hạt valsartan thu được ở bước (a) và nén hỗn hợp này thành viên nén. Chế phẩm phức hợp được điều chế như vậy có tốc độ hòa tan valsartan và rosuvastatin canxi nhanh hơn, so với viên nén được bào chế bằng cách trộn đơn giản valsartan và rosuvastatin canxi và tạo hạt ẩm từ hỗn hợp này.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất viên nén hai lớp phức hợp gồm valsartan và rosuvastatin canxi. Viên nén hai lớp phức hợp này có thể được bào chế bằng cách nén hạt valsartan thành lớp thứ nhất của viên nén và sau đó nén hỗn hợp chứa rosuvastatin canxi và chất bổ trợ thành lớp thứ hai của viên nén bằng cách sử dụng máy nén viên nén hai lớp.

Trong chế phẩm phức hợp theo sáng chế, các hoạt chất valsartan và rosuvastatin canxi có thể có mặt với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 32 phần khối lượng valsartan, trên 1 phần khối lượng rosuvastatin.

Dược phẩm dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tim mạch và bệnh tăng mỡ máu theo sáng chế có thể chứa chất mang hoặc chất bổ trợ được dụng trong mỗi hạt valsartan và rosuvastatin canxi. Ví dụ về chất mang hoặc chất bổ trợ được dụng bao gồm xenluloza dạng vi tinh thể, lactoza, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, chất phân rã (ví dụ, croscarmelloza natri, crospovidon, tinh bột natri glycolat), và chất kết dính dùng cho quá trình tạo hạt (ví dụ, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropyl xenluloza) và canxi hydro phosphat. Ngoài ra, chất bôi trơn như silic đioxit keo, silic đioxit khan, magie stearat, natri stearyl fumarat (tên thương mại: Pruv), glyxeryl behenat (tên thương mại: Compritol 888), canxi stearat, axit stearic và bột talc có thể được bao hàm.

Trong phương pháp bào chế theo sáng chế, khi trộn lẫn vào rosuvastatin canxi, chất bổ trợ được dụng có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 phần

khối lượng trên 1 phần khối lượng rosuvastatin canxi, và hạt valsartan có thể chứa tá dược được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3 phần khối lượng trên 1 phần khối lượng valsartan. Các tỷ lệ định lượng như vậy được dùng cho tất cả các chế phẩm theo sáng chế kể cả các hạt riêng rẽ. Nếu chế phẩm có tỷ lệ nằm ngoài các khoảng nêu trên, thì viên nén có thể là quá nhỏ hoặc quá lớn, và quá trình hòa tan có thể bị chậm lại hoặc nhanh hơn.

Ngoài ra, chế phẩm phức hợp theo sáng chế có thể được bao màng, và ví dụ về các chất tạo lớp bao sử dụng trong lớp bao màng là các chất tạo lớp bao thông thường, như hydroxypropylmethyl xenluloza, dây Opadry, dây Eudragits, v. v... nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này.

Hiệu quả của sáng chế

Bằng cách kết hợp các dược chất có các cơ chế tác động khác nhau, dược phẩm chứa valsartan và rosuvastatin canxi theo sáng chế có thể làm giảm tác dụng phụ của chế phẩm ở dạng đơn lẻ; cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân bị bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng mỡ máu và dạng kết hợp của chúng; cải thiện được tác dụng điều trị và phòng ngừa; và cụ thể, tạo ra được tác dụng hiệp đồng trong việc điều trị bệnh tăng huyết áp.

Ngoài ra, theo phương pháp bào chế của sáng chế, có thể tạo ra được chế phẩm phức hợp bằng cách tạo hạt valsartan và sau đó trộn lẫn vào rosuvastatin canxi, từ đó có thể khắc phục được vấn đề chậm hòa tan khi trộn đơn giản valsartan với rosuvastatin canxi và nâng cao được hiệu quả điều trị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn bằng các Ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, các Ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế, chứ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1 đến 4: Bào chế viên nén phức hợp chứa valsartan và rosuvastatin canxi

Bảng 1

Thành phần	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4
Valsartan	80,0 mg	80,0 mg	160,0 mg	160,0 mg
Rosuvastatin canxi	10,4 mg	20,8 mg	10,4 mg	20,8 mg
Xenluloza dạng vi tinh thể	22,5 mg	24,0 mg	45,0 mg	45,0 mg
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	25,0 mg	26,0 mg	50,0 mg	50,0 mg
Crospovidon	15,0 mg	15,0 mg	30,0 mg	30,0 mg
Hydroxypropyl xenluloza	6,0 mg	6,0 mg	12,0 mg	12,0 mg
Canxi hydro phosphat khan	13,5 mg	14,5 mg	27,0 mg	27,0 mg
Silic đioxit khan	5,0 mg	5,2 mg	10,0 mg	10,0 mg
Magie stearat	2,5 mg	2,5 mg	5,0 mg	5,0 mg
Tổng	179,9 mg	194,0 mg	349,4 mg	359,8 mg

Thành phần valsartan nêu trên được tạo hạt ẩm bằng cách sử dụng nước cất, được làm khô và được nghiền qua rây cỡ 30. Các hạt này được trộn với rosuvastatin canxi và được ép thành viên nén phức hợp, sau đó được bao màng. Chất tạo lớp bao Opadry (Colorcon) được sử dụng làm chất phủ màng, và quá trình phủ màng được thực hiện theo cùng cách trong tất cả các ví dụ và ví dụ đối chứng dưới đây.

Hỗn hợp được kết hợp trong thời gian 5 phút hoặc lâu hơn sao cho chất phân rã được bổ sung trong quy trình tạo hạt ẩm, được làm ẩm thích hợp. Thời gian kết hợp thích hợp này làm tăng độ xốp của hạt và làm giảm thời gian phân rã sao cho có thể ngăn ngừa được hiện tượng tạo gel. Trong các ví dụ dưới đây, tất cả các quy trình tạo hạt ẩm được thực hiện theo cùng cách như đã nêu trên.

Ví dụ 5 đến 8: Bào chế viên nén hai lớp phức hợp chứa valsartan và rosuvastatin canxi

Bảng 2

Thành phần	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8
Hạt valsartan				
Valsartan	80,0 mg	80,0 mg	160,0 mg	160,0 mg
Xenluloza dạng vi tinh thể	22,5 mg	24,0 mg	45,0 mg	45,0 mg
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	25,0 mg	26,0 mg	50,0 mg	50,0 mg
Crospovidon	15,0 mg	15,0 mg	30,0 mg	30,0 mg
Hydroxypropyl xenluloza	6,0 mg	6,0 mg	12,0 mg	12,0 mg
Silic đioxit khan	5,0 mg	5,2 mg	10,0 mg	10,0 mg
Magie stearat	2,5 mg	2,5 mg	5,0 mg	5,0 mg
Tổng phụ	156,0 mg	158,7 mg	312,0 mg	312,0 mg
Hạt rosuvastatin				
Rosuvastatin canxi	10,4 mg	20,8 mg	10,4 mg	20,8 mg
Xenluloza dạng vi tinh thể	60,0 mg	60,0 mg	120,0 mg	120,0 mg
Crospovidon	8,0 mg	8,0 mg	16,0 mg	16,0 mg
Canxi hydro phosphat khan	13,5 mg	14,5 mg	27,0 mg	27,0 mg
Magie stearat	1,5 mg	1,5 mg	3,0 mg	3,0 mg
Tổng phụ	93,4 mg	104,8 mg	176,4 mg	186,8 mg
Tổng	249,4 mg	263,5 mg	488,4 mg	498,8 mg

Thành phần hạt valsartan nêu trên được tạo hạt ẩm bằng cách sử dụng nước cất, được làm khô và được nghiền qua rây cỡ 30. Theo cùng cách, thành phần hạt rosuvastatin được tạo hạt ẩm bằng cách sử dụng nước cất, được làm khô và được nghiền qua rây cỡ 30.

Hạt valsartan và rosuvastatin canxi hạt được ép thành dạng rỗng hai lớp và sau đó, viên nén rắn hai lớp đã tạo ra này được bao màng. Chất tạo lớp bao Opadry (Colorcon) được sử dụng làm chất phủ màng.

Ví dụ đối chứng 1: Bào chế viên nén phối trộn đơn giản chứa valsartan và rosuvastatin

canxi

Bảng 3

Thành phần	CVí dụ 1
Valsartan	160,0 mg
Rosuvastatin canxi	20,8 mg
Xenluloza dạng vi tinh thể	45,0 mg
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	50,0 mg
Crospovidon	30,0 mg
Hydroxypropyl xenluloza	12,0 mg
Canxi hydro phosphat khan	27,0 mg
Silic đioxit khan	10,0 mg
Magie stearat	5,0 mg
Tổng	359,8 mg

Các lượng tương đương của valsartan và rosuvastatin canxi như đã nêu ở Ví dụ 4 được trộn cùng với các tá dược, được tạo hạt ẩm bằng cách sử dụng nước cất, được làm khô và được nghiền qua rây cỡ 30. Các hạt được nén thành các viên nén sau đó được bao màng. Chất tạo lớp bao Opadry (Colorcon) được sử dụng làm chất phủ màng.

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm hòa tan valsartan và rosuvastatin canxi trong các chế phẩm ở các Ví dụ 1 đến 4

Đối với viên nén phức hợp đã được bào chế ở các Ví dụ 1 đến 4 và viên nén được bào chế ở Ví dụ đối chứng 1, các thử nghiệm hòa tan được tiến hành trong các điều kiện dưới đây.

- Các điều kiện hòa tan:

Nước giải hấp: Dung dịch thứ nhất của thử nghiệm phân rã trong các phương pháp thử nghiệm thông thường của Dược điển Hàn Quốc (độ pH = 1,2)

Thể tích nước giải hấp: 900mL

Thiết bị: Phương pháp kiểu cánh khuấy theo Dược điển Mỹ (USP), 50 vòng/phút

Nhiệt độ: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

- Các điều kiện phân tích:

Cột: Capcellpack C18 loại ACR, 4,5 mm I.D.×150 mm, 5 μm (hoặc loại tương tự của nó)

Pha động: Axetonitril/Nước cất/Axit axetic = 500/500/1 (thể tích/thể tích/thể tích)

Nhiệt độ cột: 25°C

Tốc độ chảy: Khoảng 1,0mL/phút

Thể tích tiêm: 20 μl

Bộ dò: Phổ quang kế UV (Đánh giá bước sóng: 242 nm)

Kết quả

Các Fig.1 và 2 là các đồ thị so sánh và thể hiện tốc độ hòa tan theo thời gian của rosuvastatin canxi và valsartan trong chế phẩm phức hợp ở Ví dụ 1 đến 4 theo sáng chế và chế phẩm ở Ví dụ đối chứng 1, thu được từ thử nghiệm hòa tan chúng.

Như được thấy từ các Fig.1 và 2, tốc độ hòa tan của rosuvastatin canxi và valsartan trong các chế phẩm phức hợp ở các Ví dụ 1 đến 4, trong đó các chế phẩm này được bào chế bằng cách tạo hạt ẩm valsartan và sau đó trộn lẫn vào rosuvastatin canxi, đã chứng tỏ rằng nồng độ tăng cao một cách đáng ngạc nhiên, khi so sánh với tốc độ hòa tan của viên nén ở Ví dụ đối chứng 1 đã bào chế bằng cách trộn đơn giản valsartan và rosuvastatin canxi.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm hòa tan của valsartan và rosuvastatin canxi trong các chế phẩm ở các Ví dụ 5 đến 8

Đối với viên nén hai lớp phức hợp chứa đã được bào chế ở Ví dụ 5 đến 8 và viên nén được bào chế ở Ví dụ đối chứng 1, các thử nghiệm hòa tan được tiến hành

trong cùng một điều kiện như đã nêu trong Ví dụ thử nghiệm 1.

- Kết quả

Các Fig.3 và 4 là các đồ thị so sánh và thể hiện tốc độ hòa tan theo thời gian của rosuvastatin canxi và valsartan của viên nén hai lớp phức hợp ở các Ví dụ 5 đến 8 theo sáng chế và chế phẩm ở Ví dụ đối chứng 1, thu được từ thử nghiệm hòa tan chúng.

Như được thấy từ các Fig.3 và 4, tốc độ hòa tan của rosuvastatin canxi và valsartan của độ viên nén hai lớp phức hợp chứa ở các Ví dụ 5 đến 8, trong đó chế phẩm này đã được bào chế bằng cách tạo hạt ẩm riêng rẽ valsartan và rosuvastatin canxi và nén các hạt này thành viên nén hai lớp, đã chứng tỏ rằng nồng độ cao một cách đáng ngạc nhiên, khi so sánh với viên nén ở Ví dụ đối chứng 1 đã được bào chế bằng cách trộn đơn giản valsartan và rosuvastatin canxi.

Ví dụ thử nghiệm 3: Tác dụng trên lâm sàng bằng cách dùng kết hợp valsartan và rosuvastatin

Các thử nghiệm dưới đây được tiến hành đối với các bệnh nhân mắc bệnh tăng huyết áp và bệnh tăng mỡ máu để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của việc dùng kết hợp 160 mg valsartan với 20 mg rosuvastatin so với khi dùng riêng lẻ mỗi thuốc này.

Việc kiểm soát sàng lọc được tiến hành cho các đối tượng là các bệnh nhân mắc bệnh tăng huyết áp và bệnh tăng mỡ máu có độ tuổi từ 20 đến 80, để xác định xem các đối tượng này có đáp ứng tiêu chuẩn chọn lọc/loại trừ hay không và việc dùng thuốc điều trị bệnh tăng huyết áp và bệnh tăng mỡ máu cho các đối tượng này được dừng lại lúc nào. Toàn bộ các bệnh nhân cần phải được kiểm soát sàng lọc nhằm Thay đổi lối sống điều trị (Therapeutic Lifestyle Change - TLC) trong khoảng thời gian từ 4 đến 6 tuần, và huyết áp và nồng độ lipit tăng nhanh trong huyết thanh được đo cuối cùng trong lần thăm khám đánh giá 2 (tuần thứ 0). Nhận thấy nếu các trị số đo được là thích hợp với tiêu chuẩn dưới đây, thì bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào một trong số bốn (4) nhóm điều trị.

1) Huyết áp: 90 mmHg hoặc cao hơn sitDBP (huyết áp tâm trương) (với điều kiện bệnh nhân nằm trong nhóm D - “nguy cơ cao”, trong các tiêu chuẩn lựa chọn

2) Lipit trong huyết thanh: LDL-C (lipoprotein cholesterol có tỷ trọng thấp)

Bảng 4

Phân loại nhóm nguy cơ	Trị số LDL-C	
	Dựa vào việc sàng lọc	Dựa vào việc thăm khám đánh giá 2 (Ngày 0)
A. Nguy cơ thấp: 0~1 yếu tố nguy cơ về tim mạch *	160 mg/dL hoặc cao hơn	160 mg/dL hoặc cao hơn
B. Nguy cơ vừa phải: 2 hoặc nhiều yếu tố nguy cơ về tim mạch, nhỏ hơn 10% nguy cơ trong 10 năm	130 mg/dL hoặc cao hơn	160 mg/dL hoặc cao hơn
C. Nguy cơ cao vừa phải: 2 hoặc nhiều yếu tố nguy cơ về tim mạch, từ 10% đến 20% nguy cơ trong 10 năm	130 mg/dL hoặc cao hơn	130 mg/dL hoặc cao hơn
D. Nguy cơ cao: Yếu tố nguy cơ đối với các bệnh liên quan đến động mạch vành hoặc yếu tố tương tự của nó **, lớn hơn 20% nguy cơ trong 10 năm	100 mg/dL hoặc cao hơn	100 mg/dL hoặc cao hơn

* Các yếu tố nguy cơ về tim mạch

- Hút thuốc

- Bệnh tăng huyết áp: 140 mmHg hoặc cao hơn SBP, hoặc 90 mmHg hoặc cao hơn DBP, hoặc uống thuốc chống tăng huyết áp

- HDL-C thấp: Thấp hơn 40 mg/dL (Nếu HDL-C bằng 60 mg/dL hoặc cao hơn, thì coi như yếu tố bảo vệ và tổng số các yếu tố nguy cơ giảm xuống 1.)

- Tuổi: 45 tuổi hoặc nhiều tuổi hơn đối với nam giới, 55 tuổi hoặc nhiều tuổi hơn đối với nữ giới

- Tiền sử gia đình bị bệnh động mạch vành khởi phát sớm: Trong trường hợp bệnh động mạch vành xuất hiện ở nam giới dưới 55 tuổi hoặc nữ giới dưới 65 tuổi trong gia đình có bố mẹ, anh và chị đã mắc bệnh.

bệnh động mạch vành xuất hiện ở nam giới dưới 55 tuổi hoặc nữ giới dưới 65 tuổi trong gia đình có bố mẹ, anh và chị đã mắc bệnh.

** Bệnh động mạch vành bao gồm chứng nhồi máu cơ tim, chứng đau thắt ngực không ổn định, phẫu thuật động mạch vành (nong mạch hoặc nối tắt) hoặc tình trạng bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim ở mức đáng kể trên lâm sàng.

Yếu tố nguy cơ về bệnh động mạch vành hoặc bệnh tương tự của nó bao gồm các trường hợp bệnh xơ vữa động mạch (bệnh mạch ngoại vi, chứng phình động mạch chủ bất thường, bệnh động mạch cảnh [bệnh thiếu máu não cục bộ thoáng qua, hoặc bệnh đột quỵ do động mạch cảnh, hoặc chứng hẹp động mạch cảnh chiếm 50% hoặc nhiều hơn]), bệnh đái tháo đường, 20% hoặc nhiều nguy cơ mắc bệnh động mạch vành trong 10 năm và 2 hoặc nhiều yếu tố nguy cơ.

Bằng cách phân chia ngẫu nhiên, mỗi đối tượng được phân vào một trong tổng số bốn nhóm bao gồm một nhóm dùng dạng kết hợp (nhóm 1), hai nhóm dùng riêng lẻ (các nhóm 2 và 3) và một nhóm dùng giả dược (nhóm 4) như được thể hiện trong bảng dưới đây. Trong tổng thời gian thử nghiệm kéo dài từ 12 đến 14 tuần, tiến hành thăm khám sàng lọc (từ 0 tuần đến 6 tuần hoặc 4 tuần), quy trình TLC được tiến hành, và thăm khám ở 0 tuần, 4 tuần và 8 tuần được thực hiện trong thời gian dùng là 8 tuần sau khi phân chia ngẫu nhiên. Cửa sổ thăm khám là ± 4 ngày ở mỗi lần thăm khám, và thời điểm thăm khám được xác định ở thời điểm tiêu chuẩn 0 tuần. Các đối tượng được cho uống thuốc theo cách mù đôi trong quá trình xác định và dùng thuốc. Ở thời điểm đó, viên nén bao màng Diovan[®] (160 mg) đang có trên thị trường được sử dụng làm valsartan và viên nén Crestor[®] (20 mg) đang có trên thị trường được sử dụng làm rosuvastatin. Để duy trì thử nghiệm mù đôi, thuốc giả dược tương ứng mỗi chế phẩm đơn lẻ được tạo ra sao cho vẻ bề ngoài của chúng không thể phân biệt được với hai thuốc thử nghiệm.

Bảng 5

Đánh giá 1 (-42 ~ -28 ngày) -6 ~ -4 tuần	Thay đổi lối sống điều trị (TLC) (được tiến hành trong 4-6 tuần)	Đánh giá 2 (0 ngày) 0 tuần	Đánh giá 3 (28±4 ngày) 4 tuần	Đánh giá 4 (56±4 ngày) 8 tuần
Quá trình sàng lọc		Quá trình dùng trong thử nghiệm mù đôi		
Lọc sạch		Nhóm 1	valsartan (V) 160 mg + rosuvastatin (R) 20 mg	
		Nhóm 2	valsartan (V) 160 mg + giả dược rosuvastatin (R) 20 mg	
		Nhóm 3	giả dược valsartan (V) 160 mg + rosuvastatin (R) 20 mg	
		Nhóm 4	giả dược valsartan (V) 160 mg + giả dược rosuvastatin (R) 20 mg	

Ở mỗi điểm đánh giá, huyết áp của đối tượng được đo theo hướng dẫn kiểm soát huyết áp được cung cấp bởi Hội tăng huyết áp Hàn quốc (the Korean Society of Hypertension) để tính toán mức thay đổi DBP so với nền sau 8 tuần (các trị số sau 8 tuần –nền), và LDL-C được đo và được phân tích trong phòng thử nghiệm trung tâm bằng phương pháp đã chuẩn hóa để tính toán mức thay đổi của LDL-C so với nền sau 8 tuần (các trị số sau 8 tuần –nền). Tác dụng của chế phẩm riêng lẻ và chế phẩm kết hợp được so sánh với nhau. Kết quả được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6

Chế phẩm kết hợp	Chế phẩm riêng lẻ	sitDBP		LDL-C	
		Chênh lệch	95% CI được kiểm định hai phía	Chênh lệch	95% CI được kiểm định hai phía
V160+R20	R20	-7,56 mmHg	-10,76, -4,37		
V160+R20	V160			-47,68%	-54,1, -41,25

Bảng 6 nêu trên thể hiện trị số trung bình của bình phương tối thiểu, là trị số trung bình đã hiệu chỉnh được ước tính bằng cách phân tích phương sai đối với lượng thay đổi sitDBP và tốc độ thay đổi LDL-C đối với mỗi thử nghiệm, đối với mỗi nhóm, và bằng cách thu được độ tin cậy (CI) 95% được kiểm định hai phía đối với mức chênh lệch huyết áp trung bình và tốc độ thay đổi LDL-C giữa nhóm dùng chế phẩm kết hợp, và nhóm dùng chế phẩm riêng lẻ và nhóm giả dược, từ đó chứng tỏ rằng sự khác nhau có ý nghĩa có mặt khi giới hạn trên của độ tin cậy nhỏ hơn 0. Cụ thể, lượng thay đổi trung bình của sitDBP bằng -11,21 mmHg đối với nhóm dùng chế phẩm kết hợp và -3,64 mmHg đối với nhóm dùng rosuvastatin, và mức chênh lệch giữa các nhóm là -7,56 mmHg, và độ tin cậy 95% đối với mức chênh lệch này bằng (-10,76, -4,37) trong đó giới hạn trên của độ tin cậy nhỏ hơn 0, từ đó khẳng định rằng nhóm dùng chế phẩm kết hợp có tác dụng làm giảm sitDBP vượt trội hơn so với nhóm dùng chế phẩm rosuvastatin riêng lẻ. Tốc độ thay đổi LDL-C trung bình bằng -52,19% đối với nhóm dùng chế phẩm kết hợp và -4,52% đối với nhóm dùng valsartan, và mức chênh lệch giữa các nhóm là -47,68%, và độ tin cậy 95% đối với mức chênh lệch này bằng (-54,1, -41,25) trong đó giới hạn trên của độ tin cậy nhỏ hơn 0, từ đó khẳng định rằng nhóm dùng chế phẩm kết hợp có tác dụng làm giảm LDL-C vượt trội hơn so với nhóm dùng chế phẩm valsartan riêng lẻ.

Tức là, chứng minh được bằng cách thông kê rằng sau 8 tuần nhóm dùng chế phẩm kết hợp chứa rosuvastatin và valsartan có lượng thay đổi về sitDBP vượt trội

hơn so với nền, so với nhóm dùng chế phẩm rosuvastatin riêng lẻ. Cũng chứng minh được bằng cách thông kê rằng nhóm dùng chế phẩm kết hợp này có tốc độ thay đổi LDL-C vượt trội hơn so với nhóm dùng chế phẩm valsartan riêng lẻ.

Ngoài ra, bảng dưới đây 7 thể hiện sự chênh lệch về lượng đã hiệu chỉnh của mức thay đổi sitDBP sau 8 tuần so với nền giữa nhóm dùng chế phẩm kết hợp và nhóm dùng valsartan riêng lẻ.

Bảng 7

Chế phẩm kết hợp (V160+R20)	Chế phẩm riêng rẽ (V160)	sitDBP	
		Mức chênh lệch	95% CI được kiểm định hai phía
-11,15 mmHg	-7,26 mmHg	-3,89 mmHg	-7,1, -0,68

Có thể thấy từ các kết quả của Bảng 7, giữa hai nhóm này có sự chênh lệch về lượng thay đổi sitDBP bằng -3,89 mmHg là có ý nghĩa thống kê, và từ đó khẳng định rằng việc dùng kết hợp valsartan và rosuvastatin có tác dụng làm giảm huyết áp bổ sung, so với khi dùng riêng lẻ valsartan.

Bảng 8 dưới đây có tốc độ thay đổi LDL-C trung bình đã hiệu chỉnh sau 8 tuần so với nền đối với nhóm dùng chế phẩm kết hợp và nhóm dùng rosuvastatin riêng lẻ.

Bảng 8

Chế phẩm kết hợp (V160+R20)	Chế phẩm riêng rẽ (R20)	LDL-C	
		Mức chênh lệch	95% CI được kiểm định hai phía
-51,82%	-47,27%	-4,55%	-10,92, 1,81

Có thể thấy từ các kết quả của Bảng 8, nhận thấy mức chênh lệch giữa nhóm dùng chế phẩm kết hợp và nhóm dùng rosuvastatin riêng lẻ bằng -4,55% và tác dụng làm giảm LDL-C bổ sung được thể hiện ở nhóm dùng chế phẩm kết hợp, nhưng không sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa hai các nhóm.

Fig.5 là đồ thị thể hiện việc dùng kết hợp valsartan và rosuvastatin theo sáng chế có tác dụng hiệp đồng trong việc làm giảm sitDBP so với khi dùng riêng lẻ, và Fig.6 là đồ thị thể hiện việc dùng kết hợp valsartan và rosuvastatin theo sáng chế có tác dụng bổ sung trong việc làm giảm LDL-C khi so sánh với khi dùng riêng lẻ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa valsartan và rosuvastatin canxi làm hoạt chất, trong đó valsartan và rosuvastatin canxi có mặt ở trạng thái riêng biệt, và trong đó:
 - i) rosuvastatin canxi ở trạng thái được trộn lẫn với hạt valsartan.
 - ii) dược phẩm này được bào chế ở dạng viên nén hai lớp trong đó mỗi valsartan và rosuvastatin canxi có mặt trong một lớp tách biệt.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất bổ trợ được dụng ngoài hạt valsartan và rosuvastatin canxi.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa rosuvastatin và valsartan với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:32.
4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó dược phẩm này chứa rosuvastatin và valsartan với tỷ lệ khối lượng bằng 1:4, 1:8, 1:16 hoặc 1:32.
5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén và trong mỗi viên nén này chứa 5 mg rosuvastatin + 80 mg valsartan, 5 mg rosuvastatin + 160 mg valsartan, 10 mg rosuvastatin + 80 mg valsartan, 10 mg rosuvastatin + 160 mg valsartan, 20 mg rosuvastatin + 80 mg valsartan, hoặc 20 mg rosuvastatin + 160 mg valsartan.

Fig.1

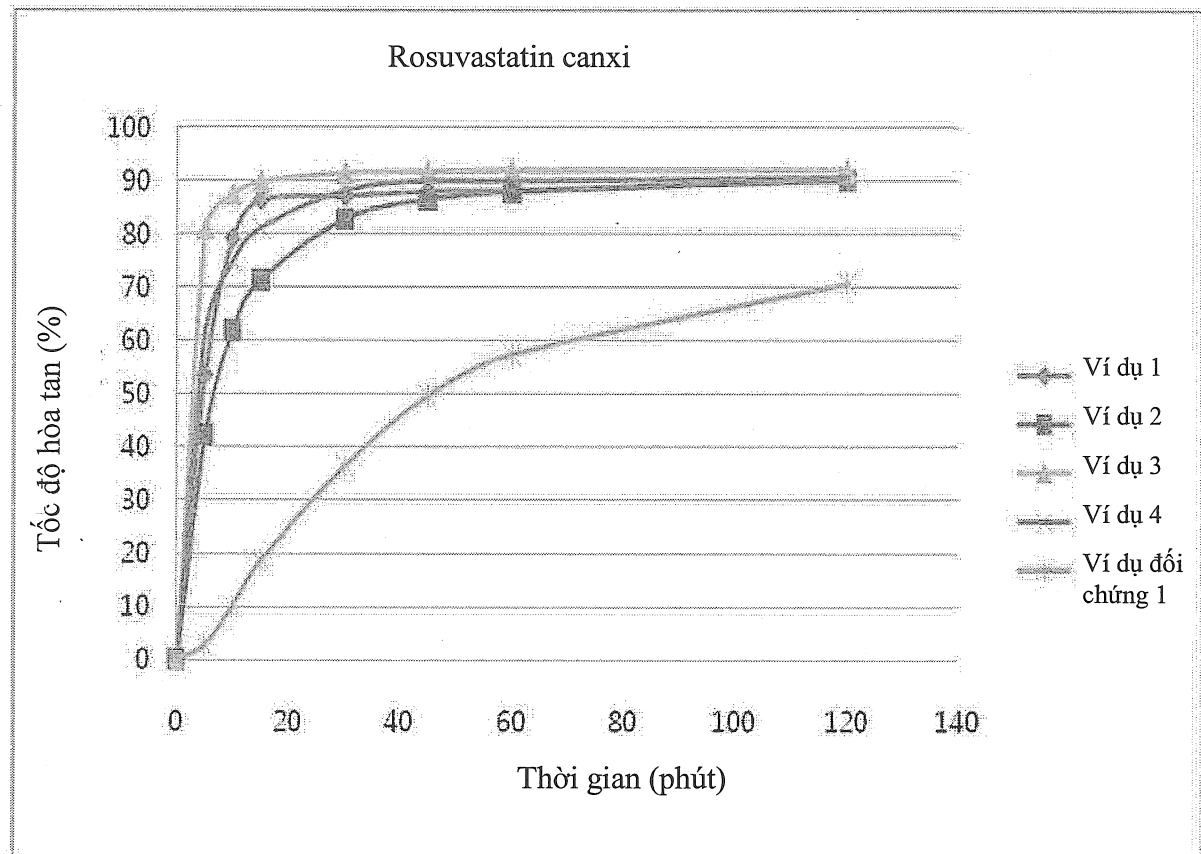


Fig.2

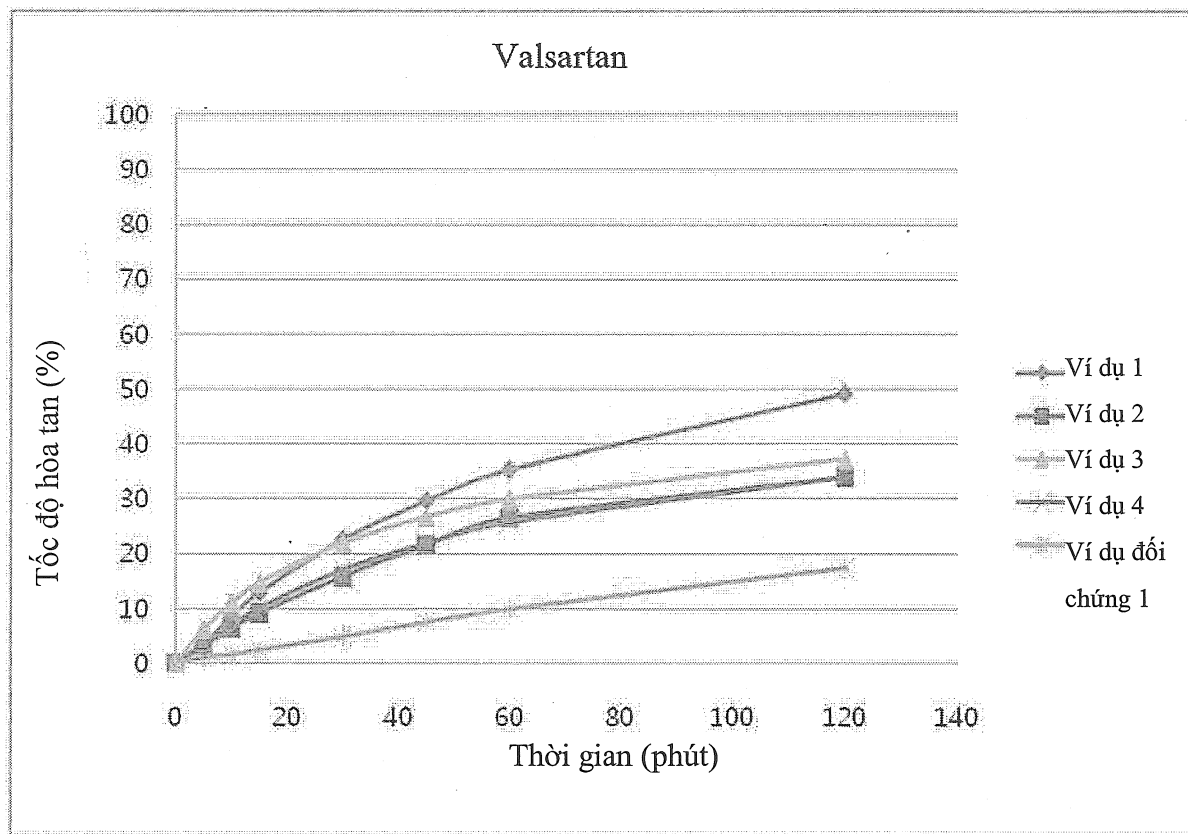


Fig.3

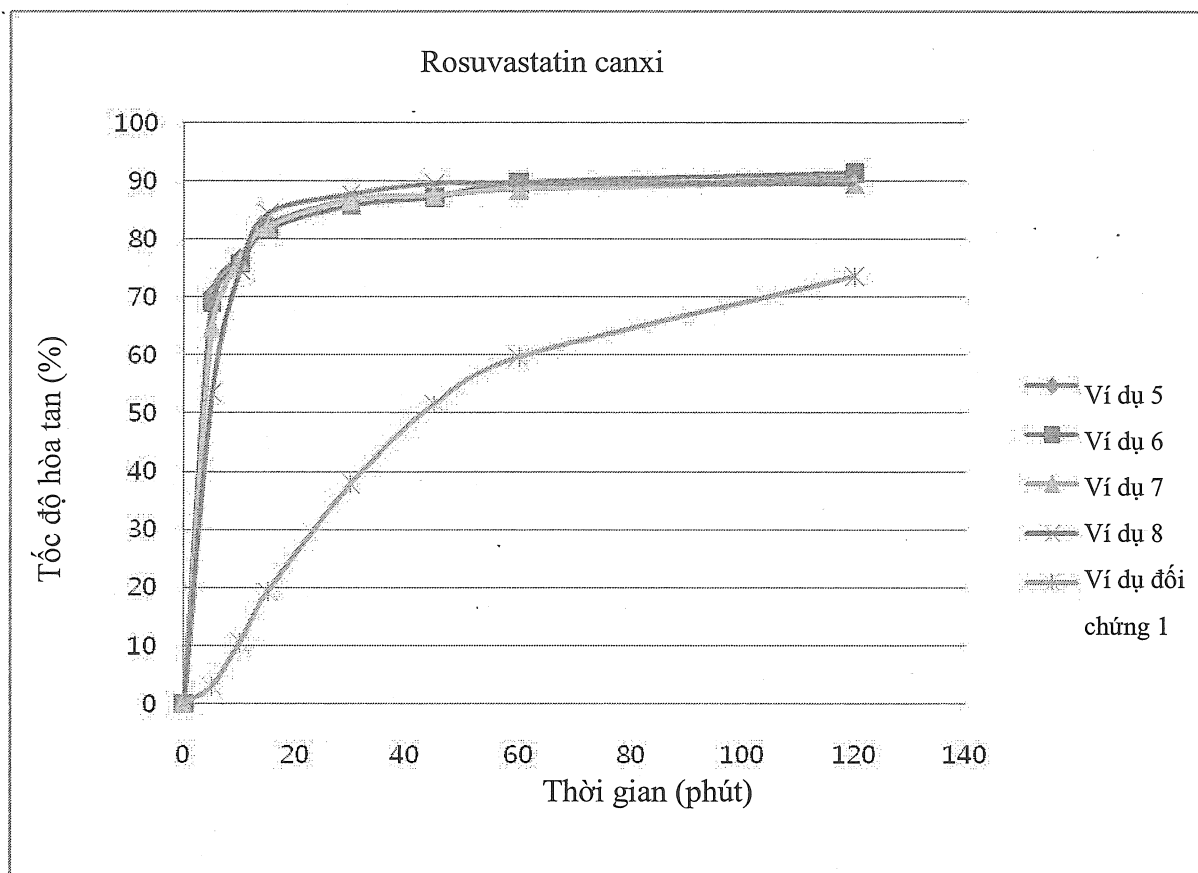


Fig.4

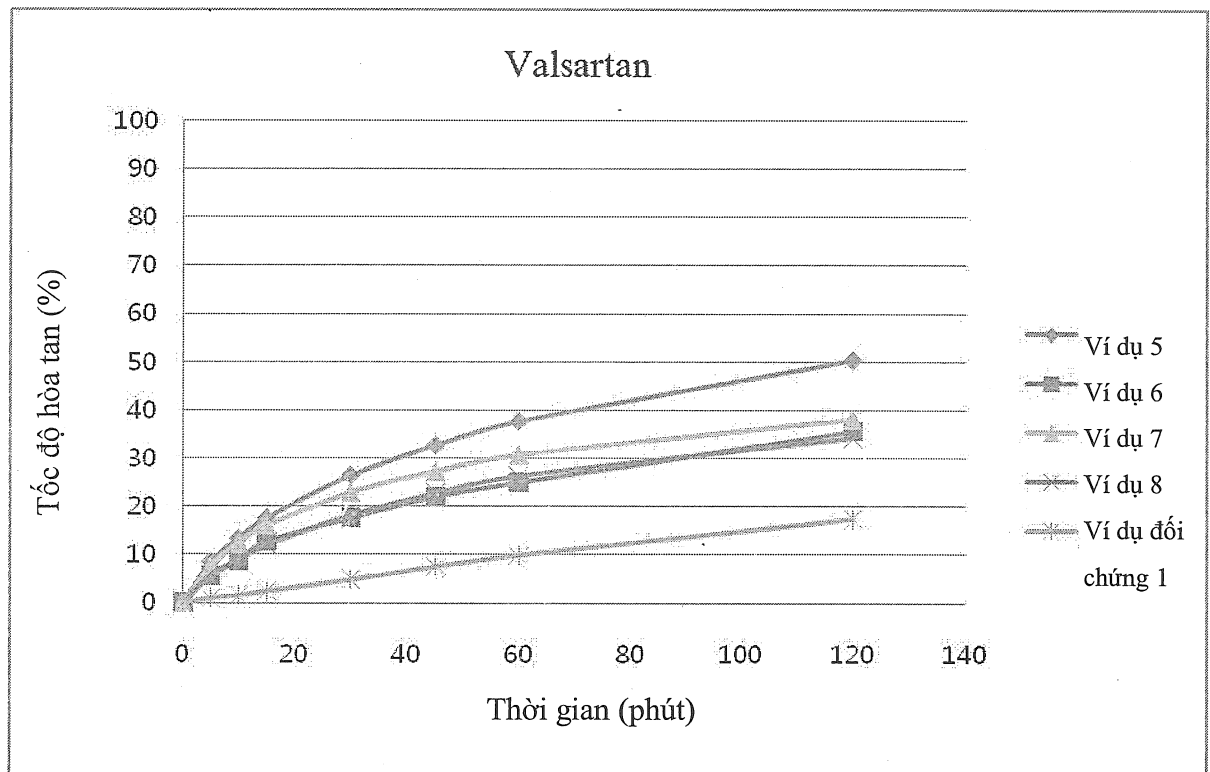


Fig.5

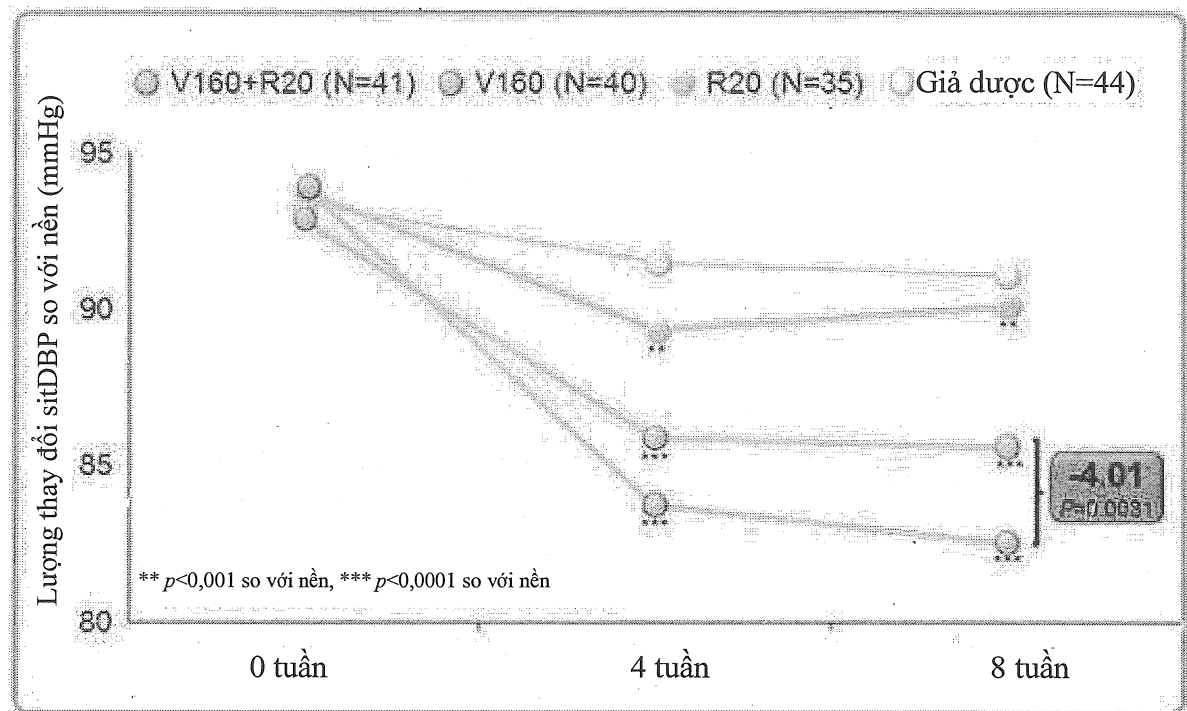


Fig.6

