



(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)



1-0034604

(51)^{2019.01} A61K 9/24; A61K 9/24; A61K 31/00;
A61K 31/00

(13) B

(21) 1-2020-00352

(22) 10/07/2018

(86) PCT/US2018/041378 10/07/2018

(87) WO2019/018155 24/01/2019

(30) 62/533,332 17/07/2017 US; 62/538,936 31/07/2017 US

(45) 25/01/2023 418

(43) 27/04/2020 385ASC

(73) ELI LILLY AND COMPANY (US)

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America

(72) ALLGEIER, Matthew Carl (US); ZHANG, Tony Yantao (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẾ PHẨM DẠNG RẮN LIỀU CỐ ĐỊNH DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng rắn liều cố định dùng qua đường miệng chứa metformin, atorvastatin, và valsartan, hoặc các muối dược dụng của chúng, các quy trình điều chế chúng. Các chế phẩm này là hữu ích để điều trị các bệnh nhất định.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng rắn liều cố định dùng qua đường miệng bao gồm metformin, atorvastatin, và valsartan; hoặc các muối được dụng tương ứng, và các quy trình điều chế chúng. Các chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng là hữu ích để điều trị cho bệnh nhân có nhu cầu cần điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 hoặc tình trạng tiền đái tháo đường.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh đái tháo đường typ 2 là bệnh phổ biến ngày càng gia tăng mà thường dẫn tới các biến chứng tim mạch. Bệnh đái tháo đường có thể là bệnh đồng mắc phải với bệnh tim mạch. Tình trạng tim mạch suy giảm của bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường có thể có liên quan tới chi phí y khoa gia tăng và có thể gây tử vong. Mong muốn có phương pháp điều trị bằng sản phẩm đơn lẻ dùng qua đường miệng có thể được sử dụng để điều trị hoặc làm thuyên giảm bệnh tăng đường huyết kèm theo bệnh đái tháo đường typ 2 và làm thuyên giảm hoặc điều trị các bệnh đồng mắc phải có liên quan như bệnh tăng mỡ máu và/hoặc bệnh tăng huyết áp. Tài liệu đã chứng minh rằng việc kiểm soát chặt chẽ sớm glucoza huyết, huyết áp, và cholesterol máu sẽ làm giảm được các rủi ro của các hậu quả nghiêm trọng trên lâm sàng, bao gồm tử vong, ở bệnh đái tháo đường. Xem, *Chan, J. C. N., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2: 969–79.*

Mong muốn có viên nén ba thành phần bao gồm metformin, atorvastatin, và valsartan, tuy nhiên, dạng kết hợp liều cố định có một số thách thức liên quan đến sự sản xuất và phát triển. Có một xu hướng là một hoặc nhiều thành phần phản ứng với nhau trong quá trình sản xuất, bảo quản, phân phối, và/hoặc sử dụng. Cụ thể,

viên nén ba thành phần liều cố định cần được nuốt bởi bệnh nhân mà không phải nghiền hoặc chia nhỏ viên nén do việc tiếp xúc sớm giữa các thành phần này có thể tạo ra các tạp chất không mong muốn và các thay đổi vật lý không mong muốn ảnh hưởng tới profin hòa tan của sản phẩm thuốc. Dược phẩm chứa hai thành phần có được tính dùng để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 là đã biết. Các dược phẩm này đang có trên thị trường. Ví dụ, Invokamet XR™ chứa canagliflozin và metformin hydroclorua XR, Kombiglyze XR™ chứa saxaglitpin và metformin hydroclorua XR. Các chế phẩm hai thành phần liều cố định khác đã biết dùng để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2, mỗi chế phẩm này gồm metformin và chất ức chế SGLT2 hoặc chất ức chế DPP4.

Vẫn tiếp tục có nhu cầu đối với sản phẩm đơn lẻ để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 bằng cách quản lý toàn diện đường huyết, mỡ máu, và huyết áp. Dạng kết hợp liều cố định có các ưu điểm là thuận tiện cho bệnh nhân và cải thiện sự tuân thủ dùng thuốc với liều và khoảng thời gian thích hợp như được kê đơn (xem, ví dụ, *Pan et al., J. Gen. Intern. Med. 23(5): 611-4, 2008*). Cụ thể, có nhu cầu đối với sản phẩm kết hợp riêng rẽ đủ nhỏ sao cho nó có thể được nuốt một cách dễ dàng bởi người lớn, đồng thời ổn định và giữ được các đặc tính hòa tan của các hoạt chất như được thấy trong các sản phẩm trị liệu đơn lẻ tương ứng đang có trên thị trường.

Các chế phẩm theo sáng chế dùng để điều trị có thể cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị, và đồng thời còn điều trị bệnh tăng mỡ máu và/hoặc tăng huyết áp có thể có liên quan đến hoặc gây ra bởi việc gia tăng glucoza huyết, ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng đơn lẻ bao gồm ba thành phần có được tính liều cố định là metformin, atorvastatin, và valsartan hoặc muối được dụng của chúng, trong đó chế phẩm này bao gồm phần hai lớp bao gồm

lớp metformin và lớp valsartan; và lớp bao atorvastatin giải phóng tức thì. Sáng chế đề cập đến các chế phẩm liều cố định ổn định và có đặc tính hòa tan mong muốn.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng rắn liều cố định dùng qua đường miệng bao gồm

phần hai lớp bao gồm

- a. lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin hoặc muối dược dụng của nó; và một hoặc nhiều tá dược; và
- b. lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều tá dược;

và còn bao gồm lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin, hoặc muối dược dụng của nó; và một hoặc nhiều tá dược.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng rắn liều cố định dùng qua đường miệng bao gồm:

- a. lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin hydroclorua XR hoặc metformin hydroclorua; và một hoặc nhiều tá dược;
- b. lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan và một hoặc nhiều tá dược;
- c. lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin, hoặc muối dược dụng của nó; và một hoặc nhiều tá dược.

Theo một phương án, metformin hoặc muối dược dụng của chúng là metformin hydroclorua.

Theo một phương án, lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin hydroclorua, hypromelozơ và xenlulozơ dạng vi tinh thể. Tốt hơn, nếu lớp giải phóng kéo dài còn bao gồm magie stearat và silic dioxit keo.

Theo một phương án, metformin hydroclorua có mặt ở dạng hạt mà còn bao gồm povidon và magie stearat. Theo phương án khác, lớp giải phóng kéo dài chứa metformin còn bao gồm natri stearyl fumarat hoặc magie stearat; xenlulozơ dạng vi tinh thể; và silic dioxit keo.

Theo một phương án, metformin hydroclorua có mặt với mức liều đơn vị được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 250, khoảng 500 và khoảng 750 mg, tốt hơn là khoảng 500 mg.

Theo một phương án, valsartan hoặc muối được dụng của chúng là valsartan.

Theo một phương án, valsartan có mặt với mức liều đơn vị được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 40, khoảng 50, khoảng 60, khoảng 70 và khoảng 80 mg, tốt hơn là khoảng 80 mg.

Theo một phương án, atorvastatin hoặc muối được dụng của chúng là atorvastatin canxi trihydrat.

Theo một phương án, atorvastatin canxi trihydrat có mặt với mức liều đơn vị được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 5, khoảng 10, khoảng 15 và khoảng 20 mg, tốt hơn là khoảng 10 mg.

Một phương án theo sáng chế là chế phẩm dạng rắn liều cố định dùng qua đường miệng bao gồm

phần hai lớp bao gồm

- a) lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin hoặc muối được dụng của nó trong đó mức liều đơn vị của metformin là khoảng 500mg;
- b) lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan hoặc muối được dụng của nó, trong đó mức liều đơn vị của valsartan là khoảng 80 mg;

và còn bao gồm

lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mức liều đơn vị của atorvastatin là khoảng 10mg.

Theo phương án khác, chế phẩm dạng rắn liều cố định dùng qua đường miệng bao gồm

phần hai lớp bao gồm:

- a. lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin hydroclorua với mức liều đơn vị khoảng 500 mg;

b. lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan với mức liều đơn vị khoảng 80 mg;

và còn bao gồm

lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin canxi trihydrat với mức liều đơn vị khoảng 10 mg.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng rắn liều cố định dùng qua đường miệng bao gồm

a. lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin hydroclorua hoặc metformin XR; và một hoặc nhiều tá dược;

b. lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan và một hoặc nhiều tá dược;

c. lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin canxi trihydrat; và một hoặc nhiều tá dược.

Theo một phương án, chế phẩm này là viên nén, tốt hơn nếu viên nén này có kích cỡ được dụng cần được nuốt nguyên vẹn bởi người lớn.

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế chế phẩm dạng rắn liều cố định theo sáng chế bao gồm bước tạo ra phần hai lớp được nén bao gồm:

a. lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược; và

b. lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược;

và bước bao bằng lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế chế phẩm dạng rắn liều cố định dùng qua đường miệng bao gồm

a. lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin hydroclorua và một hoặc nhiều tá dược,

b. lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều tá dược,

c. lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều tá dược,

trong đó chế phẩm liều cố định được điều chế ở dạng viên nén hai lớp được nén bao gồm lớp a) metformin, và lớp b) valsartan; và được phủ bằng lớp phủ hoạt tính c) atorvastatin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án, độ pH của lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin, hoặc muối được dụng của nó, được duy trì ở độ pH bằng hoặc lớn hơn 6.

Theo một phương án, chế phẩm liều cố định còn bao gồm lớp phủ trung gian nằm giữa phần hai lớp, bao gồm các lớp metformin và valsartan, và lớp bao giải phóng tức thì chứa atorvastatin. Lớp phủ ngoài cùng giải phóng tức thì cũng có thể được dùng ở ngoài cùng của lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin, hoặc muối được dụng của nó.

Có lợi nếu chế phẩm liều cố định là hữu ích để điều trị cho bệnh nhân có nhu cầu cần điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 hoặc bệnh nhân có nguy cơ phát triển bệnh đái tháo đường typ 2. Chế phẩm liều cố định có thể là hữu ích để điều trị cho bệnh nhân có nhu cầu cần điều trị tình trạng tiền đái tháo đường. Chế phẩm liều cố định là hữu ích để điều trị cho bệnh nhân có nhu cầu cần điều trị hội chứng trao đổi chất. Chế phẩm liều cố định có thể là hữu ích để điều trị cho bệnh nhân có nhu cầu cần điều trị tình trạng tiền đái tháo đường và một hoặc hai tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tăng huyết áp và bệnh tăng mỡ máu. Chế phẩm liều cố định có thể là hữu ích để điều trị cho bệnh nhân có nhu cầu cần điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 và một hoặc hai tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tăng huyết áp và bệnh tăng mỡ máu.

Bản mô tả mô tả phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của chế phẩm theo

sáng chế. Bản mô tả còn mô tả phương pháp điều trị tình trạng tiền đái tháo đường ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của chế phẩm theo sáng chế. Bản mô tả còn mô tả phương pháp điều trị hội chứng trao đổi chất ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của chế phẩm theo sáng chế.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm theo sáng chế để dùng trong trị liệu. Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm theo sáng chế dùng để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2. Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm theo sáng chế dùng để điều trị tình trạng tiền đái tháo đường. Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm dùng để điều trị hội chứng trao đổi chất.

Bản mô tả mô tả việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế trong sản xuất thuốc điều trị bệnh đái tháo đường typ 2. Bản mô tả cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế trong sản xuất thuốc điều trị tình trạng tiền đái tháo đường. Bản mô tả cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế trong sản xuất thuốc điều trị hội chứng trao đổi chất.

Theo phương án cụ thể, bệnh nhân cần điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 hoặc tình trạng tiền đái tháo đường cũng cần điều trị bệnh tăng huyết áp và/hoặc bệnh tăng mỡ máu.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm liều cố định theo sáng chế được dùng cho bệnh nhân một lần một ngày.

Các muối được dụng và phương pháp thông thường để điều chế chúng đã biết trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ, P. Stahl, *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977.

Theo một phương án được ưu tiên, các thông số dược động học là diện tích dưới đường cong (area under the curve - AUC) và nồng độ tối đa (maximum

concentration - $C_{\max}$) đối với mỗi thành phần nằm trong khoảng tin cậy là 90% của 80–125% liều pháp trị liệu đơn lẻ được phê chuẩn bởi nhà quản lý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “khoảng” có nghĩa là cộng hoặc trừ 10%. Tốt hơn, nếu thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là cộng hoặc trừ 5%.

Thuật ngữ “viên nén” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là được phẩm dạng liều dùng qua đường miệng với tất cả các kích cỡ và hình dáng. Theo một phương án, viên nén được nén. Theo một phương án, người lớn có thể nuốt được viên nén mà không cần phá vỡ hoặc nghiền viên nén.

Thuật ngữ “tình trạng tiền đái tháo đường” là tình trạng trong đó cá thể đã có thiên hướng trước để phát triển thành bệnh đái tháo đường typ 2.

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” bao gồm việc điều trị trị liệu cho bệnh nhân được chẩn đoán có tình trạng bệnh. Việc điều trị trị liệu có thể là việc điều trị triệu chứng để làm dịu nhẹ các triệu chứng của tình trạng bệnh hoặc có thể làm ngừng hoặc làm chậm sự tiến triển của tình trạng bệnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này “kích cỡ được dụng” có nghĩa là kích cỡ thường thích hợp để nuốt nguyên vẹn bởi người lớn mà không cần bẻ, phá vỡ, hoặc nghiền. Nói chung, đường kính lớn nhất của viên nén không vượt quá khoảng 22 mm. Như được sử dụng trong bản mô tả này, diện tích mặt cắt ngang lớn nhất có nghĩa là diện tích mặt cắt ngang lớn nhất của viên nén nằm vuông góc theo mặt phẳng với trục dài nhất của viên nén. Nếu hình dạng là không thông thường, như ngũ giác, tam giác, hình thoi, và hình tương tự, thì diện tích mặt cắt ngang lớn nhất sẽ là diện tích của hình tròn, hình bầu dục hoặc ê-líp nhỏ nhất mà có thể hoàn toàn bao quanh hình dạng mặt cắt ngang. Theo một phương án, chế phẩm liều cố định là hình bầu dục với các kích thước nhỏ hơn 22 mm x 11 mm, tốt hơn là nhỏ hơn 20 mm x 11 mm. Có thể tốt hơn nếu kích cỡ được dụng là hình bầu dục hoặc hình thuôn nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 20 mm x 10 mm, tốt hơn là khoảng 14 mm x 9 mm. Có thể tốt hơn nếu kích cỡ được dụng là hình tròn có

đường kính nhỏ hơn khoảng 11mm. Độ dày của chế phẩm liều cố định có thể thay đổi nhưng tốt hơn nếu nó nằm trong khoảng từ 7 mm đến 9 mm.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “giải phóng kéo dài” có nghĩa là hoạt chất được giải phóng đều đặn ra khỏi chế phẩm. Nói chung, hoạt chất được giải phóng trong thời gian lên tới 12 giờ dùng. Tốt hơn nếu hoạt chất, cụ thể là metformin hoặc muối được dụng của nó, được giải phóng trong thời gian nằm trong khoảng từ 10 đến 12 giờ. Quá trình giải phóng hoạt chất ra khỏi chế phẩm (hòa tan) được đo trong dung dịch đệm có độ pH = 6,8 bằng cách sử dụng thử nghiệm hòa tan thông thường.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “giải phóng tức thì” có nghĩa là phần lớn hoạt chất được giải phóng nhanh ra khỏi chế phẩm. Tốt hơn nếu ít nhất 80% hoạt chất được giải phóng trong vòng 30 phút từ khi dùng, tốt hơn là trong vòng 15 phút. Quá trình giải phóng hoạt chất ra khỏi chế phẩm (hòa tan) được đo trong dung dịch đệm ở độ pH = 6,8 bằng cách sử dụng thử nghiệm hòa tan thông thường.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “hypromelozơ” có nghĩa là hydroxypropyl methylxenlulozơ (HPMC). Ví dụ về hypromelozơ đang có trên thị trường là Metocel™ K100M.

Thuật ngữ “metformin” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ metformin hoặc muối được dụng của nó. Metformin là dược chất đã biết, đang có trên thị trường dùng để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2. Metformin được mô tả về mặt hóa học là 1,1-dimetylbiguanidua. Các muối metformin được dụng bao gồm ví dụ, metformin hydroclorua, muối metformin fumarat, muối metformin suxinat, muối metformin hydrobromua, muối metformin p-clophenoxy axetat, và metformin embonat, và các muối metformin đã biết khác của axit carboxylic một hoặc hai bazơ. Muối metformin hydroclorua là muối được dụng được ưu tiên.

Tốt hơn nếu metformin được dụng ở dạng chế phẩm giải phóng kéo dài, còn gọi là XR hoặc ER, gồm metformin hydroclorua. Các chế phẩm giải phóng kéo dài

metformin được lấy làm ví dụ là đã biết, ví dụ, US 6,723,340, US 6,340,475, và US 6,660,300.

Sẽ tốt hơn nếu metformin hoặc muối được dụng của chúng có mặt trong chế phẩm giải phóng kéo dài bao gồm polyme kiểm soát tốc độ khuếch tán như, nhưng không chỉ giới hạn ở, hypromeloza, chất pha loãng như xenluloza dạng vi tinh thể, magie stearat, và silic dioxit keo. Tốt hơn nữa nếu lớp metformin bao gồm hạt của metformin hydroclorua với povidon, và magie stearat, trong đó quá trình tạo hạt metformin được trộn với hypromeloza, và xenluloza dạng vi tinh thể, silic dioxit, và magie sterat. Tốt hơn nữa nếu lớp metformin bao gồm quá trình tạo hạt của metformin hydroclorua chiếm khoảng 95% khối lượng, povidon chiếm khoảng 4,5% khối lượng, và magie stearat chiếm khoảng 0,5% khối lượng. Theo phương án khác, quá trình tạo hạt metformin được kết hợp với hypromeloza, xenluloza dạng vi tinh thể, magie stearat, và silic dioxit keo.

Theo một phương án, metformin, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt ở dạng hạt. Theo phương án khác, hạt metformin còn bao gồm chất kết dính, ví dụ, povidon và natri carboxymethylxenluloza, và tùy ý, chất làm trơn, ví dụ, magie stearat, natri stearyl fumarat và axit stearic. Chất kết dính được ưu tiên trong hạt là povidon. Povidon có thể có mặt với lượng lên đến 5% khối lượng hạt, tốt hơn là khoảng 4,5%. Chất làm trơn được ưu tiên trong hạt là magie stearat. Magie stearat có thể có mặt với lượng lên đến 1% khối lượng hạt, tốt hơn là khoảng 0,5%.

Polyme kiểm soát quá trình hòa tan được ưu tiên trong lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin hoặc muối được dụng của nó là hypromeloza. Hypromeloza K200M, Hypromeloza K100M và Hypromeloza K15M được ưu tiên. Hypromeloza K100M đặc biệt được ưu tiên. Hypromeloza có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 45% khối lượng của lớp giải phóng kéo dài này, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 33 đến 42% khối lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 35 đến 39% khối lượng.

Tốt hơn, nếu hypromeloza có độ nhớt nằm trong khoảng từ 4.000 mPa.giây đến 200.000 mPa.giây, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50.000 đến 200.000 mPa.giây, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 80.000 mPa.giây đến 120.000 mPa.giây, được đo bằng 2% dung dịch trong nước. Độ nhớt khoảng 100.000 mPa.giây (K100M) có thể được ưu tiên.

Theo một phương án, lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm, ngoài hạt metformin, xenluloza dạng vi tinh thể. Xenluloza dạng vi tinh thể có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15% khối lượng của lớp giải phóng kéo dài này, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 10% khối lượng.

Theo phương án khác, lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm, ngoài hạt metformin, silic dioxit keo. Silic dioxit keo có thể có mặt với lượng lên đến 1% khối lượng của lớp giải phóng kéo dài này.

Theo phương án khác, lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm ngoài hạt metformin, chất làm trơn, ví dụ, natri stearyl fumarat, magie stearat hoặc axit stearic. Chất làm trơn được ưu tiên là natri stearyl fumarat. Chất làm trơn, cụ thể là natri stearyl fumarat, có thể có mặt với lượng lên đến 1% khối lượng của lớp giải phóng kéo dài này.

Lớp giải phóng kéo dài của chế phẩm bao gồm metformin hoặc muối được dụng của nó có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tạo viên nén thông thường bao gồm cả bước trộn, nghiền nhỏ, và các bước sản xuất thường được tiến hành và đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Có thể tốt hơn nếu metformin được trộn khô.

Lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin, hoặc muối được dụng của nó, tốt hơn là có tổng khối lượng không quá 1000 mg. Tốt hơn nữa nếu nó có tổng khối lượng nằm trong khoảng từ 900 mg đến 1000 mg. Theo phương án cụ thể, lớp

này có tổng khối lượng nhỏ hơn so với tổng khối lượng viên nén của sản phẩm trị liệu đơn lẻ được phê chuẩn bởi nhà quản lý Glucophage® XR (khoảng 1025 mg).

Valsartan là dược chất đã biết đang có trên thị trường dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp. Valsartan được mô tả về mặt hóa học là N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-biphenyl]-4-yl]metyl]-L-valin. Valsartan là axit tự do có độ pKa bằng 3,9 và 4,7. Dạng rắn hay gặp nhất gồm valsartan đang có trên thị trường là dạng bán kết tinh, đôi khi cũng được gọi là tinh thể pha meso có nhiệt độ thu nhiệt nóng chảy, T_m khoảng 100°C.

Theo một phương án, lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm xenluloza dạng vi tinh thể. Xenluloza dạng vi tinh thể có thể có mặt với lượng với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 60% khối lượng của lớp giải phóng tức thì này. Theo cách khác, các chất pha loãng và chất độn thông thường khác như lactoza hoặc manitol có thể được bổ sung.

Theo phương án khác, lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm silic dioxit keo. Silic dioxit keo có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% khối lượng của lớp bao giải phóng tức thì này.

Theo phương án khác, lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm chất làm trơn, ví dụ natri stearyl fumarat, magie stearat hoặc axit stearic. Chất làm trơn được ưu tiên là natri stearyl fumarat. Chất làm trơn, cụ thể là natri stearyl fumarat, có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% khối lượng của lớp giải phóng tức thì này.

Theo phương án khác, lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm chất làm phân rã, ví dụ, croscarmeloza natri hoặc crospovidon. Chất làm phân rã được ưu tiên là croscarmeloza natri. Chất làm phân rã, cụ thể là croscarmeloza natri, có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15% khối lượng của lớp giải phóng tức thì này.

Theo phương án khác, lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm sắt oxit đỏ.

Atorvastatin là dược chất đã biết đang có trên thị trường dùng để điều trị bệnh tăng mỡ máu. Atorvastatin canxi trihydrat của axit ($[R-(R^*,R^*)]$)-2-(4-flophenyl)- β,δ - dihydroxy-5-(1-metyletyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrol-1-heptanoic, muối canxi (2:1) trihydrat) là dạng rắn hay gặp nhất của dược chất atorvastatin thương mại và có tính không ổn định hóa học phụ thuộc vào độ pH đã biết. Ở độ pH < 6, atorvastatin thoái biến thành sản phẩm phụ không mong muốn, lacton. Tính nhạy với axit của atorvastatin có thể gặp phải vấn đề khi chế hóa với valsartan hoạt tính, axit tự do. Nhiều tá dược tạo viên nén thông thường có độ pH bề mặt < 6, có thể dẫn đến tạo thành atorvastatin lacton khi được trộn và trong quá trình bảo quản. Do đó, dạng kết hợp đơn giản của atorvastatin với nhiều tá dược tạo viên nén thông thường tạo ra sản phẩm không ổn định trong các điều kiện bảo quản ICH thông thường. Do đó, atorvastatin thường được tạo hạt ẩm với chất có tính bazơ, ví dụ, canxi cacbonat, để tạo ra độ pH tại chỗ để ngăn ngừa sự tạo thành lacton.

Atorvastatin thường được tạo hạt với tá dược bazơ, như các muối kim loại kiềm canxi cacbonat hoặc natri bicacbonat, để làm giảm sự tạo thành lacton. Valsartan, là axit tự do, đã biết là dễ tạo ra các muối với các muối của kim loại kiềm này. Thách thức trong việc điều chế valsartan trong chế phẩm liều cố định với sự có mặt của các tá dược muối của kim loại kiềm ổn định để tránh quá trình chuyển hóa vật lý của valsartan thành dạng muối mà có thể có các đặc tính hòa tan khác nhau nhờ đó tác động đến khả năng hòa tan và hấp thu *in-vivo*.

Theo một phương án, lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm chất tạo màng, ví dụ, hypromeloza hoặc polyvinyl axetat. Chất tạo màng được ưu tiên là hypromeloza. Chất tạo màng, cụ thể là hypromeloza, có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 90% khối lượng của lớp bao giải phóng tức thì.

Theo phương án khác, lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm chất dẻo hoá, ví dụ, PEG400, PEG3350, PEG8000 hoặc triaxetin. PEG3350, PEG8000 và triaxetin được ưu tiên. Triaxetin đặc biệt được ưu tiên. Chất dẻo hoá, cụ thể là triaxetin, có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 10% khối lượng của lớp bao giải phóng tức thì.

Theo phương án khác, lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm chất chống dính, ví dụ, bột talc.

Theo phương án khác, lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm canxi cacbonat. Canxi cacbonat có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 20% khối lượng của lớp bao giải phóng tức thì.

Các thành phần bao khác thông thường khác, ví dụ, chất cản quang (như titan dioxit) và chất tạo màu có thể được bao gồm trong lớp bao giải phóng tức thì.

Mức liều đơn vị của metformin, hoặc muối được dụng của chúng, cụ thể là metformin hydroclorua, để kết hợp vào chế phẩm liều cố định tốt hơn là nằm trong khoảng từ 250 đến 1000 mg. Mức liều đơn vị được ưu tiên của metformin, hoặc muối được dụng của chúng, cụ thể là metformin hydroclorua, là khoảng 250, khoảng 500, khoảng 750, khoảng 850, hoặc khoảng 1000 mg. Mức liều đơn vị được ưu tiên khác của metformin, hoặc muối được dụng của chúng, cụ thể là metformin hydroclorua, được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 250, khoảng 500 và khoảng 750 mg. Mức liều đơn vị được ưu tiên của metformin, hoặc muối được dụng của nó, cụ thể là metformin hydroclorua, trong chế phẩm liều cố định là khoảng 500 mg.

Liều đơn vị của atorvastatin hoặc muối được dụng của chúng, cụ thể là atorvastatin canxi trihydrat, để kết hợp vào chế phẩm liều cố định tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 20 mg. Mức liều đơn vị được ưu tiên của atorvastatin hoặc muối được dụng của chúng, cụ thể là atorvastatin canxi trihydrat, là khoảng 5, khoảng 10, khoảng 15, hoặc khoảng 20 mg. Mức liều đơn vị được ưu tiên của

atorvastatin hoặc muối được dụng của chúng, cụ thể là atorvastatin canxi trihydrat, là khoảng 10 mg.

Liều đơn vị của valsartan hoặc muối được dụng của chúng, cụ thể là valsartan, để kết hợp vào chế phẩm liều cố định tốt hơn là nằm trong khoảng từ 40 đến 80 mg. Mức liều đơn vị được ưu tiên của valsartan hoặc muối được dụng của chúng, cụ thể là valsartan, là khoảng 40, khoảng 50, khoảng 60, khoảng 70, hoặc khoảng 80 mg. Mức liều đơn vị được ưu tiên khác của valsartan, hoặc muối được dụng của nó, cụ thể là valsartan, là khoảng 80 mg.

Viên nén có thể được bào chế bằng cách nén trực tiếp hoặc các quy trình thường được sử dụng khác như quy trình tạo hạt ẩm của quy trình tạo hạt khô (nén quay). Việc bổ sung các chất làm trơn khác có thể là hữu ích và đã biết trong lĩnh vực này. Các chất làm trơn thông thường, ví dụ, là magie stearat, axit stearic, và dầu thực vật được hydro hóa.

Các tá được bổ sung có thể được bổ sung, với điều kiện kích cỡ toàn phần của viên nén được giảm đến mức tối thiểu. Ví dụ, chất hỗ trợ tạo hạt, chất kết dính, và chất phụ gia để tăng cường khả năng chảy bột, độ cứng của viên nén, và tính bền vững của viên nén.

Như được sử dụng trong bản mô tả này “lớp bao” và “bao” có nghĩa là lớp được bổ sung vào phần hai lớp của chế phẩm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng lớp bao có thể được bổ sung để tăng cường tính thẩm mỹ cho dược phẩm, che giấu mùi vị, tăng cường độ ổn định, màu sắc, dễ nuốt, và tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này “lớp bao hoạt tính” hoặc “bao hoạt tính” có nghĩa là lớp bao chứa dược chất, như atorvastatin. Dược chất, atorvastatin, được sử dụng trong huyền phù hoặc dung dịch bao để tạo ra lớp “bao hoạt tính” trên phần hai lớp của dược phẩm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này “lớp bao trong suốt” có nghĩa là lớp bao viên nén không làm thay đổi màu sắc của viên nén ban đầu và không chứa được chất. Lớp bao trong suốt tùy ý được bổ sung trên lớp bao hoạt tính.

Lớp có thể được tạo ra giữa các lớp có được tính hoặc làm lớp bao để tăng cường độ ổn định, tính thẩm mỹ của được phẩm, và/hoặc khả năng dát mỏng của (các) lớp hoạt tính.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “lớp bao trung gian” có nghĩa là lớp nằm giữa phân hai lớp và lớp bao hoạt tính.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “lớp bao ngoài cùng” có nghĩa là lớp nằm ngoài cùng của chế phẩm. Lớp bao ngoài cùng có thể có màu sắc, đục hoặc trong suốt.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “PVA” có nghĩa là polyvinyl axetat.

Người có hiểu biết trung bình sẽ dễ dàng hiểu được rằng các chế phẩm liều cố định theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật khác nhau đã biết trong lĩnh vực này. Phần này đưa ra ví dụ kỹ thuật và các điều kiện có thể được sử dụng mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Valsartan được trộn với tá dược xenluloza và các tá dược tạo viên nén thích hợp khác. Lớp này được nén (là lớp 2) vào nền viên nén hypromelozơ gồm metformin (lớp 1), để tạo ra viên nén hai lớp. Lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin hoặc muối được dụng của nó được giảm xuống kích cỡ nhỏ nhất có thể là 700 để không lớn hơn 1000 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 800 đến 1000 mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 900 mg đến 1000 mg, để duy trì profin hòa tan tương tự với profin của sản phẩm đơn lẻ được phê chuẩn bởi cơ quan quản lý (Glucophage® XR). Sau đó, atorvastatin được dùng làm thành phần của màng giải phóng tức thì lên viên nén hai lớp. Lớp bao trung gian và/hoặc lớp bao ngoài cùng có thể tùy ý được dùng cho viên nén để cải thiện tiếp độ ổn định và/hoặc tính thẩm mỹ. Việc lựa chọn hệ bao màng giải phóng tức thì sẽ tạo ra môi trường ổn

định, đặc biệt là độ pH thích hợp, được yêu cầu để đảm bảo atorvastatin giữ được độ ổn định. Hệ bao màng thông thường bao gồm các hệ trên cơ sở HPMC và PVA. Lớp bao màng trên cơ sở HPMC có thể là phương án được ưu tiên. Các chất cải biến độ pH khác, như canxi cacbonat, có thể được kết hợp vào hệ bao để thu được độ pH mong muốn và duy trì được độ ổn định của hoạt chất.

- 1) Valsartan và các tá dược tạo viên nén thích hợp được trộn với nhau bằng cách sử dụng thiết bị trộn thích hợp trong dược phẩm. Hỗn hợp valsartan có thể được tạo hạt bằng cách sử dụng thiết bị tạo hạt thích hợp để cải thiện khả năng chảy. Các tá dược ngoại hạt cũng có thể được bổ sung theo quá trình tạo hạt thông thường.
- 2) Metformin, hypromeloza, và các tá dược tạo viên nén thích hợp khác được trộn với nhau bằng cách sử dụng thiết bị trộn thích hợp trong dược phẩm. Metformin có thể được tạo hạt hoặc được nghiền bằng cách sử dụng các quy trình thông thường để cải thiện quy trình.
- 3) Hỗn hợp valsartan cuối và hỗn hợp metformin cuối được kết hợp với tỷ lệ mong muốn để tạo ra viên nén hai lớp bằng cách sử dụng thiết bị nén viên nén hai lớp được dụng thích hợp.
- 4) Các viên nén có lõi hai lớp có thể hoặc không thể được bao lớp phụ (lớp bao trung gian).
- 5) Dược chất atorvastatin được phân tán trong hệ bao màng nước với các tá dược có độ pH trung tính và tùy ý tá dược bazơ. Theo một phương án, lớp bao màng có thể tốt hơn là bao gồm chất tạo màng, chất dẻo hoá, và tùy ý là chất chống dính và chất cải biến độ pH. Theo một phương án, lớp bao màng có thể tốt hơn là bao gồm chất tạo màng và chất chống dính. Chất tạo màng được ưu tiên chọn từ hypromeloza và polyvinyl axetat. Chất dẻo hoá được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm PEG 3350, PEG 8000, và triaxetin. Một chất chống dính được ưu tiên là bột talc. Lớp bao màng có

thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH như canxi cacbonat, để tạo ra huyền phù bao.

- 6) Các viên nén có lõi hai lớp sau đó được phủ bằng huyền phù hoặc dung dịch atorvastatin tới khối lượng mong muốn để thu được liều đích.
- 7) Lớp bao ngoài cùng có thể hoặc không thể được dùng cho viên nén.

Chế phẩm liều cố định có thể còn chứa một hoặc nhiều thành phần chế phẩm bổ sung được chọn từ nhiều loại tá dược đã biết trong lĩnh vực dược phẩm. Các thành phần này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất pha loãng, chất hỗ trợ nén, chất kết dính, tá dược chảy, chất làm phân rã, chất làm trơn, chất màu, chất tạo hương, chất tăng cường hương vị, chất làm ngọt và chất bảo quản.

Sẽ tốt hơn nếu người lớn có thể nuốt được chế phẩm liều cố định mà không cần nghiền hoặc phá vỡ. Chế phẩm dùng qua đường miệng có thể được dùng một lần một ngày hoặc hai lần trong một ngày, như được xác định bởi thầy thuốc. Đặc biệt ưu tiên nếu chế phẩm dùng qua đường miệng có thể được dùng một lần một ngày.

Quy trình thích hợp và việc kiểm soát đóng gói để đảm bảo việc kiểm soát hoạt tính của nước với mức có thể là có lợi cho quá trình điều chế dược phẩm ổn định.

Hình dạng viên nén cụ thể (ví dụ, hình bầu dục hoặc viên nang được cải biến), và thiết kế, (ví dụ, viên nén hai màu) có thể được kết hợp để làm giảm độ phòng nhìn được bằng mắt thường, dễ dàng nuốt, và duy trì được độ bền của viên nén.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Viên nén kết hợp liều cố định bao gồm 500 mg metformin HCl, 80 mg valsartan, 10 mg atorvastatin canxi trihydrat

Chế phẩm này được điều chế bằng cách sử dụng các thành phần nêu trong Bảng A dưới đây. Hypromeloza, silic dioxit keo, hạt metformin HCl (khả năng tạo hạt 95%), và xenluloza dạng vi tinh thể được trộn sẵn trong túi trong thời gian từ 1 đến 2 phút, được chống vón cục và được trộn lại trong máy trộn chữ V trong 10 phút. Sau khi sàng, magie stearat được nạp vào cùng một máy trộn chữ V và hỗn hợp được trộn trong 3 phút.

Đối với lớp 2, valsartan, xenluloza dạng vi tinh thể, silic dioxit keo, sắt oxit đỏ, và croscarmellose natri được trộn sẵn trong túi trong 1-2 phút, được chống vón cục, và được trộn trong máy trộn chữ V trong 10 phút. Sau khi sàng, magie stearat được nạp vào cùng một máy trộn chữ V và hỗn hợp được trộn trong 3 phút.

Các hỗn hợp phối trộn được nạp vào các phễu riêng rẽ trong máy nén viên nén hai lớp. Bằng cách sử dụng công cụ gia công hình bầu dục cải biến (0,3605 x 0,7435 inso (0,9157 x 1,8885 cm)), viên nén hai lớp được điều chế với khối lượng lớp metformin là 900 mg và khối lượng lớp valsartan là 170 mg.

Huyền phù bao được điều chế bằng cách sử dụng hệ bao đang có trên thị trường (ví dụ, Opadry, 03K19229 Clear do Colorcon, West Point, Pennsylvania, USA cung cấp). Huyền phù bao trung gian và bao ngoài cùng được điều chế bằng cách phân tán/hòa tan hệ bao trong nước khử ion tới 5% tổng hàm lượng chất rắn và trộn trong thời gian không ít hơn 30 phút. Huyền phù được điều chế thành mẻ có kích cỡ 1,28 kg, mà bao gồm cả lượng dư. Độ pH của huyền phù bao được đo bằng 6,44.

Lớp bao hoạt tính được điều chế về cơ bản theo cách tương tự như lớp bao trung gian và lớp bao ngoài cùng; tuy nhiên, tổng hàm lượng chất rắn bao gồm 1,08% atorvastatin canxi trihydrat và 3,92% hệ bao tạo ra tổng hàm lượng chất rắn 5%. Trước tiên, hệ bao được phân tán/được hòa tan trong nước khử ion và được

trộn trong thời gian không ít hơn 30 phút. Atorvastatin canxi trihydrat được bổ sung vào hỗn hợp bao và được trộn trong thời gian không ít hơn 30 phút để phân tán hoàn toàn atorvastatin. Độ pH của huyền phù bao được đo bằng 6,69.

Viên nén có lõi hai lớp được nạp vào máy quay khay với khay bao là 11 inso (27,94 cm) và hệ vòi phun của hệ thống phun. Viên nén được làm ẩm sẵn đến 40°C trong máy quay khay. Khối lượng trung bình của 30 viên nén đã làm ẩm sẵn được đo. Đối với lớp bao trung gian tùy ý, viên nén được bao thành khối lượng lý thuyết chiếm 1%, dự tính rằng khối lượng lõi viên nén là 1070mg. Các điều kiện bao, tốc độ phun, nhiệt độ bên trong, và thể tích chảy, được điều chỉnh để duy trì nhiệt độ 40°C trong lớp bao. Ngay khi đạt tới khối lượng lớp bao trung gian, lớp bao hoạt tính sau đó được dùng về cơ bản theo cách tương tự, để đạt tới khối lượng lý thuyết là 4,6729%, dự tính rằng khối lượng lõi viên nén là 1070mg. Các điều kiện bao được điều chỉnh để duy trì nhiệt độ 40°C trong lớp bao. Ngay khi đạt tới khối lượng lớp bao hoạt tính, lớp bao ngoài cùng tùy ý được dùng về cơ bản theo cách giống như lớp bao trung gian, đạt tới khối lượng lý thuyết chiếm 1%, dự tính rằng khối lượng lõi viên nén là 1070mg. Các điều kiện bao được điều chỉnh để duy trì nhiệt độ 40°C trong lớp bao. Sau đó, viên nén được làm khô trong máy quay khay trong 4-6 phút ở 60°C và sau đó đổ vào túi.

Bảng A

<u>Thành phần</u>	<u>Lượng (mg)</u>
Metformin – Lớp-1	
Hạt metformin HCl	526,32
Metformin HCl	500
Povidon	23,68
Magie stearat	2,64
Hypromeloza 2208, độ nhớt 100.000 mPa.giây	315,00
Xenluloza dạng vi tinh thể, được silic hóa	45,18

Magie stearat	9,00
Silic dioxit keo	4,5
<u>Tổng lượng của lớp 1</u>	900
Valsartan - Lớp-2	
Valsartan	80,00
Xenluloza dạng vi tinh thể, được silic hóa	78,66
Croscarmelozơ natri	7,00
Sắt oxit đỏ	0,14
Magie stearat	2,5
Silic dioxit keo	1,70
<u>Tổng lượng của lớp 2</u>	170
Lớp bao trung gian	
Hypromelozơ 2910, độ nhớt 6.000 mPa.giây	9,00
Triaxetin	0,90
Bột talc	0,80
<u>Tổng lượng của lớp bao trung gian</u>	10,70
Lớp bao hoạt tính	
Atorvastatin canxi	10,85
Hypromelozơ 2910, độ nhớt 6.000 mPa.giây	32,92
Triaxetin	3,29
Bột talc	2,94
<u>Tổng lượng của lớp bao hoạt tính</u>	50,00
Lớp bao ngoài cùng	
Hypromelozơ 2910, độ nhớt 6.000 mPa.giây	9,00
Triaxetin	0,90
Bột talc	0,80
<u>Tổng lượng của lớp bao ngoài cùng</u>	10,70
<u>Tổng lượng của viên nén được bao</u>	1141,4

Viên nén kết hợp liều cố định thành phẩm có hình bầu dục và kích thước 9,2 mm x 18,9 mm.

Kích cỡ và khối lượng của viên nén có thể chấp nhận được cho bệnh nhân dễ dùng qua đường miệng mà không cần bẻ viên nén. Chế phẩm bao gồm dạng kết hợp liều cố định của Ví dụ 1 là phù hợp với dược phẩm có tính thẩm mỹ mà có thể nuốt được mà không cần bẻ viên nén.

Ví dụ 2

Chế phẩm liều cố định được điều chế về cơ bản như được mô tả ở ví dụ 1, ngoại trừ rằng PEG400 được sử dụng thay vì triaxetin ở mỗi trường hợp.

Chế phẩm khác 1

Tạo hạt ẩm

Để so sánh, viên nén hai lớp được bào chế bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt ẩm.

- 1) Atorvastatin canxi trihydrat được tạo hạt ẩm với canxi cacbonat và các tá dược tạo hạt: hydroxypropyl xenluloza, polysorbat 80, xenluloza dạng vi tinh thể, lactoza, và croscarmeloza natri, bằng cách sử dụng nước làm chất lỏng tạo hạt.
- 2) Hạt ẩm thu được được làm khô hoàn toàn và được tạo kích cỡ bằng cách sử dụng thiết bị thích hợp trong dược phẩm.
- 3) Valsartan và các tá dược tạo viên nén thích hợp được trộn sẵn với nhau bằng cách sử dụng thiết bị trộn thích hợp trong dược phẩm.
- 4) Hạt atorvastatin đã làm khô và tạo kích cỡ sau đó được kết hợp với hỗn hợp valsartan trộn sẵn và được trộn với nhau bằng cách sử dụng thiết bị trộn thích hợp trong dược phẩm. Sau đó, hỗn hợp này được làm trơn bằng

tá dược thích hợp bằng cách sử dụng thiết bị trộn thích hợp trong dược phẩm.

- 5) Metformin, hypromeloza và các tá dược tạo viên nén thích hợp khác được trộn với nhau bằng cách sử dụng thiết bị trộn thích hợp trong dược phẩm.
- 6) Hai hỗn hợp này sau đó được kết hợp với tỷ lệ mong muốn, bằng cách sử dụng thiết bị nén viên nén thích hợp trong dược phẩm, để tạo ra viên nén hai lớp với liều tương đương như dạng kết hợp liều cố định của Ví dụ 1.

Chế phẩm khác 2

Trộn khô

Viên nén hai lớp được điều chế bằng cách sử dụng hỗn hợp khô đơn giản.

- a. Atorvastatin canxi trihydrat được trộn sẵn (khô) với tá dược ổn định, canxi cacbonat, bằng cách sử dụng thiết bị trộn thích hợp trong dược phẩm.
- b. Hỗn hợp trộn sẵn atorvastatin, valsartan, và các tá dược tạo viên nén thích hợp được trộn với nhau bằng cách sử dụng thiết bị trộn thích hợp trong dược phẩm. Hỗn hợp này được làm trơn bằng tá dược thích hợp bằng cách sử dụng thiết bị trộn thích hợp trong dược phẩm.
- c. Metformin hydroclorua, hypromeloza, và các tá dược tạo viên nén thích hợp khác được trộn với nhau bằng cách sử dụng thiết bị trộn thích hợp trong dược phẩm.
- d. Hai hỗn hợp này sau đó được kết hợp với tỷ lệ mong muốn, bằng cách sử dụng thiết bị nén viên nén thích hợp trong dược phẩm, để tạo ra viên nén hai lớp với liều tương đương như chế phẩm của Ví dụ 1.

Viên nén được đưa vào nghiên cứu độ ổn định thúc đẩy và thoái biến sơ cấp, atorvastatin lacton, được kiểm tra để đo hiệu quả ổn định của atorvastatin ở dạng liều. Các mẫu được bảo quản ở đĩa mở ở nhiệt độ và độ ẩm được kiểm soát tăng

cường. Các mẫu được thử nghiệm về tạp chất của atorvastatin lacton bằng cách sử dụng HPLC cùng với sự phát hiện UV. Dữ liệu được đưa ra trong bảng B và bảng C, chỉ ra độ ổn định của chế phẩm ở Ví dụ 1 và Ví dụ 2. Dữ liệu được đưa ra trong bảng D và bảng E cho thấy rằng các chế phẩm của Ví dụ 1 và Ví dụ 2 có profin hòa tan tương đương với sản phẩm trị liệu đơn lẻ được phê chuẩn bởi cơ quan quản lý tương ứng.

Độ ổn định của atorvastatin

Bất ngờ phát hiện ra rằng chế phẩm của Ví dụ 2 tạo ra lượng atorvastatin lacton nhiều hơn kỳ vọng.

Bảng B

Dạng	% atorvastatin lacton được đo về độ ổn định: 40°C/RH 50%			
	Ban đầu	1 tuần	2 tuần	4 tuần
Chế phẩm khác 2	0,36	0,40	0,45	0,44
Chế phẩm khác 1	0,38	0,62	0,79	0,93
Ví dụ 2	0,46	0,76	0,99	1,25

Cũng đáng ngạc nhiên là, độ pH của huyền phù bao chứa atorvastatin trong Ví dụ 2 được đo là có độ pH = 4,53 mặc dù tất cả các tá dược trong lớp bao không có tính axit, và có bản chất là trung tính.

Chế phẩm của Ví dụ 1 được so sánh với chế phẩm trong Chế phẩm khác 2 về nghiên cứu độ ổn định được tạo ứng suất trên đĩa hở. Nhận thấy rằng chế phẩm của Ví dụ 1 có độ ổn định vượt trội, với mức tăng tạp chất lacton không đo được trong Ví dụ 1. Điều này chỉ ra rằng việc tách atorvastatin ra khỏi valsartan và bổ sung nó vào lớp bao lớp tạo ra độ ổn định thích hợp.

Bảng C

Dạng	% atorvastatin lacton được đo về độ ổn định				
	Ban đầu	50°C/RH 55%		55°C/RH 45%	
		1 ngày	2 ngày	1 ngày	2 ngày
Ví dụ 1	0,28	0,26	0,27	0,26	0,26
Chế phẩm khác 2	0,28	0,62	0,99	0,62	0,90

Khả năng hòa tan

Khả năng hòa tan của hai hoạt chất giải phóng tức thì được đo bằng cách sử dụng thiết bị II theo Dược điển Mỹ và cùng với việc phát hiện bằng HPLC và UV và dung dịch đệm phosphat 50 mM có độ pH = 6,8 ở 37°C làm môi trường. Các mẫu thử được bao màng thích hợp được so sánh với các sản phẩm riêng rẽ được phê chuẩn bởi nhà quản lý về thử nghiệm khả năng hòa tan. Sản phẩm atorvastatin được phê chuẩn bởi nhà quản lý là Lipitor® và sản phẩm valsartan được phê chuẩn bởi nhà quản lý là Diovan®.

Bảng D

Dạng	% giải phóng trung bình (n=6) ở 30 phút	
	Atorvastatin	Valsartan
Sản phẩm riêng rẽ được phê chuẩn bởi nhà quản lý	98	100
Ví dụ 1	90	104
Ví dụ 2	92	104

Khả năng hòa tan của metformin được đo trong dung dịch đệm phosphat 50 mM có độ pH = 6,8 ở 37°C bằng cách sử dụng thiết bị II theo Dược điển Mỹ cùng

với việc phát hiện bằng HPLC và UV. Phần trăm giải phóng của metformin trong các mẫu thử được bao màng thích hợp được so sánh với sản phẩm riêng rẽ được phê chuẩn bởi nhà quản lý (Glucophage® XR) trong 10 giờ.

Bảng E

Thời gian (giờ)	% giải phóng trung bình (n=6) của metformin HCl	
	Ví dụ 2	Sản phẩm riêng rẽ được phê chuẩn bởi nhà quản lý
1	24	26
3	47	48
6	70	68
10	90	85
Thời gian (giờ)	% giải phóng trung bình (n=6) của metformin HCl	
	Ví dụ 1	Sản phẩm riêng rẽ được phê chuẩn bởi nhà quản lý
1	24	26
3	48	48
6	73	68
10	91	85

Kích cỡ của lớp metformin và tốc độ hòa tan

Tốc độ hòa tan của metformin hydroclorua trong hai viên nén hai lớp metformin-valsartan trong đó đo được tổng khối lượng của lớp metformin là giảm hơn so với sản phẩm metformin đang có trên thị trường Glucophage®XR và được so sánh với tốc độ hòa tan trong Glucophage®XR.

Các viên nén hai lớp được điều chế về cơ bản như được mô tả trong Ví dụ 1. Chế phẩm của viên nén hai lớp được đưa ra dưới đây trong bảng F.

Bảng F

Thành phần	Lượng mg	% khối
------------	----------	--------

		lượng của lớp
Hạt metformin HCl (95%)*	526	56,9
HPMC	343	37,1
Xenluloza dạng vi tinh thể	47	5,1
Natri stearyl fumarat	9	1,0
Tổng lượng của lớp	925	100,0
Valsartan	80	38,1
Xenluloza dạng vi tinh thể	92	43,8
Croscarmellose natri	31,5	15,0
Silic dioxit	2,1	1,0
Sắt oxit đỏ	0,2	0,1
Natri stearyl fumarat	4,2	2,0
Tổng lượng của lớp	210	100,0

Hạt metformin HCl (95%)*	526	53,9
HPMC	363,2	37,2
Xenluloza dạng vi tinh thể	76,1	7,8
Natri stearyl fumarat	9,8	1,0
Tổng lượng của lớp	975,1	100,0
Valsartan	80	27,2
Xenluloza dạng vi tinh thể	154,9	52,7
Croscarmellose natri	44,1	15,0
Silic dioxit	7,4	2,5
Sắt oxit đỏ	0,3	0,1
Natri stearyl fumarat	7,4	2,5
Tổng lượng của lớp	294,1	100,0

*Hạt bao gồm: 95% khối lượng metformin HCl, 0,5% khối lượng magie stearat và 4,5% khối lượng povidon.

Khả năng hòa tan của metformin hydroclorua được đo trong dung dịch đệm phosphat 50mM có độ pH = 6,8 ở 37°C bằng cách sử dụng thiết bị I theo Dược điển Mỹ. Các kết quả được đưa ra trong bảng G dưới đây.

Bảng G

	% metformin HCl được giải phóng					
	60 phút	120 phút	180 phút	360 phút	600 phút	720 phút
Viên nén Glucophage®XR 1025 mg	31,2	45,4	56,1	77,6	95,5	100
Viên nén hai lớp với tổng khối lượng lớp metformin là 925 mg	31,9	46,8	58,7	80,3	96,7	100
Viên nén hai lớp với tổng khối lượng lớp metformin là 975 mg	30,2	45,3	56,7	78,6	96,3	100

Đã biết rằng diện tích bề mặt theo tỷ lệ thể tích (SA/Vol) của viên nén nền XR ảnh hưởng tới tốc độ giải phóng dược chất, với SA/Vol cao hơn dẫn đến khả năng giải phóng nhanh hơn. Vì viên nén Glucophage®XR có hình bầu dục (liều đơn vị của metformin HCl là 500 mg) và khối lượng khoảng 1025 mg, nên kỳ vọng rằng viên nén của chế phẩm và hình dạng tương tự, chỉ có khối lượng nhỏ hơn, sẽ có tốc độ hòa tan nhanh hơn. Tuy nhiên, đáng ngạc nhiên là dữ liệu này chỉ ra rằng kích cỡ của lớp metformin có thể được giảm xuống mà không làm thay đổi đáng kể tốc độ hòa tan.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dạng rắn liều cố định dùng qua đường miệng bao gồm phần hai lớp bao gồm
 - a. lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược; và
 - b. lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược;
và còn bao gồm
lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin, hoặc muối được dụng của nó, triaxetin và một hoặc nhiều tá dược.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó metformin hoặc muối được dụng của nó là metformin hydroclorua.
3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó metformin hydroclorua có mặt ở dạng hạt mà còn bao gồm povidon và magie stearat.
4. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó lớp giải phóng kéo dài còn bao gồm natri stearyl fumarat, hoặc magie stearat; silic dioxit keo; và xenluloza dạng vi tinh thể.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 4, trong đó metformin hydroclorua có mặt với mức liều đơn vị được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 250, khoảng 500, và khoảng 750 mg.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó valsartan, hoặc muối được dụng của nó, là valsartan.

7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó valsartan có mặt với mức liều đơn vị được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 40, khoảng 50, khoảng 60, khoảng 70, và khoảng 80 mg.

8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó atorvastatin, hoặc muối được dụng của nó, là atorvastatin canxi trihydrat.

9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó atorvastatin canxi trihydrat có mặt với mức liều đơn vị được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 5, khoảng 10, khoảng 15, và khoảng 20 mg.

10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó chế phẩm này là viên nén.

11. Chế phẩm dạng rắn liều cố định dùng qua đường miệng bao gồm phần hai lớp bao gồm

a. lớp giải phóng kéo dài bao gồm metformin hydroclorua với mức liều đơn vị khoảng 500 mg, và một hoặc nhiều tá dược;

b. lớp giải phóng tức thì bao gồm valsartan với mức liều đơn vị khoảng 80 mg, và một hoặc nhiều tá dược;

và còn bao gồm

lớp bao giải phóng tức thì bao gồm atorvastatin canxi trihydrat với mức liều đơn vị khoảng 10 mg, triaxetin và một hoặc nhiều tá dược.