



(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)



1-0032471

(51)⁷ A61K 31/4184; A61K 47/38; A61K
9/20; A61K 31/44

(13) B

(21) 1-2018-01040

(22) 13/09/2016

(86) PCT/KR2016/010304 13/09/2016

(87) WO2017/048033 23/03/2017

(30) 10-2015-0130317 15/09/2015 KR

(45) 25/07/2022 412

(43) 25/06/2018 363A

(73) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)

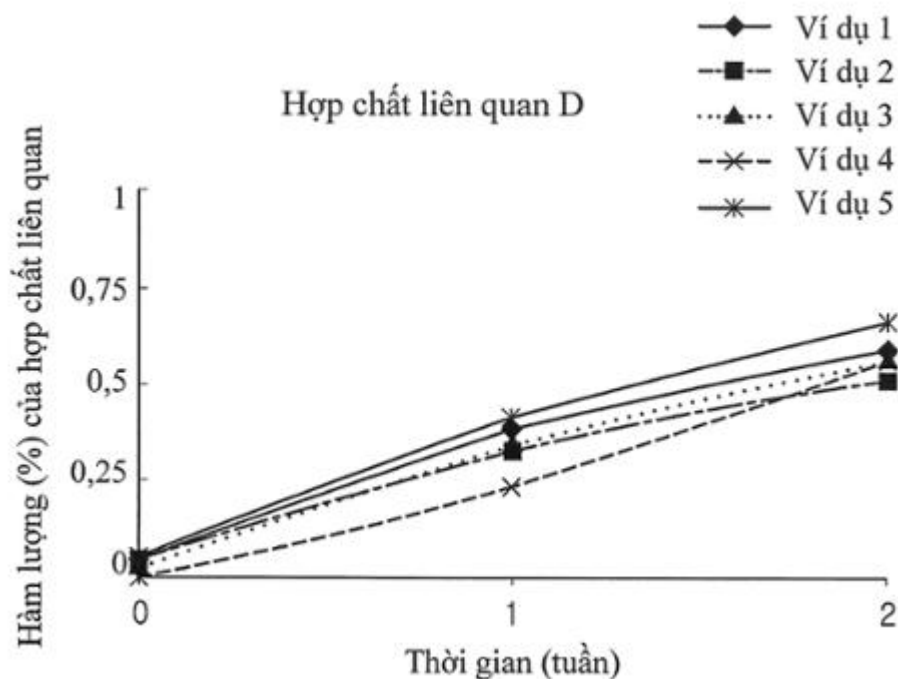
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03742, Republic of Korea

(72) AHN, Hye Mi (KR); CHO, Min Kwan (KR); SHIN, Teak Hwan (KR); PARK, Shin Jung (KR); LIM, Jong Lae (KR).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM DƯỢC KẾT HỢP

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dược kết hợp bao gồm telmisartan và (S)-amlodipin với đặc tính hút ẩm được cải thiện.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm được kết hợp bao gồm telmisartan và (S)-amlodipin với đặc tính hút ẩm được cải thiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cao huyết áp là tình trạng áp suất máu cao trên mức bình thường được duy trì liên tục. Cao huyết áp gây ra nhiều biến chứng và có thể dẫn đến tử vong. Cao huyết áp được phân loại thành cao huyết áp nguyên phát và cao huyết áp thứ phát tùy thuộc vào nguyên nhân gây tăng áp suất máu. Cao huyết áp nguyên phát còn được gọi là cao huyết áp vô căn trong đó nguyên nhân gây cao huyết áp không rõ, và cao huyết áp thứ phát là tình trạng huyết áp cao do bệnh hoặc rối loạn cụ thể. Cao huyết áp thứ phát có thể được điều trị bằng cách loại bỏ các nguyên nhân gây tăng áp suất máu, nhưng nguyên nhân gây cao huyết áp nguyên phát, vốn chiếm 95% các trường hợp cao huyết áp, không rõ ràng, và do đó bệnh nhân cao huyết áp nguyên phát được điều trị bằng liệu pháp thuốc dựa trên một số cơ chế giảm huyết áp.

Thuốc để điều trị bệnh cao huyết áp thường được chia thành thuốc giãn mạch, thuốc lợi tiểu, và thuốc ức chế thần kinh giao cảm tùy thuộc vào cơ chế hoạt động của thuốc, và thuốc giãn mạch được sử dụng rộng rãi hiện nay lại được chia thành thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chặn thụ thể angiotensin II (ARB), và thuốc chặn kênh canxi (CCB).

Để điều trị bệnh cao huyết áp, điều quan trọng là phải phòng ngừa đột quỵ, suy tim, bệnh động mạch vành như nhồi máu cơ tim, biến chứng tim mạch như suy thận, vốn đe dọa tính mạng của bệnh nhân, bằng cách duy trì huyết áp trong phạm vi bình thường thay vì điều trị bản thân bệnh cao huyết áp, và do đó điều quan trọng là điều chỉnh huyết áp liên tục và kiên nhẫn. Do đó, cần phải liên tục dùng thuốc điều trị cao huyết áp trong thời gian dài, và do đó tác nhân trị liệu cần được lựa chọn cẩn thận. Vì vậy, cần thiết phải đạt được hiệu quả phòng và điều trị tốt bằng cách kết hợp nhiều loại thuốc với cơ chế khác nhau, thay vì lựa chọn một loại thuốc, và làm giảm

tác dụng phụ có thể phát sinh do sử dụng thuốc trong thời gian dài bằng cách giảm lượng của một loại thuốc thông qua việc sử dụng kết hợp. Trong trường hợp hiệu quả điều chỉnh huyết áp không đạt được khi sử dụng một loại thuốc, cần sử dụng kết hợp nhiều loại thuốc có cơ chế khác nhau theo hướng dẫn kiểm soát bệnh cao huyết áp (JNC 7).

Cụ thể, liệu pháp kết hợp thuốc chặn thụ thể angiotensin II và thuốc chặn kênh canxi, là các loại thuốc có cơ chế hoạt động khác nhau trong cơ thể người, được lựa chọn đầu tiên trong trường hợp không thể kiểm soát huyết áp khi sử dụng một loại thuốc. Hai loại thuốc này có tác dụng dược lý khác nhau để hạ huyết áp, và do đó việc sử dụng kết hợp hai loại thuốc này có tác dụng hạ huyết áp một cách hiệu quả và làm giảm lượng thuốc cần sử dụng, vì vậy làm giảm đáng kể tác dụng phụ của mỗi thành phần.

Telmisartan là một trong những loại thuốc chặn thụ thể angiotensin II và có sẵn trên thị trường dưới dạng liều 40 mg và 80 mg với tên thương mại là Pritor. Telmisartan được kê đơn cho bệnh cao huyết áp vô căn và là thuốc có tác dụng chọn lọc đối với thụ thể angiotensin II, thuốc hoạt động dưới dạng chất co mạch trong hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, và cụ thể là có tác dụng chọn lọc lên thụ thể AT1 liên quan đến hoạt động sinh lý chính như co thắt mạch máu, v.v...

Amlodipin là một trong những loại thuốc chặn kênh canxi và có sẵn trên thị trường dưới dạng liều 5 mg và 10 mg với tên thương mại là Norvasc. Việc tách và sử dụng (S)-amlodipin, một đồng phân quang học tinh khiết, sẽ làm tăng tính chọn lọc liên kết thụ thể, thể hiện hiệu quả tốt hơn so với amlodipin triệt quang (raxemat), và làm giảm liều sử dụng xuống còn một nửa, làm giảm tương tác giữa các loại thuốc và khả năng xảy ra phản ứng phụ.

Dược phẩm kết hợp bao gồm telmisartan và (S)-amlodipin dưới dạng thành phần hoạt tính, vốn đại diện cho thuốc ARB và CCB, có tác dụng hạ huyết áp một cách hiệu quả và làm giảm lượng thuốc cần sử dụng, từ đó làm giảm đáng kể tác dụng phụ của mỗi thành phần.

Tuy nhiên, cần thiết phải sử dụng một nguyên liệu bazơ để làm tăng khả năng hòa tan và độ hòa tan của telmisartan, và natri hydroxit và meglumin chủ yếu được sử dụng làm nguyên liệu bazơ. Trong khi đó, khi nguyên liệu bazơ mạnh có tính tan như natri hydroxit được sử dụng, thì nguyên liệu bazơ dễ dàng hấp thụ nước trên tay trong quá trình tiếp xúc với hơi ẩm hoặc trong quá trình sử dụng do tính hút ẩm cao của nó, và do đó thuốc viên bị dính hoặc chảy rữa, đây là điểm hạn chế của dược phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

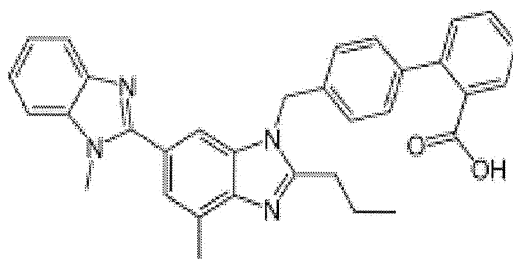
Mục tiêu của sáng chế là đề xuất chế phẩm dược kết hợp bao gồm lớp thứ nhất chứa telmisartan hoặc muối được dụng của nó, xenluloza vi tinh thể, và canxi silicat và lớp thứ hai bao gồm (S)-amlodipin hoặc muối được dụng của nó.

Để đạt được mục tiêu trên, sáng chế đề xuất chế phẩm dược kết hợp bao gồm lớp thứ nhất chứa telmisartan hoặc muối được dụng của nó, xenluloza vi tinh thể, và canxi silicat và lớp thứ hai chứa (S)-amlodipin hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm dược kết hợp theo sáng chế bao gồm xenluloza vi tinh thể và canxi silicat trong lớp thứ nhất để cải thiện đặc tính hút ẩm của lớp thứ nhất có chứa telmisartan, và đồng thời không ảnh hưởng đến độ ổn định của (S)-amlodipin có trong lớp thứ hai.

Theo sáng chế, “telmisartan” là hợp chất với tên hóa học là axit 2-(4-{[4-methyl-6-(1-methyl-1H-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-propyl-1H-1,3-benzothiazol-1-yl]methyl}phenyl)benzoic và được biểu diễn bởi công thức 1 sau đây:

[Công thức 1]



Theo sáng chế, telmisartan có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp bởi phương pháp bất kỳ được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, nhưng không giới hạn.

Telmisartan của sáng chế có thể được sử dụng ở nhiều dạng khác nhau như axit tự do của telmisartan hoặc muối được dùng của nó, đồng phân của nó, chất triết quang (raxemat), hydrat, solvat của nó, v.v... miễn là hoạt tính dược lý được bảo toàn.

Muối được dùng bao gồm muối có nguồn gốc từ axit hoặc bazơ được dùng. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dùng” dùng để chỉ muối bổ sung hữu cơ hoặc vô cơ bất kỳ với nồng độ có hoạt động hiệu quả vì nó tương đối không độc hại và không gây hại cho bệnh nhân và tác dụng phụ của nó không làm giảm hiệu quả của thành phần hoạt tính.

Tốt nhất là, muối được dùng của telmisartan theo sáng chế có thể là muối natri, muối kali, muối magie, hoặc muối canxi của telmisartan, nhưng không giới hạn.

Tốt nhất là, chế phẩm được kết hợp theo sáng chế bao gồm axit tự do của telmisartan.

Theo sáng chế, đồng phân bao gồm đồng phân quang học, đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp của cả hai.

Telmisartan được sử dụng cho bệnh cao huyết áp nguyên phát và là thuốc tác dụng chọn lọc lên thụ thể angiotensin II, telmisartan tác dụng dưới dạng thuốc làm co mạch trong hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, và cụ thể là tác dụng chọn lọc lên thụ thể AT1 liên quan đến các hoạt động sinh lý chính như co thắt mạch máu, v.v... Telmisartan có tác dụng hạ huyết áp liên tục trong 24 giờ, và do đó thuốc uống ngày hôm trước có tác dụng điều chỉnh huyết áp cho đến sáng hôm sau khi huyết áp tăng nhanh. Hơn nữa, độ thanh thải của thận là dưới 2%, và do đó cần phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến nặng. Theo kết quả nghiên cứu mới nhất, nguy cơ xảy ra các phản ứng phụ như tăng huyết áp thấp hơn nhiều so với các ARB khác (Park Rae Woong, American Journal of Cardiovascular Drugs, (2012), và do đó nó được đánh giá là thuốc tốt nhất trong số các ARB hiện có.

Telmisartan có độ hòa tan rất thấp trong hệ dung dịch nước ở khoảng pH sinh lý (pH 1-7) của đường tiêu hóa, và do đó, tốt nhất là sử dụng chất kiềm hóa để cải thiện khả năng hòa tan của và độ hòa tan của telmisartan trong công thức dược.

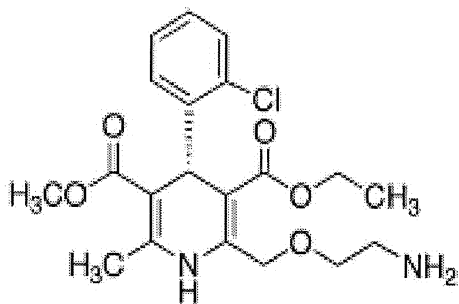
Do đó, tốt nhất là, lớp thứ nhất của chế phẩm được kết hợp theo sáng chế bao gồm chất kiềm hóa. Chất kiềm hóa phù hợp có thể được sử dụng bao gồm hydrat kim loại, axit amin kiềm, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydrocacbonat, natri hydrophosphat, và hỗn hợp của chúng. Ví dụ về hydrat kim loại có thể bao gồm natri hydroxit, canxi hydroxit, v.v...; và ví dụ về axit amin kiềm có thể bao gồm arginin, rixin, meglumin (N-metyl-D-glucamin), v.v... Tốt nhất là, chế phẩm được kết hợp theo sáng chế bao gồm natri cacbonat khô.

Trong khi đó, chất kiềm hóa có tính tan và hút ẩm, và vì vậy khi chế phẩm bao gồm chất kiềm hóa tiếp xúc với nước hoặc hơi ẩm, thì chế phẩm bị dính hoặc chảy rữa, đặc điểm này rất khó khắc phục.

Trong khi đó, lớp thứ hai của chế phẩm được kết hợp theo sáng chế tốt nhất là bao gồm (S)-amlodipin dưới dạng thành phần hoạt tính.

Theo sáng chế, “(S)-amlodipin” là hợp chất có tên hóa học là 3-etyl-5-metyl-2-(2-aminoethoxymetyl)-4-(2-clorophenyl)-1,4-dihydro-6-metyl-3,5-pyridindicacboxylat được biểu diễn bởi công thức 2 sau đây:

[Công thức 2]



Theo sáng chế, (S)-amlodipin có thể là sản phẩm thương mại có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, nhưng không giới hạn.

(S)-amlodipin của sáng chế có thể được sử dụng ở nhiều dạng khác nhau như dạng không bazơ của (S)-amlodipin hoặc muối được dụng của nó, đồng phân, chất triệt quang, hydrat, solvat của nó, v.v... miễn là hoạt tính dược lý được bảo toàn.

Muối được dụng bao gồm muối có nguồn gốc từ axit hoặc bazơ được dụng. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối hữu cơ hoặc vô cơ mà nồng độ của nó có hoạt động hiệu quả vì nó tương đối không độc và không có hại đối với bệnh nhân và tác dụng phụ của nó không làm giảm hiệu quả của thành phần hoạt tính.

Tốt hơn là, muối được dụng của (S)-amlodipin theo sáng chế có thể là, nhưng không giới hạn, (S)-amlodipin besylat, (S)-amlodipin maleat, (S)-amlodipin orotat, (S)-amlodipin camsylat, (S)-amlodipin adipat, hoặc (S)-amlodipin mesylat.

Tốt nhất là, chế phẩm được kết hợp theo sáng chế bao gồm (S)-amlodipin besylat.

Amlodipin là một trong các chất chặn kênh canxi và là thuốc chặn kênh canxi rất hữu ích có thời gian bán phân hủy là 30-50 giờ và thể hiện hoạt tính liên tục trong một thời gian dài. Amlodipin ngăn chặn sự xâm nhập của canxi vào cơ trơn mạch máu để gây giãn mạch động mạch ngoại vi, dẫn đến giảm huyết áp, và có hiệu quả trong chứng đau thắt ngực do co mạch. Amlodipin là hợp chất đồng phân quang học bất đối xứng (chiral) có tâm đồng phân chiral, và đồng phân quang học (S) của amlodipin là thuốc chặn kênh canxi mạnh có hoạt tính cao hơn hỗn hợp đồng phân (dạng triệt quang) (Arrowsmith và cộng sự, J Medomer Chem., 29, 1696 (1986)), và đồng phân quang học (R) có hoạt tính thấp hơn 1000 lần so với đồng phân quang học (S) và có cơ chế kinin liên quan đến nitơ oxit có thể liên quan đến tác dụng phụ (Hintze và cộng sự, J. Cardiovasc. Pharmacol, 39 (2): 208-14 (2002)). Do đó, việc tách và sử dụng (S)-amlodipin, đồng phân quang học tinh khiết, làm tăng tính chọn lọc liên kết thụ thể, thể hiện hiệu quả tốt hơn so với amlodipin triệt quang, và làm giảm liều khoảng một nửa, làm giảm tương tác giữa các thuốc và làm giảm nguy xuất hiện cơ tác dụng phụ.

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, khi xét về mức độ ổn định, (S)-amlodipin không ổn định bằng dạng triet quang của nó, sự phân hủy (S)-amlodipin trong thực nghiệm nhanh hơn so với dạng triet quang, và thành phần của các hợp chất liên quan cũng tăng lên do sự gia tăng các sản phẩm phân hủy. Nguyên nhân là do các dạng đồng phân quang học được tách ra không ổn định về mặt nhiệt động học (Hadzidedic và cộng sự, J. Pharm. Dev Technol., 19 (8): 930.941 (2014).

(S)-amlodipin dễ dàng bị thủy phân bởi chất kiềm hóa được sử dụng để làm tăng khả năng hòa tan và độ hòa tan của telmisartan, dẫn đến sự suy giảm độ ổn định của amlodipin.

Chế phẩm được kết hợp theo sáng chế có ưu điểm là cải thiện cả đặc tính hút ẩm của của telmisartan và độ ổn định của (S)-amlodipin. Cụ thể là, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện đặc tính hút ẩm ở lớp thứ nhất của chế phẩm được kết hợp vốn bao gồm xenluloza vi tinh thể làm tá dược và canxi silicat làm chất hấp thụ. Đồng thời, phương pháp được đặc trưng bởi việc bổ sung xenluloza vi tinh thể và canxi cacbonat ở lớp thứ nhất không ảnh hưởng đến tính ổn định của (S)-amlodipin có trong lớp thứ hai.

Trong ví dụ thí nghiệm cụ thể, mức độ hút ẩm đã được kiểm tra dưới điều kiện tăng tốc (độ ẩm 75%, nhiệt độ 40°C) và kết quả là, sau 1 ngày, viên nén Micardis có sẵn trên thị trường đã bị chảy rữa đến mức không nhìn rõ viên, trong khi viên nén có chứa xenluloza vi tinh thể thay đổi rất ít, dẫn đến sự cải thiện đáng kể về đặc tính hút ẩm (Ví dụ thí nghiệm 1).

Tốt nhất là, trong chế phẩm được kết hợp theo sáng chế, tỷ lệ trọng lượng của telmisartan hoặc muối được dụng của nó so với xenluloza vi tinh thể bằng 10:25-10:35.

Tốt nhất là, chế phẩm được kết hợp theo sáng chế có thể bao gồm xenluloza vi tinh thể với lượng 50-60% theo trọng lượng so với trọng lượng tổng số của lớp thứ nhất.

Trong ví dụ thí nghiệm cụ thể, phạm vi hàm lượng thích hợp của xenluloza vi tinh thể có trong chế phẩm được xác định, kết quả là khi tỷ lệ trọng lượng của telmisartan so với xenluloza vi tinh thể nằm trong khoảng 10:25-10:30, thì độ bở rời của viên nén nhỏ, và độ cứng tối đa của viên nén cao; cụ thể là, khi lượng xenluloza vi tinh thể có trong chế phẩm càng cao, thì độ cứng tối đa của viên nén càng tăng, và độ bở rời của viên nén càng giảm.

Tốt nhất là, trong chế phẩm được kết hợp theo sáng chế, tỷ lệ trọng lượng của telmisartan hoặc muối được dụng của nó so với canxi silicat nằm trong khoảng 10:1-10:6.

Tốt hơn nữa là, trong chế phẩm được kết hợp theo sáng chế, tỷ lệ trọng lượng của telmisartan hoặc muối được dụng của nó so với xenluloza vi tinh thể nằm trong khoảng 10:25-10:30, và tỷ lệ trọng lượng của telmisartan hoặc muối được dụng của nó so với canxi silicat nằm trong khoảng 10:1-10:5.

Cụ thể hơn là, trong chế phẩm được kết hợp theo sáng chế, tỷ lệ trọng lượng của telmisartan hoặc muối được dụng của nó so với canxi silicat nằm trong khoảng 10:2-10:3.

Trong ví dụ thí nghiệm cụ thể, việc cải thiện đặc tính hút ẩm và sự ảnh hưởng đến độ ổn định của lớp (S)-amlodipin tùy thuộc vào lượng canxi silicat trong chế phẩm đã được kiểm tra. Kết quả là, việc bổ sung canxi silicat vào lớp telmisartan có hiệu quả cải thiện đặc tính hút ẩm, nhưng khi lượng canxi silicat được bổ sung tăng lên, thì hàm lượng hợp chất liên quan đến (S)-amlodipin cũng tăng lên. Do đó, hàm lượng phù hợp của canxi silicat trong chế phẩm giúp cải thiện đặc tính hút ẩm của lớp telmisartan và không làm giảm đáng kể độ ổn định của lớp (S)-amlodipin, cụ thể là tỷ lệ trọng lượng của telmisartan hoặc muối được dụng của nó so với canxi silicat tốt hơn là trong khoảng 10:1-10:5, tốt nhất là 10:2-10:3.

Chế phẩm được kết hợp theo sáng chế còn bao gồm ít nhất một chất bổ sung được dụng. Chất bổ sung bất kỳ đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng miễn là chúng không tương tác với telmisartan hoặc muối được dụng

của nó và (S)-amlodipin hoặc muối được dụng của nó và không ảnh hưởng đến hiệu quả của được phẩm.

Chất bổ sung được dụng có thể là ít nhất một loại được chọn từ nhóm gồm, nhưng không giới hạn, chất pha loãng, chất kết dính, chất phân rã, chất bôi trơn, chất bọc (bao, phủ).

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất pha loãng” dùng để chỉ chất trợ bất kỳ được sử dụng làm chất độn để tạo thành khối, tính chất lưu thông mong muốn, và đặc tính nén trong chế phẩm dạng công thức liều rắn. Ví dụ về chất pha loãng có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, lactoza hydrat, lactoza khan, đường trắng, tinh bột ngô, canxi dibazơ phosphat, v.v...

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tá được” dùng để chỉ chất được bổ sung để tạo độ cứng và hình dáng thích hợp với chế phẩm được hoặc tạo thành thể tích và trọng lượng nhất định cho chế phẩm được để có kích thước dễ xử lý khi lượng thành phần chính quá nhỏ. Các ví dụ về chất pha loãng có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, dẫn xuất đường, mannitol, sorbitol, v.v...; tinh bột như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, v.v...; các dẫn xuất xenluloza như hydroxypropylxenluloza được thế thấp, metylxenluloza, v.v...; các tá được vô cơ như canxi cacbonat, v.v...

Theo sáng chế, các thuật ngữ “chất pha loãng” và “tá được” có thể được sử dụng thay thế cho nhau.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất kết dính” dùng để chỉ chất có thể truyền đàn hồi và kết dính để làm tăng độ chắc của chế phẩm thu được, cụ thể là độ chắc của viên nén thu được. Các ví dụ về chất kết dính có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, cacboxymetylxenluloza-natri (CMC-Na), dung dịch tinh bột, polyvinylpyrrolidon (PVP), gum arab, hydroxypropylxenluloza (HPCP), v.v...

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất phân rã” dùng để chỉ chất được sử dụng để tăng tốc sự phân rã của chế phẩm rắn để hoạt chất thể hiện hiệu quả trong chế phẩm được giải phóng trong thời gian ngắn. Ví dụ về các chất phân rã có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, cacboxymetylxenluloza-canxi (CMC-Ca), tá được siêu

rã, tinh bột natri glycolat, natri croscarmeloza, hydropropylxenluloza được thể thấp, v.v...

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất bôi trơn” dùng để chỉ chất cải thiện đặc tính dòng chảy. Ví dụ về chất bôi trơn có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, silic dioxit dính, magie stearat, axit stearic, bột tan (talc), natri stearyl fumarat, v.v...

Chế phẩm được kết hợp theo sáng chế có thể là chế phẩm rắn dùng qua đường miệng, tốt nhất là viên nén hai lớp.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm được kết hợp bao gồm telmisartan và (S)-amlodipin. Chế phẩm được kết hợp theo sáng chế có thể được sản xuất bằng phương pháp bất kỳ đã được biết đến bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật như phương pháp hạt ướt, phương pháp nén trực tiếp, phương pháp hạt khô, v.v...

Cụ thể là, phương pháp sản xuất chế phẩm được kết hợp theo sáng chế bằng hạt ướt bao gồm các bước chuẩn bị dung dịch chất kết dính; chuẩn bị hỗn hợp bằng cách trộn thành phần chính với chất pha loãng (hoặc tá dược); phối trộn dung dịch chất kết dính với hỗn hợp; và nén hỗn hợp thu được bằng cách sấy, rây, và bôi trơn.

Hơn nữa, phương pháp sản xuất chế phẩm được kết hợp theo sáng chế bằng cách nén trực tiếp bao gồm các bước chuẩn bị hỗn hợp bằng cách trộn thành phần chính với tá dược; và bổ sung chất phân rã và chất bôi trơn vào hỗn hợp, tiếp đó bôi trơn và nén.

Chế phẩm được kết hợp theo sáng chế có thể được sản xuất như sau: để sản xuất lớp telmisartan, dung dịch được chuẩn bị bằng cách hòa tan thành phần kiềm như natri cacbonat khô trong dung môi thích hợp được phun lên tá dược trơn và tiếp đó được sấy khô để tạo ra thành phần dạng hạt telmisartan vô định hình, thành phần dạng hạt của lớp bao gồm (S)-amlodipin được tạo ra, và tiếp đó hai thành phần hạt được nén để sản xuất chế phẩm được kết hợp theo sáng chế.

Hơn nữa, theo một khía cạnh khác, chế phẩm được kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng hiệu quả trong phòng hoặc điều trị bệnh tim mạch được chọn từ

nhóm bao gồm: cao huyết áp, đau thắt ngực, co thắt động mạch, rối loạn nhịp tim, nhồi máu não, suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim, và cụ thể là có thể được sử dụng để phòng hoặc điều trị bệnh cao huyết áp.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm chế phẩm được kết hợp. Được phẩm của sáng chế có hiệu quả tốt trong phòng và điều trị bệnh tim mạch.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh tim mạch bao gồm việc sử dụng liều có hiệu quả trị liệu của chế phẩm được kết hợp bao gồm lớp thứ nhất chứa telmisartan hoặc muối được dụng của nó, xenluloza vi tinh thể, và canxi silicat và lớp thứ hai chứa (S)-amlodipin hoặc muối được dụng của nó.

Phương pháp điều trị các bệnh về tim mạch bằng cách sử dụng chế phẩm được kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng một liều có hiệu quả trị liệu chế phẩm được kết hợp theo sáng chế. Thuật ngữ “liều có hiệu quả trị liệu” theo sáng chế mô tả một lượng chế phẩm được kết hợp theo sáng chế có hiệu quả trong phòng hoặc điều trị bệnh tim mạch. Chế phẩm được kết hợp theo sáng chế có thể được áp dụng cho phương pháp điều trị bằng cách kết hợp thêm với một hay nhiều tác nhân trị liệu.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất sử dụng chế phẩm được kết hợp bao gồm lớp thất nhất có chứa telmisartan hoặc muối được dụng của nó, xenluloza vi tinh thể, và canxi silicat và lớp thứ hai có chứa (S)-amlodipin hoặc muối được dụng của nó để bào chế thuốc điều trị bệnh tim mạch. Các phụ gia được dụng trên đây có thể được trộn với chế phẩm kết hợp của sáng chế để bào chế thuốc.

Các vấn đề nêu trên liên quan đến chế phẩm kết hợp, thành phần, phương pháp điều trị và cách sử dụng của sáng chế có thể được áp dụng giống nhau trừ khi chúng trái ngược nhau.

Chế phẩm được kết hợp bao gồm telmisartan và (S)-amlodipin theo sáng chế bao gồm xenluloza vi tinh thể và canxi silicat trong lớp telmisartan để cải thiện đặc tính hút ẩm của lớp telmisartan, và đồng thời đảm bảo độ ổn định của lớp (S)-amlodipin.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị minh họa các thành phần của hợp chất D liên quan đến (S)-amlodipin được đo trong các ví dụ 1-5 sau khi được bảo quản dưới điều kiện tăng tốc (40°C, độ ẩm tương đối 75%, và mở) trong 2 tuần;

Fig.2 là đồ thị minh họa các thành phần của các hợp chất riêng rẽ liên quan đến (S)-amlodipin được đo trong các ví dụ 1-5 sau khi được bảo quản dưới điều kiện tăng tốc (40°C, độ ẩm tương đối 75%, và hàn kín) trong 4 tuần;

Fig.3 là đồ thị minh họa thành phần của tổng số các hợp chất liên quan đến (S)-amlodipin được đo trong các ví dụ 1-5 sau khi được bảo quản dưới điều kiện tăng tốc (40°C, độ ẩm tương đối 75%, và mở) trong 4 tuần;

Fig.4 là đồ thị minh họa các thành phần của hợp chất D liên quan đến (S)-amlodipin được đo trong các ví dụ 10-16 sau khi được bảo quản dưới điều kiện tăng tốc (40°C, độ ẩm tương đối 75%, và mở) trong 2 tuần;

Fig.5 là đồ thị minh họa các thành phần của các hợp chất riêng rẽ liên quan đến (S)-amlodipin được đo trong các ví dụ 10-16 sau khi được bảo quản dưới điều kiện tăng tốc (40°C, độ ẩm tương đối 75%, và mở) trong 4 tuần;

Fig.6 là đồ thị minh họa các thành phần tổng số các hợp chất liên quan đến (S)-amlodipin được đo trong các ví dụ 10-16 sau khi được bảo quản dưới điều kiện tăng tốc (40°C, độ ẩm tương đối 75%, và mở) trong 4 tuần;

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sản xuất, ví dụ, và ví dụ thí nghiệm để hiểu rõ hơn về sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ và ví dụ thí nghiệm chỉ nhằm mục đích minh họa nguyên tắc của sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế. Các ví dụ và ví dụ thí nghiệm được đưa ra nhằm mô tả sáng chế đầy đủ hơn để người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu rõ và làm theo.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sản xuất: Sản xuất hạt telmisartan và hạt S-amlodipin

Ví dụ sản xuất 1: Sản xuất hỗn hợp hạt telmisartan với đặc tính hút ẩm được cải thiện

Hỗn hợp hạt telmisartan được sản xuất bằng cách sử dụng các thành phần được trình bày trên bảng 1 sau đây bằng phương pháp như sau:

[Bảng 1]

Thành phần	Trọng lượng (mg/viên)
Telmisartan	80,00
D-sorbitol	242,00
Natri cacbonat khan	30,00
Povidon	20,00
Canxi silicat	20,00
Natri stearyl fumarat	8,00
Trọng lượng tổng số	400,00

1) Chuẩn bị dung dịch kết dính thứ nhất

Telmisartan, natri cacbonat khan, povidon, và canxi silicat được cho vào nước và được hòa tan hoàn toàn bằng cách làm nóng và khuấy.

2) Sản xuất và sấy khô hạt

D-sorbitol được đưa vào máy tạo hạt tầng sôi, và dung dịch kết dính thứ nhất của bước 1) được phun lên để tạo hạt, sau đó hạt được sấy.

3) Chuẩn bị dung dịch kết dính thứ hai

Canxi silicat được cho vào nước và được khuấy để hòa tan hoàn toàn.

4) Sản xuất và rây hạt

Hạt ở bước 2) được đổ vào lớp lồng sàng sợi, rồi tiếp đó dung dịch kết dính thứ hai của bước 3) được phun lên để tạo hạt. Hạt thu được được sấy khô rồi được rây bằng rây comil®.

5) Trộn và trộn lần cuối

Hạt rây được ở bước 4) và D-sorbitol được đưa vào máy trộn và được trộn. Tiếp đó, natri stearyl fumarat được rây qua rây kích thước lỗ 30 mesh được thêm vào hỗn hợp, và bước trộn cuối cùng được thực hiện để tạo ra hỗn hợp dạng hạt telmisartan cuối cùng.

Ví dụ sản xuất 2: Sản xuất hỗn hợp dạng hạt (S)-amlodipin

Hỗn hợp dạng hạt (S)-amlodipin được sản xuất bằng cách sử dụng các thành phần được trình bày trên bảng 2 sau đây bằng phương pháp sau:

Bảng 2

Thành phần	Trọng lượng (mg/viên)
(S)-amlodipin besylat	3,69
((S)-amlodipin)	(2,5)
Xenluloza vi tinh thể	126,55
Canxi dibazơ phosphat khan	64,0
Tinh bột natri glyconat	2,00
Thuốc nhuộm xanh lam số 2	0,26
Megie stearat	3,5
Lượng tổng số	200,00

1) Nghiền các thành phần chính

Canxi dibazơ phosphat khan được bổ sung vào (S)-amlodipin besylat và được nghiền.

2) Trộn hạt

Xenluloza vi tinh thể, tinh bột natri glycolat, và magie stearat được trộn với bột nghiền ở bước 1).

3) Nén và rây hạt

Hạt được sản xuất bằng cách nén và nghiền hạt ở bước 2) bằng cách sử dụng thiết bị nén được trang bị rây có kích thước lỗ 16 mesh và được rây bởi rây comil®.

4) Nhuộm màu bột nghiền

Xenluloza vi tinh thể được bổ sung thuốc nhuộm xanh lam số 2, được trộn, rồi được xay bằng cách sử dụng máy xay mẫu.

5) Trộn lần cuối

Xenluloza vi tinh thể, tinh bột natri glyconat, và canxi dibazơ phosphat khan được bổ sung vào bột rây ở bước 3) và bột nhuộm màu ở bước 4) rồi tiếp đó magie stearat đã rây được bổ sung vào hỗn hợp và được trộn lần cuối để tạo ra hỗn hợp dạng hạt (S)-amlodipin cuối cùng.

Các ví dụ sản xuất 3-6: Sản xuất các hỗn hợp dạng hạt telmisartan

Các hỗn hợp dạng hạt telmisartan được sản xuất bằng cách sử dụng các thành phần được trình bày trên bảng 3 sau đây, trong đó phương pháp sản xuất giống như ở ví dụ sản xuất 1, ngoại trừ tá dược được thay thế bằng D-mannitol, erythritol, xenluloza vi tinh thể, và tinh bột để tạo ra hạt của các ví dụ sản xuất 3-6:

[Bảng 3]

Thành phần (đơn vị: mg/viên)	Ví dụ sản xuất 3	Ví dụ sản xuất 4	Ví dụ sản xuất 5	Ví dụ sản xuất 6
Telmisartan	80,00	80,00	80,00	80,00
D-mannitol	262,00	-	-	-

Erythritol	-	262,00	-	-
Xenluloza vi tinh thể	-	-	262,00	-
Tinh bột	-	-	-	262,00
Natri cacbonat khan	30,00	30,00	30,00	30,00
Povidon	20,00	20,00	20,00	20,00
Natri stearyl fumarat	8,00	8,00	8,00	8,00
Lượng tổng số	400,00	400,00	400,00	400,00

Các ví dụ sản xuất 7-10: Sản xuất hỗn hợp dạng hạt telmisartan

Hỗn hợp dạng hạt telmisartan được sản xuất bằng cách sử dụng các thành phần được trình bày trên bảng 4 sau đây, trong đó phương pháp sản xuất giống như ở ví dụ sản xuất 1, ngoại trừ phần trăm (%) trọng lượng của xenluloza vi tinh thể dưới dạng tá dược được thay đổi thành 30%, 40%, 50% và 60% để tạo ra hạt của các ví dụ sản xuất 7-10:

[Bảng 4]

Thành phần (đơn vị: mg/viên)	Ví dụ sản xuất 7	Ví dụ sản xuất 8	Ví dụ sản xuất 9	Ví dụ sản xuất 10
Telmisartan	80,00	80,00	80,00	80,00
D-mannitol	142,00	102,00	62,00	22,00
Xenluloza vi tinh thể	120,00	160,00	200,00	240,00
Natri cacbonat khan	30,00	30,00	30,00	30,00
Povidon	20,00	20,00	20,00	20,00
Natri stearyl fumarat	8,00	8,00	8,00	8,00
Lượng tổng số	400,00	400,00	400,00	400,00

Các ví dụ sản xuất 11-17: Sản xuất hỗn hợp dạng hạt telmisartan

Hỗn hợp dạng hạt telmisartan được sản xuất bằng cách sử dụng các thành phần được trình bày trên bảng 5 sau đây, trong đó phương pháp sản xuất giống như ở ví dụ sản xuất 1, ngoại trừ tỷ trọng lượng của telmisartan so với canxi silicat được thay đổi thành xenluloza vi tinh thể dưới dạng tá dược được thay đổi thành 10:0, 10:1, 10:2, 10:3, 10:4, 10:5, để 10:6 để tạo ra hạt của các ví dụ sản xuất 7-10:

[Bảng 5]

Thành phần (đơn vị: mg/viên)	Ví dụ sản xuất 11	Ví dụ sản xuất 12	Ví dụ sản xuất 13	Ví dụ sản xuất 14	Ví dụ sản xuất 15	Ví dụ sản xuất 16	Ví dụ sản xuất 17
Telmisartan	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00
D-mannitol	62,00	54,00	46,00	38,00	30,00	22,00	14,00
Xenluloza vi tinh thể	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00
Natri cacbonat khan	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
Povidon	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Canxi silicat	0,00	8,00	16,00	24,00	32,00	40,00	48,00
Natri stearyl fumarat	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Lượng tổng số	400,00	400,00	400,00	400,00	400,00	400,00	400,00

Ví dụ: Sản xuất viên hai lớp bao gồm telmisartan và (S)-amlodipin

Ví dụ 1:

Mỗi viên nén hai lớp có trọng lượng tổng số bằng 600 mg được sản xuất bằng cách nén hỗn hợp dạng hạt telmisartan được sản xuất ở ví dụ sản xuất 1 và hỗn hợp dạng hạt (S)-amlodipin được sản xuất ở ví dụ sản xuất 2 bằng cách sử dụng thiết bị

ép viên hai lớp (Sejong Pharmatech, Model: GRC-25D). Các viên nén hai lớp được sản xuất bao gồm 80 mg telmisartan và 2,5 mg (S)-amlodipin trong mỗi lớp.

Các ví dụ 2-5

Các viên nén hai lớp được sản xuất trong các ví dụ 2-5 nhờ phương pháp giống như ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng hỗn hợp dạng hạt telmisartan được sản xuất trong các ví dụ sản xuất 3-6 và hỗn hợp dạng hạt (S)-amlodipin được sản xuất trong ví dụ 2.

Các ví dụ 6-9

Các viên nén hai lớp được sản xuất trong các ví dụ 6-9 nhờ phương pháp giống như ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng hỗn hợp dạng hạt telmisartan được sản xuất trong các ví dụ sản xuất 7-10 và hỗn hợp dạng hạt (S)-amlodipin được sản xuất trong ví dụ 2.

Các ví dụ 10-16

Các viên nén hai lớp được sản xuất trong các ví dụ 10-16 nhờ phương pháp giống như ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng hỗn hợp dạng hạt telmisartan được sản xuất trong các ví dụ sản xuất 11-17 và hỗn hợp dạng hạt (S)-amlodipin được sản xuất trong ví dụ 2.

Ví dụ thí nghiệm: Xác định hiệu quả của viên nén hai lớp bao gồm telmisartan và (S)-amlodipin đối với việc cải thiện đặc tính hút ẩm và độ ổn định

Ví dụ thí nghiệm 1: Xác định hiệu quả của các lớp telmisartan đối với việc cải thiện đặc tính hút ẩm

1) Phương pháp thí nghiệm

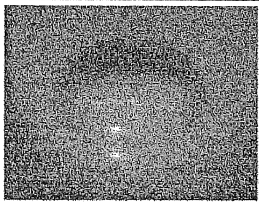
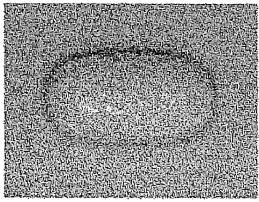
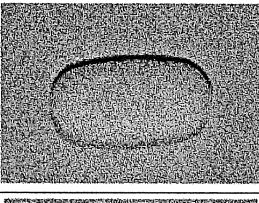
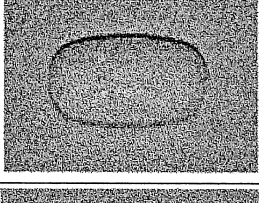
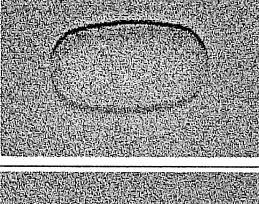
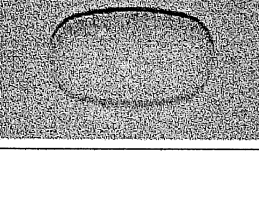
Hiệu quả của các viên nén hai lớp được sản xuất trong các ví dụ 1-5 theo sáng chế đối với việc cải thiện đặc tính hút ẩm đã được đánh giá bằng cách so sánh với sự chảy rữa của chế phẩm telmisartan (Micardis Tab, Boehringer Ingelheim) làm ví dụ đối chứng. Nhãn FDA thể hiện rằng viên nén Micardis bao gồm các thành phần

telmisartan, natri hydroxit, meglumin, sorbitol, povidon, và magie stearat. Trong thí nghiệm, mỗi loại thuốc không đóng gói được tiếp xúc với điều kiện tăng tốc (độ ẩm 75%, nhiệt độ 40°C), và tiếp đó mức độ chảy rữa sau 1 ngày được so sánh bằng cách quan sát hình thức bên ngoài.

2) Kết quả thí nghiệm

Kết quả là, viên nén Micardis của mẫu đối chứng đã chảy rữa quá mức như được minh họa trên bảng 6, trong khi các viên nén của các ví dụ 2-5 rất ít thay đổi với sự giảm nhẹ về mức độ bóng:

[Bảng 6]

Viên nén Micardis	
Ví dụ 1	
Ví dụ 2	
Ví dụ 3	
Ví dụ 4	
Ví dụ 5	

Ví dụ thí nghiệm 2: Xác định hiệu quả của các lớp (S)-amlodipin đối với việc cải thiện độ ổn định tùy thuộc vào loại tá dược

1) Phương pháp thí nghiệm

Để so sánh iệu của của (S)-amlodipin đối với sự cải thiện độ ổn định, các chế phẩm được sản xuất ở các ví dụ 1-5 được bảo quản trong lọ HDPE mở dưới điều kiện tăng tốc (độ ẩm 75%, nhiệt độ 40°C) trong 4 tuần, rồi tiếp đó các thành phần của sản

phân hủy của (S)-amlodipin sau khi bảo quản được đo. Phương pháp đo cụ thể như sau:

- Cột: C18 (3,9 mm x 150 mm, 4 μ m)
- Thiết bị phát hiện: Thiết bị đo hấp thụ tia cực tím (bước sóng đo: 237 nm)
- Pha di động: Dung dịch hỗn hợp của axetonitril, metanol, và đệm pH 3,0 (180: 250: 570)
- Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml / phút
- Nhiệt độ cột: 30°C
- Nhiệt độ mẫu: 5°C

2) Kết quả thí nghiệm

Thành phần của các hợp chất liên quan của lớp (S)-amlodipin ở các ví dụ 1-5 mà trong đó các loại tá dược được thay đổi được trình bày trên các bảng 7-9 sau đây và các Fig.1-3:

[Bảng 7]

Hợp chất liên quan D (đơn vị: %)	Giai đoạn sớm	1 tuần	2 tuần
Ví dụ sản xuất 1	0,04	0,38	0,59
Ví dụ sản xuất 2	0,04	0,33	0,51
Ví dụ sản xuất 3	0,02	0,34	0,56
Ví dụ sản xuất 4	Không phát hiện được	0,23	0,56
Ví dụ sản xuất 5	0,05	0,41	0,66

[Bảng 8]

Các hợp chất liên quan riêng biệt khác (đơn vị: %)	Giai đoạn sớm	1 tuần	2 tuần	3 tuần	4 tuần
Ví dụ sản xuất 1	0,04	0,39	0,44	0,61	0,89
Ví dụ sản xuất 2	0,05	0,24	0,43	0,62	0,77
Ví dụ sản xuất 3	0,03	0,31	0,49	0,66	0,75
Ví dụ sản xuất 4	Không phát hiện được	Không phát hiện được	0,37	0,42	0,48
Ví dụ sản xuất 5	0,05	0,34	0,58	0,64	0,86

[Bảng 9]

Hợp chất liên quan tổng số (đơn vị: %)	Giai đoạn sớm	1 tuần	2 tuần	3 tuần	4 tuần
Ví dụ sản xuất 1	0,05	0,51	0,88	1,29	1,46
Ví dụ sản xuất 2	0,07	0,46	0,81	1,02	1,24
Ví dụ sản xuất 3	0,06	0,41	0,88	1,10	1,38
Ví dụ sản xuất 4	Không phát hiện được	Không phát hiện được	0,56	0,63	0,77
Ví dụ sản xuất 5	0,12	0,45	0,94	1,22	1,38

(Hợp chất liên quan tổng số: Tổng của các hợp chất liên kết khác ngoài hợp chất liên quan D)

Như được trình bày trên Fig.7, kết quả kiểm tra độ ổn định của lớp (S)-amlodipin tùy thuộc vào loại tá dược trong lớp telmisartan đã cho thấy rằng các thành phần của hợp chất liên quan D tương tự nhau ở tất cả các viên nén của các ví dụ 1-5. Tuy nhiên, như thể hiện trên bảng 8 và bảng 9, thành phần của các hợp chất liên quan

riêng rẽ khác và tổng số các hợp chất liên quan phát sinh dưới điều kiện tăng tốc trong 4 tuần thấp nhất ở ví dụ 4, so với các ví dụ 1, 2, 3 và 5, và sự khác biệt lên đến khoảng 2 lần. Do đó, khi xenluloza vi tinh thể được sử dụng làm tá dược trong lớp telmisartan dưới dạng lớp thứ nhất, thì lớp (S)-amlodipin dưới dạng lớp thứ hai sẽ ổn định nhất.

Ví dụ thí nghiệm 3: Tác dụng của lượng xenluloza vi tinh thể đối với hình thức hạt

1) Phương pháp thí nghiệm

Góc nghỉ và thể tích cụ thể của viên nén được sản xuất với lượng xenluloza vi tinh thể khác nhau trong các ví dụ sản xuất 7-10 đã được đo. Hơn nữa, độ cứng và độ vỡ rời của viên nén của các ví dụ 6-9 được đo bằng phương pháp sau đây:

[Đo thể tích cụ thể]

- Thiết bị được sử dụng: PT-TDI (Pharmatest Apparatebau, Đức)

- Phương pháp đo: Đo bằng cách đo từng hạt 1.250 lần

[Đo góc nghỉ]

- Thiết bị được sử dụng: PTG-S4 + PTG-NIR (Pharmatest Apparatebau, Đức)

- Phương pháp đo: Đo bằng cách sử dụng thiết bị đo để đo các mẫu được chuẩn bị

[Đo độ cứng]

- Thiết bị đo độ cứng: TBH-225 (Pharmatest Apparatebau, GmbH, Đức)

- Phương pháp đo: Đo lặp lại 10 lần và tính trung bình

[Đo độ vỡ rời]

- Thiết bị đo độ vỡ rời: SVM-102 (Pharmatest Apparatebau, GmbH, Đức)

- Phương pháp đo: 20 viên, đo sau khi quay 100 lần

2) Kết quả thí nghiệm

Kết quả đánh giá ngoại hình của từng hạt và viên nén được trình bày trên các bảng 10 và 11 sau đây:

[Bảng 10]

Danh mục		Ví dụ sản xuất 7	Ví dụ sản xuất 8	Ví dụ sản xuất 9	Ví dụ sản xuất 10
Thể tích cụ thể (ml/g)	Cả khối	1,80	1,78	1,9	2,0
	Từng hạt	1,4	1,5	1,6	1,6
Góc nghỉ		34	35	34	33

[Bảng 11]

Danh mục	Ví dụ sản xuất 6	Ví dụ sản xuất 7	Ví dụ sản xuất 8	Ví dụ sản xuất 9
Độ cứng tối đa (Kp)	10	12	15	17
Độ vỡ rời (%)	0,27	0,20	0,15	0,07

Như thể hiện trên bảng 10, thể tích cụ thể và góc nghỉ của hạt tương tự nhau ở các ví dụ sản xuất 7-10. Tuy nhiên, độ cứng tối đa và độ vỡ rời của các viên nén ở các ví dụ 6-9 được sản xuất bằng cách kết hợp hỗn hợp dạng hạt của các ví dụ sản xuất 7-10 với (S)-amlodipin khác nhau như được trình bày trên bảng 11. Cụ thể là, khi lượng xenluloza vi tinh thể cao hơn, thì độ cứng tối đa tăng lên, và độ vỡ rời giảm xuống, qua đó có thể khẳng định rằng tỷ lệ trọng lượng xenluloza vi tinh thể càng cao thì càng cải thiện đặc tính hút ẩm và độ ổn định của telmisartan và chế phẩm kết hợp (S)-amlodipin.

Ví dụ thí nghiệm 4: Ảnh hưởng của lượng canxi silicat lên đặc tính hút ẩm

1) Phương pháp thí nghiệm

Tác dụng của hạt được sản xuất trong các ví dụ sản xuất 11-17 đối với việc cải thiện đặc tính hút ẩm đã được tính toán. Cụ thể là, mỗi loại hạt được tiếp xúc với điều kiện tăng tốc (độ ẩm 75%, nhiệt độ 40°C), và sau đó mức độ hút ẩm sau 1 ngày được đo theo phương pháp thí nghiệm sau đây bằng phương pháp sấy khô.

[Đo độ ẩm (phương pháp sấy khô)]

- Thiết bị được sử dụng: HB43-S (METTLER TOLEDO, Mỹ)
- Phương pháp đo: Sấy ở 105°C trong 30 phút và đo trọng lượng giảm

2) Kết quả thí nghiệm

Như được trình bày trên bảng 12 sau đây, kết quả cho thấy rằng lượng nước (khối lượng giảm khi sấy) trong các ví dụ sản xuất 12-17 có chứa canxi silicat nhỏ hơn so với ví dụ 11 không chứa silicat canxi, qua đó khẳng định rằng việc bổ sung canxi silicat có hiệu quả cải thiện đặc tính hút ẩm:

[Bảng 12]

Danh mục	Ví dụ sản xuất 11	Ví dụ sản xuất 12	Ví dụ sản xuất 13	Ví dụ sản xuất 14	Ví dụ sản xuất 15	Ví dụ sản xuất 16	Ví dụ sản xuất 17
Mất mát khi sấy khô (%)	11,4	9,8	9,1	8,9	8,5	8,7	8,4

Ví dụ thí nghiệm 5: Xác định hiệu quả của cải thiện độ ổn định đối với lớp (S)-amlodipin theo lượng canxi silicat

1) Phương pháp thực nghiệm

Để so sánh hiệu quả cải thiện độ ổn định của (S)-amlodipin, các chế phẩm được sản xuất ở các ví dụ 10-16 được bảo quản trong lọ HDPE dưới điều kiện tăng tốc (độ ẩm 75%, nhiệt độ 40°C) trong 4 tuần, và sau đó các thành phần của sản phẩm phân hủy (S)-amlodipin sau khi bảo quản được đo. Phương pháp đo như sau:

- Cột: C18 (3,9 mm x 150 mm, 4 μ m)
- Thiết bị dò: Thiết bị đo hấp thụ tia cực tím (bước sóng đo: 237 nm)
- Pha đoạn di động: Dung dịch hỗn hợp của axetonitril, metanol, và đệm pH 3,0 (180: 250: 570)
- Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút
- Nhiệt độ cột: 30°C
- Nhiệt độ mẫu: 5°C

2) Kết quả thí nghiệm

Thành phần của các hợp chất liên quan của lớp (S)-amlodipin ở các ví dụ 10-16 mà trong đó lượng canxi cacbonat thay đổi được trình bày trên các bảng 13-15 sau đây và các Fig.4-6:

[Bảng 13]

Hợp chất liên quan D (đơn vị: %)	Giai đoạn sớm	1 tuần	2 tuần
Ví dụ sản xuất 10	Không phát hiện được	0,21	0,55
Ví dụ sản xuất 11	Không phát hiện được	0,18	0,57
Ví dụ sản xuất 12	Không phát hiện được	0,20	0,57
Ví dụ sản xuất 13	0,01	0,21	0,54
Ví dụ sản xuất 14	0,01	0,24	0,59
Ví dụ sản xuất 15	Không phát hiện được	0,21	0,52
Ví dụ sản xuất 16	0,02	0,24	0,60

[Bảng 14]

Các hợp chất liên quan riêng biệt khác (đơn vị: %)	Giai đoạn sớm	1 tuần	2 tuần	3 tuần	4 tuần
Ví dụ sản xuất 10	Không phát hiện được	0,13	0,32	0,42	0,47
Ví dụ sản xuất 11	Không phát hiện được	0,10	0,29	0,40	0,44
Ví dụ sản xuất 12	0,01	0,14	0,33	0,43	0,46
Ví dụ sản xuất 13	Không phát hiện được	0,12	0,31	0,47	0,48
Ví dụ sản xuất 14	0,02	0,14	0,37	0,46	0,51
Ví dụ sản xuất 15	Không phát hiện được	0,17	0,37	0,50	0,54
Ví dụ sản xuất 16	0,03	0,24	0,42	0,57	0,62

[Bảng 15]

Hợp chất liên quan tổng số (đơn vị: %)	Giai đoạn sớm	1 tuần	2 tuần	3 tuần	4 tuần
Ví dụ sản xuất 10	Không phát hiện được	0,14	0,38	0,54	0,79
Ví dụ sản xuất 11	Không phát hiện được	0,17	0,34	0,57	0,72
Ví dụ sản xuất 12	0,01	0,15	0,39	0,60	0,81
Ví dụ sản xuất 13	0,01	0,16	0,36	0,57	0,83
Ví dụ sản xuất 14	0,03	0,17	0,42	0,63	0,87
Ví dụ sản xuất 15	0,01	0,20	0,45	0,61	0,89
Ví dụ sản xuất 16	0,05	0,28	0,54	0,72	0,98

(Hợp chất liên quan tổng số: Tổng của các hợp chất liên quan khác ngoài hợp chất liên quan D)

Như được trình bày trên các bảng 13-15, kết quả kiểm tra độ ổn định của lớp (S)-amlodipin tùy thuộc tỷ lệ trọng lượng của telmisartan so với canxi silicat cho thấy rằng hàm lượng của hợp chất liên quan D tăng tương tự nhau bất kể lượng canxi silicat nào. Khi hàm lượng của các hợp chất liên quan riêng rẽ khác được so sánh, hàm lượng các hợp chất liên quan chưa biết được phát hiện cao nhất ở ví dụ 16 mà trong đó lượng canxi silicat cao nhất. Hơn nữa, khi lượng canxi silicat càng cao, thì hàm lượng các hợp chất liên quan chưa biết càng tăng, và hàm lượng tổng số các hợp chất liên quan cũng tăng. Tóm lại, kết quả ví dụ thí nghiệm 4 cho thấy rằng việc bổ sung canxi silicat có hiệu quả cải thiện đặc tính hút ẩm, nhưng khi lượng canxi silicat càng tăng, thì hàm lượng các hợp chất liên quan được phát hiện cũng tăng, và do đó, tốt nhất là sử dụng một lượng phù hợp canxi silicat trong sản xuất chế phẩm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm được kết hợp bao gồm lớp thứ nhất chứa telmisartan hoặc muối được dụng của nó, xenluloza vi tinh thể, canxi silicat, và một chất kiềm hóa và lớp thứ hai chứa (S)-amlodipin hoặc muối được dụng của nó,

trong đó tỷ lệ trọng lượng của telmisartan hoặc muối được dụng của nó so với canxi silicat bằng 10:1-10:5, và

chất kiềm hóa bao gồm ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm hydrat kim loại, axit amin kiềm, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydrocacbonat, natri hydrophosphat, và hỗn hợp của chúng.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ trọng lượng của telmisartan hoặc muối được dụng của nó so với xenluloza vi tinh thể bằng 10:25-10:35.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ trọng lượng của telmisartan hoặc muối được dụng của nó so với xenluloza vi tinh thể bằng 10:25-10:30 và tỷ lệ trọng lượng của telmisartan hoặc muối được dụng của nó so với canxi silicat bằng 10:1-10:5.

4. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó xenluloza vi tinh thể chiếm 50-60% trọng lượng so với trọng lượng tổng số của lớp thứ nhất.

5. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó tỷ lệ trọng lượng của telmisartan hoặc muối được dụng của nó so với canxi silicat bằng 10:2-10:3.

6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó muối được dụng của (S)-amlodipin được chọn từ nhóm bao gồm (S)-amlodipin besylat, (S)-amlodipin maleat, (S)-amlodipin orotat, (S)-amlodipin camsylat, (S)-amlodipin adipat, hoặc (S)-amlodipin mesylat.

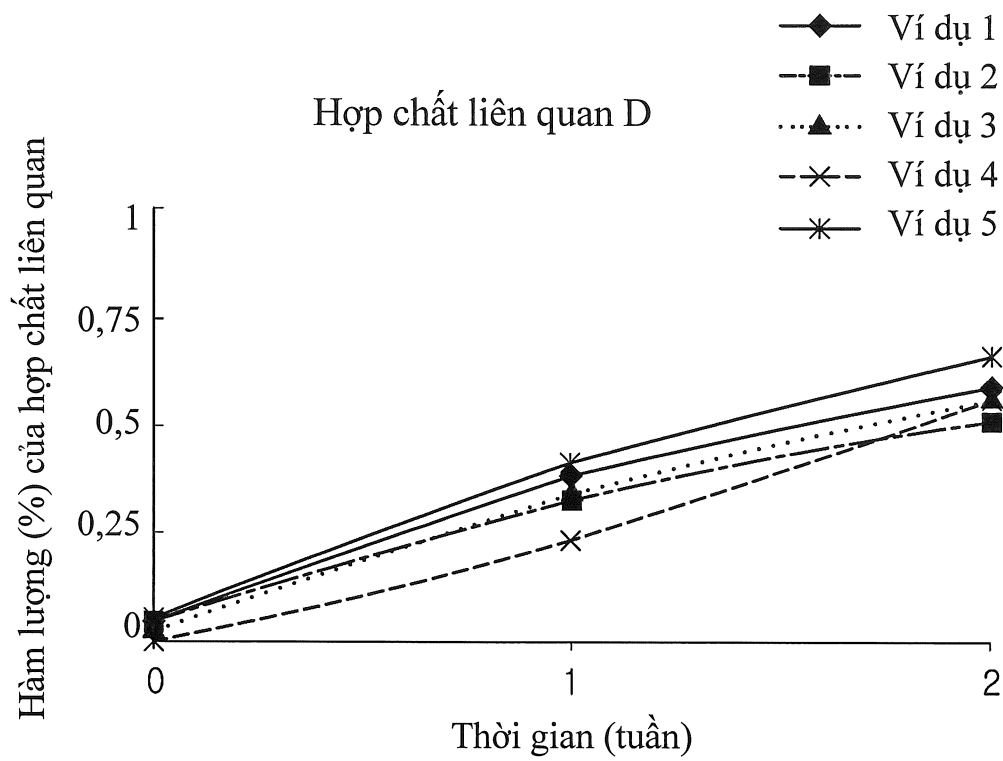


Fig.1

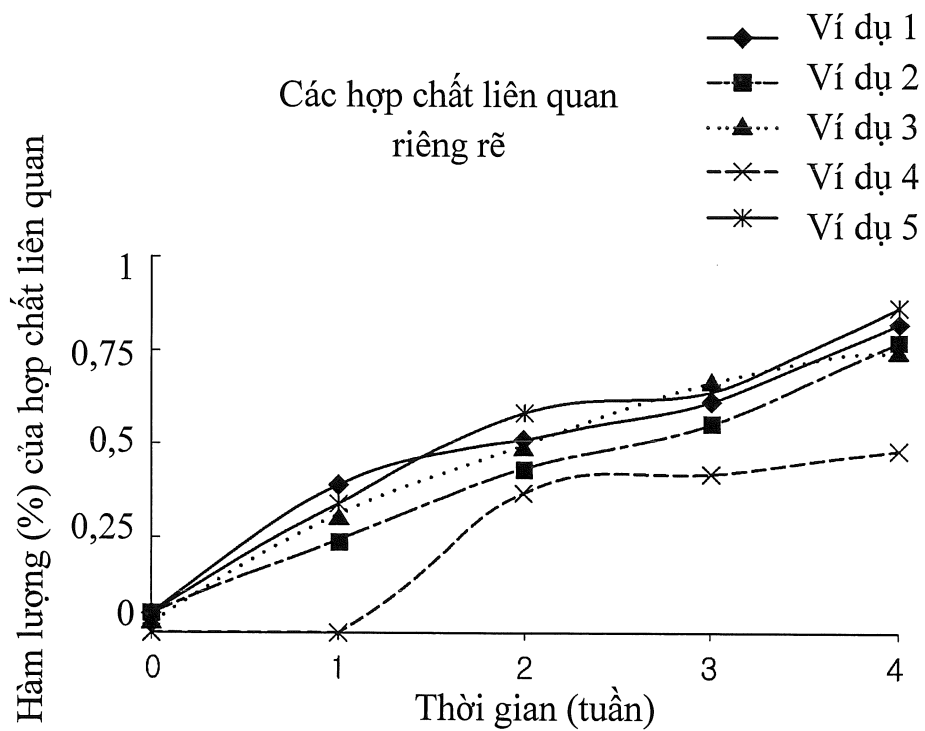


Fig.2

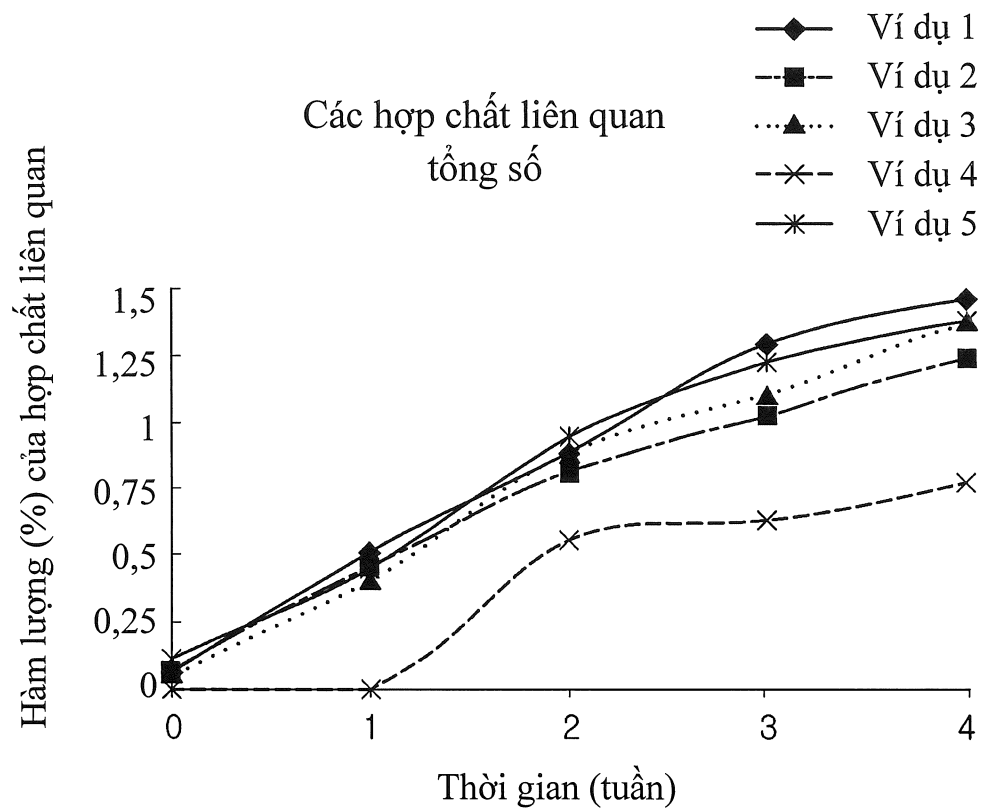


Fig.3

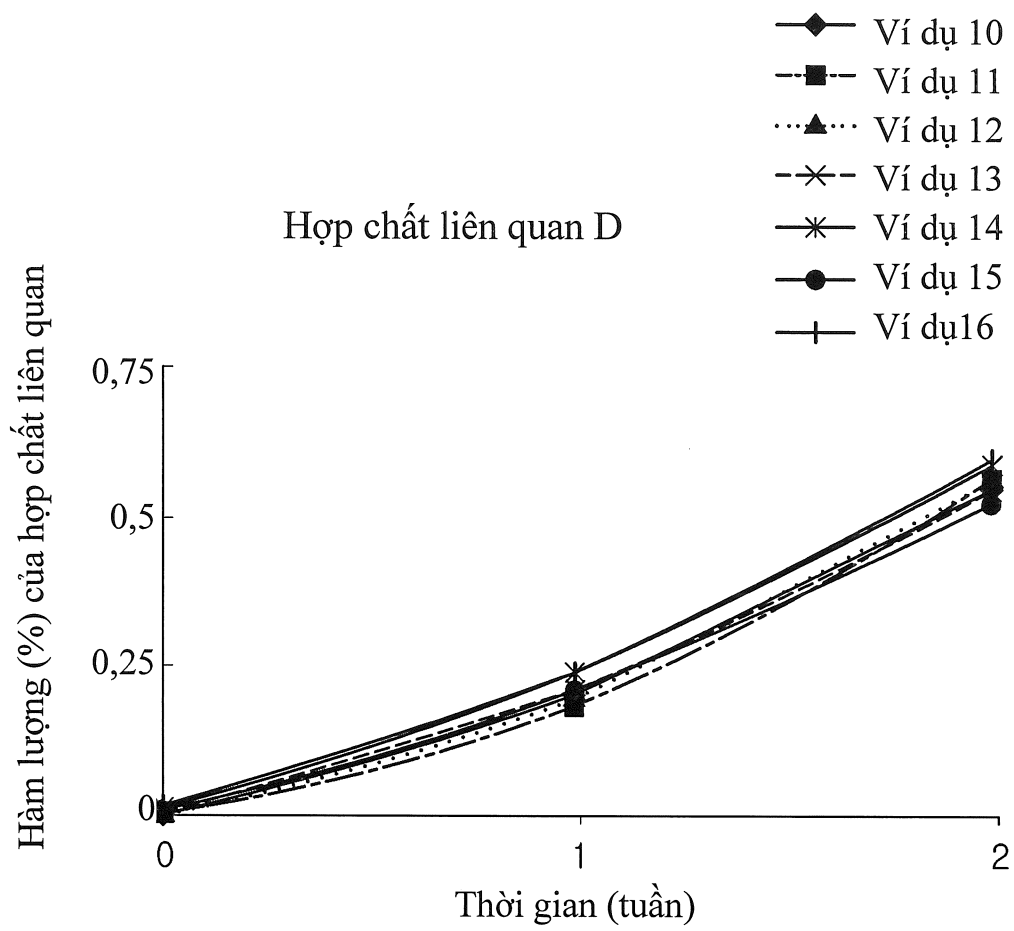


Fig.4

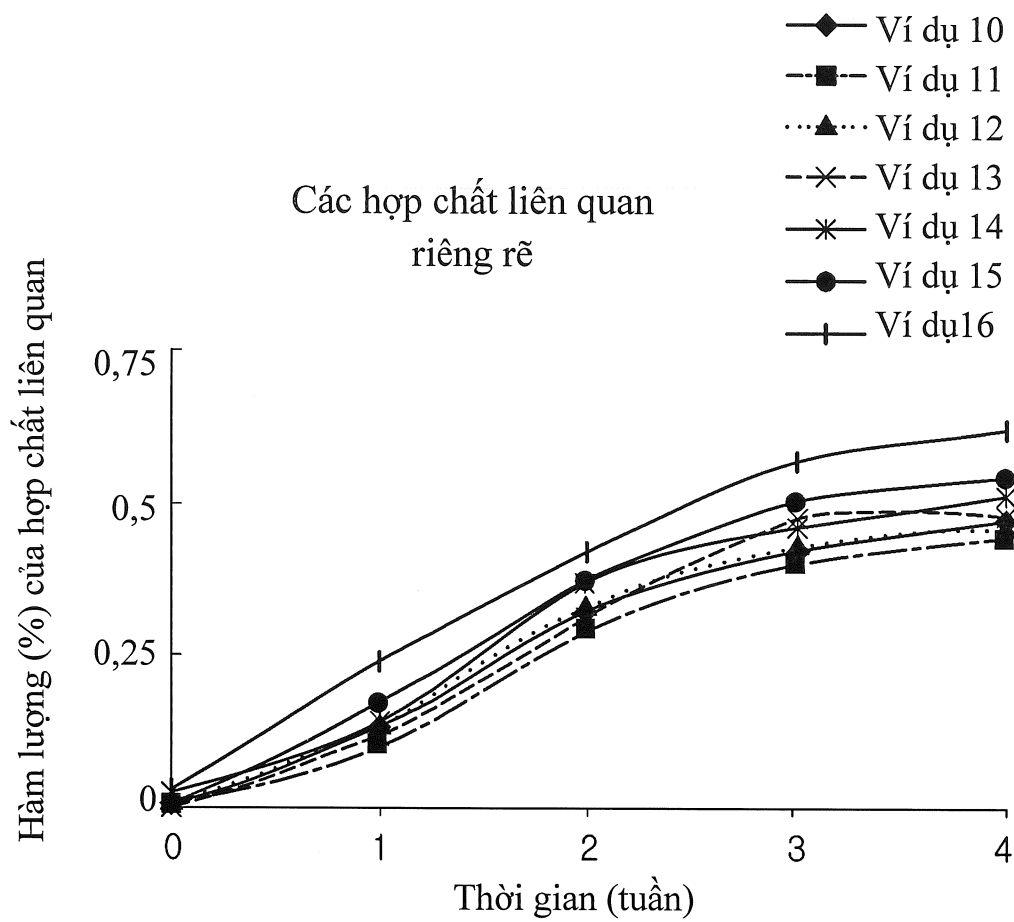


Fig.5

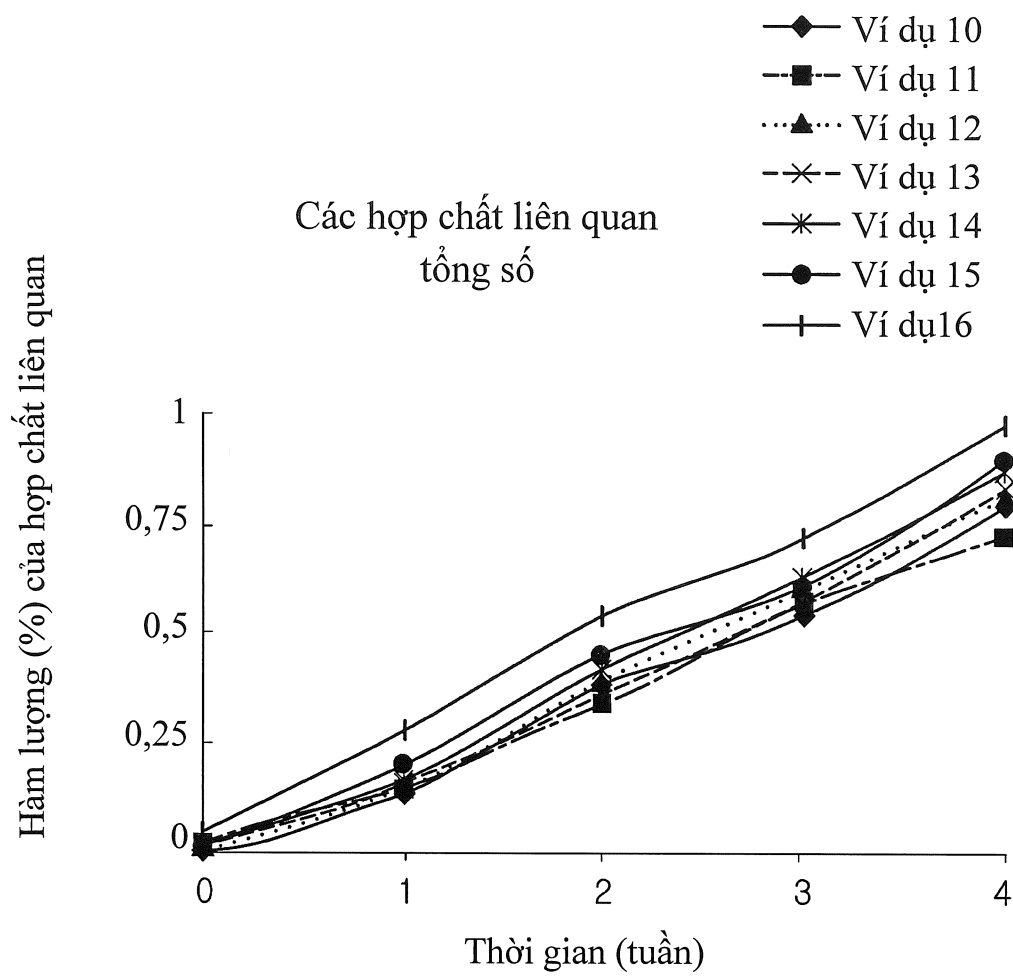


Fig.6