



(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)



1-0035118

(51)⁸ A61K 9/20; A61K 31/41

(13) B

(21) 1-2018-02991

(22) 28/12/2016

(86) PCT/KR2016/015439 28/12/2016

(87) WO2017/116150 06/07/2017

(30) 10-2015-0187679 28/12/2015 KR

(45) 27/03/2023 420

(43) 25/09/2018 366A

(73) SHIN POONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

Wonsi-ro 7, Danwon-gu Ansan-si Gyeonggi-do 15610, Republic of Korea

(72) RYU, Jei-Man (KR); PARK, Woo-Ile (KR); KANG, Kyoung-Hwan (KR); KIM, Woo-Kyung (KR); CHAE, Ah-Reum (KR); KIM, Soo-Won (KR); JUNG, Hyun-Woo (KR); LEE, Jae-Young (KR).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) VIÊN NÉN

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén bao gồm candesartan hoặc candesartan cilexetil và amlodipin hoặc muối dược dụng của nó làm các hoạt chất, viên nén sử dụng chất làm tan cụ thể để cải thiện đáng kể độ ổn định và các đặc tính hòa tan của các hoạt chất. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế viên nén.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén bao gồm candesartan hoặc candesartan cilexetil và amlodipin hoặc muối được dụng của nó làm các hoạt chất, viên nén bằng cách sử dụng chất làm tan cụ thể để cải thiện đáng kể độ ổn định và các đặc tính hòa tan của các hoạt chất. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế viên nén.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

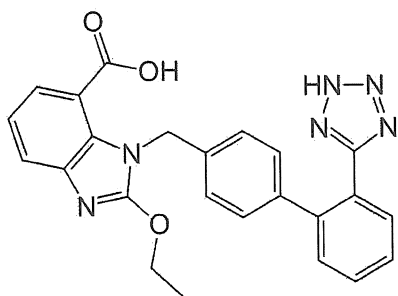
Số lượng bệnh nhân bị tăng huyết áp sẽ liên tục tăng trên toàn thế giới, và có thể đạt đến khoảng 1,5 tỷ trong năm 2025 theo một số báo cáo. Chứng tăng huyết áp là một trong những bệnh phổ biến nhất, xuất hiện ở khoảng 30 phần trăm hoặc nhiều hơn người trưởng thành trên ba mươi tuổi ở Hàn Quốc. Đã được báo cáo là chứng tăng huyết áp phát triển các biến chứng khác nhau giống như xơ cứng mạch máu, chứng vữa xơ động mạch, bệnh động mạch vành, chứng suy tim, đột quỵ, v.v..

Để điều trị chứng tăng huyết áp này, việc điều trị không dùng được chất như giảm cân, liệu pháp thể chất, liệu pháp ăn kiêng như chế độ ăn ít muối, không hút được chất, giảm cồn, v.v. được đề xuất. Tuy nhiên, thường khó khăn cho hầu hết người bệnh để điều chỉnh huyết áp của họ ở mức mong muốn chỉ bằng cách điều trị không dùng được chất mà thay đổi lối sống và thói quen của họ. Vì lý do này, việc điều trị bằng được chất thường được kết hợp với việc điều trị không dùng được chất. Đối với người bệnh có chứng tăng huyết áp giai đoạn 1 mà có huyết áp tâm thu là 140 ~ 159 mmHg hoặc huyết áp tâm trương là 90 ~ 99 mmHg, việc bắt đầu thay đổi lối sống và việc điều

trị bằng dược chất đồng thời đã được khuyến nghị. Đối với người bệnh mắc chứng tăng huyết áp giai đoạn 2 mà có huyết áp tâm thu là 160 mmHg hoặc lớn hơn hoặc huyết áp tâm trương là 100 mmHg hoặc lớn hơn, việc dùng ít nhất hai loại dược chất với nhau để hạ huyết áp xuống mức mong muốn càng nhanh càng tốt đã được khuyến nghị và theo đó hạn chế chúng phát triển các biến chứng do chứng tăng huyết áp.

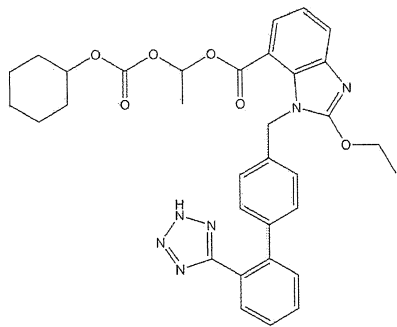
Các dược chất mà đã được phát triển để điều trị chứng tăng huyết áp bao gồm các dược chất lợi tiểu nhóm thiazit, các chất phong bế alpha, chất phong bế beta, chất phong bế alpha-beta, chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin (ACE-angiotensin-converting enzyme), chất phong bế thụ thể angiotensin, chất phong bế kênh canxi, chất ức chế renin, chất giãn mạch máu, v.v..

Chất phong bế thụ thể angiotensin nêu trên bao gồm, ví dụ, candesartan có cấu trúc hóa học sau đây:



Candesartan có hiệu quả trong việc điều trị chứng tăng huyết áp. Tuy nhiên, do nó có độ hòa tan trong nước thấp, nên có vấn đề là độ sinh khả dụng trong cơ thể không tốt khi được dùng qua đường miệng.

Do đó, để làm tăng độ hòa tan của hợp chất candesartan và nhờ đó cải thiện độ sinh khả dụng, candesartan cilexetil có cấu trúc hóa học sau đây được phát triển:



Candesartan cilexetil được bán trên thị trường bởi AstraZeneca và Takeda Pharmaceuticals, dưới các tên thương mại là Blopress, Atacand, Amias, và Ratacand. Nó là tiền dược chất để làm tăng độ sinh khả dụng của hợp chất candesartan. Tuy nhiên, vẫn còn vấn đề bởi vì độ sinh khả dụng tuyệt đối là khoảng 40 % khi candesartan cilexetil được sử dụng làm dung dịch, và độ sinh khả dụng tuyệt đối là khoảng 15 % khi candesartan cilexetil được sử dụng làm chế phẩm viên nén.

Theo đó, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để giải quyết các vấn đề được thể hiện trong candesartan hoặc tiền dược chất của nó tạo ra candesartan cilexetil.

Ví dụ, công bố sáng chế quốc tế WO 2005/084648 bộc lộ dược phẩm bao gồm candesartan cilexetil và polyme tan được trong nước như polyvinyl ancol, maltodextrin, gôm xanthan, v.v.. Công bố sáng chế quốc tế WO 2010/060564 được nộp bởi BAYER bộc lộ dạng kết hợp hoạt chất của candesartan cilexetil và nifedipin hoặc nisoldipin làm chất phong bế kênh canxi. Công bố sáng chế quốc tế WO 2007/081232, WO 2010/150921, v.v. bộc lộ amlodipin làm chất phong bế kênh canxi để sử dụng ở dạng kết hợp với candesartan.

Tuy nhiên, đã được báo cáo rằng khi candesartan hoặc candesartan cilexetil được chứa, nó bị suy giảm theo thời gian bởi vì sự tương tác với các hoạt chất hoặc

các chất phụ gia khác được bao gồm trong chế phẩm tổng hợp. Ví dụ, candesartan cilexetil thể hiện độ ổn định cao chống lại nhiệt độ, độ ẩm và ánh sáng khi nó chỉ tồn tại ở trạng thái rắn. Ngược lại, nhiều sản phẩm phân hủy như desetyl candesartan được tạo ra ở dạng các tạp chất khi candesartan cilexetil tồn tại cùng với các hoạt chất khác được bổ sung để làm tăng độ sinh khả dụng của candesartan cilexetil hoặc thu được hiệu ứng đồng vận trong việc điều trị huyết áp cao.

Do đó, khi được phẩm trong chế phẩm tổng hợp bao gồm hoạt chất candesartan và (các) hoạt chất khác được chứa trong thời gian dài, mức tăng của các tạp chất được gây ra bởi sự phân hủy của candesartan cilexetil và/hoặc các hoạt chất khác có ảnh hưởng xấu đến độ ổn định của dược phẩm, và cũng làm giảm hiệu quả của dược chất.

Ngoài ra, candesartan hoặc candesartan cilexetil có độ hòa tan trong nước thấp như được đề cập ở trên, và hơn nữa sự hòa tan nội tại có thể trở nên tồi tệ hơn tùy thuộc vào loại và tính chất của các hoạt chất hoặc các chất phụ gia khác mà được bao gồm trong chế phẩm tổng hợp. Nếu sự hòa tan của hoạt chất trong đường dạ dày-ruột hoặc trong cơ thể suy giảm, thì khó làm tăng hoặc duy trì mức độ thuốc trong máu trong thời gian mong muốn và đạt được hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ở mức mong muốn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Trong chế phẩm tổng hợp bao gồm candesartan hoặc candesartan cilexetil và amlodipin hoặc muối được dụng của nó làm các hoạt chất, các tác giả sáng chế đã tiến

hàng nhiều nghiên cứu để cải thiện độ ổn định và sự hòa tan của viên nén mà không làm mất tác dụng hiệu ứng đồng vận của các hoạt chất.

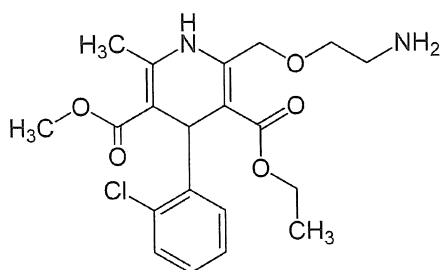
Đáng ngạc nhiên là, khi loại chất làm tan cụ thể được sử dụng trong chế phẩm tổng hợp, đã được chứng minh bằng thực nghiệm rằng sự phân hủy của hai hoạt chất và sự tạo ra các tạp chất được giảm xuống rõ rệt, và sự hòa tan của các hoạt chất trong đường dạ dày-ruột hoặc đường tiêu hóa của cơ thể được tối ưu hóa. Do đó đã đạt được sáng chế.

Sáng chế đề xuất viên nén bao gồm candesartan hoặc candesartan cilexetil làm hoạt chất thứ nhất, và amlodipin hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất thứ hai, và bao gồm macrogol-15-hydroxystearat làm loại chất làm tan cụ thể.

Candesartan được sử dụng trong sáng chế là hợp chất thuộc chất phong bế thụ thể angiotensin là chất điều trị chứng tăng huyết áp, và cấu trúc hóa học của nó được mô tả ở trên.

Candesartan cilexetil được sử dụng trong sáng chế là tiền dược chất của candesartan để làm tăng độ hòa tan và độ sinh khả dụng của candesartan, và cấu trúc hóa học của nó cũng được mô tả ở trên.

Amlodipin được sử dụng trong sáng chế là hợp chất thuộc chất phong bế kênh canxi là chất điều trị chứng tăng huyết áp, angina, v.v., và có cấu trúc hóa học sau đây:



Muối được dụng theo sáng chế bao gồm các muối cộng axit hoặc các muối cộng bazơ mà có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường trong tình trạng kỹ thuật. Ví dụ, nó bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các muối cộng axit được tạo ra từ các axit vô cơ hoặc các axit hữu cơ như axit axetic, axit aspartic, axit benzoic, axit besylic, axit cacbonic, axit sulfuric, axit xitric, axit fumaric, axit malic, axit phosphoric, v.v., các muối kim loại được tạo ra từ phản ứng với ion kim loại kiềm như natri, kali, v.v., hoặc muối được tạo ra từ phản ứng với ion nhôm.

Macrogol-15-hydroxystearat là hợp chất được sử dụng làm chất làm tan theo sáng chế, và công thức phân tử của nó là $C_{47}H_{94}O_{19}$ và trọng lượng phân tử của nó là 963,23786g/mol.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, hoạt chất thứ nhất là candesartan cilexetil.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, hoạt chất thứ hai là amlodipin besylat.

Viên nén theo sáng chế có thể còn bao gồm nhiều chất phụ gia khác nhau như chất làm dẻo, tá dược, chất gây rã, chất độn, chất tăng trọng, chất kết dính, chất bôi trơn, chất tạo màu, chất làm ướt, chất tạo ngọt, chất tạo mùi, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng, chất chống oxy hóa, v.v. mà có thể thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này, nếu cần. Tuy nhiên, cần lưu ý là viên nén theo sáng chế không bao gồm rượu đường bất kỳ (ví dụ, manitol, socbitol, erytritol, v.v.).

Tùy ý, viên nén theo sáng chế có thể còn bao gồm các hoạt chất khác mà đã

được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này có hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa chứng tăng huyết áp, ví dụ các dược chất lợi tiểu nhóm thiazit, các chất phong bế alpha, chất phong bế beta, chất phong bế alpha-beta, chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin (ACE), chất phong bế thụ thể angiotensin, chất phong bế kênh canxi, chất ức chế renin, chất giãn mạch máu, v.v., miễn là chúng không làm mất tác dụng hiệu ứng đồng vận của chế phẩm tổng hợp theo sáng chế và không gây ra tác dụng phụ.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, tỷ lệ trọng lượng của candesartan hoặc candesartan cilexetil với macrogol-15-hydroxystearat là 1:0,03 ~ 1:2. Tốt hơn là, tỷ lệ trọng lượng là 1:0,05 ~ 1:0,5, cụ thể là 1:0,2. Nếu tỷ lệ trọng lượng nhỏ hơn 1:0,03, có vấn đề là tỷ lệ hòa tan của viên nén trở nên kém hơn đáng kể. Nếu tỷ lệ trọng lượng lớn hơn 1:2, sự tích tụ và đông tụ quá mức của các hạt xảy ra, và nhờ đó có vấn đề là viên nén khó được tạo ra, khả năng ép viên là kém, và tỷ lệ hòa tan và độ ổn định được giảm xuống.

Viên nén theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các viên nén được ép, các viên nén một lớp, các viên nén nhiều lớp, các viên nén có nhân, các viên nén bọc được, các viên nén bọc màng, các viên nén bọc gelati, viên nén bọc tan trong ruột, các viên nén nhai được, các viên nén phân hủy nhanh, v.v.. Tốt hơn là, viên nén là viên nén một lớp, viên nén nhiều lớp, hoặc viên nén có nhân. Cụ thể, về độ ổn định và sự hòa tan như được chứng minh trong ví dụ dưới đây, viên nén được ưu tiên là viên nén hai lớp.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, viên nén là viên nén hai lớp bao

gồm lớp thứ nhất và lớp thứ hai, trong đó lớp thứ nhất bao gồm candesartan hoặc candesartan cilexetil và macrogol-15-hydroxystearat, và lớp thứ hai bao gồm amlodipin hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, viên nén theo sáng chế được dùng qua đường miệng.

Liều lượng và khoảng cách liều dụng của viên nén theo sáng chế có thể được chọn một cách thích hợp xét về nhiều yếu tố bao gồm độ tuổi, giới tính, trọng lượng và điều kiện dùng thuốc của người bệnh, mức độ nghiêm trọng của bệnh để được điều trị hoặc ngăn ngừa (ví dụ, chứng tăng huyết áp), thời gian khởi phát bệnh, thời gian điều trị, v.v.. Ví dụ, một bác sĩ hoặc dược sĩ thông thường có thể xác định liều lượng nằm trong khoảng từ 1,0 mg/ngày đến 1,0g/ngày. Có thể được dùng một lần hàng ngày hoặc chia các liều lượng làm hai hoặc nhiều lần hàng ngày. Ví dụ, khi viên nén theo sáng chế được dùng cho người bệnh mà bị chứng tăng huyết áp một lần mỗi ngày, nó có thể được bào chế bằng cách trộn hoạt chất thứ nhất (candesartan hoặc candesartan cilexetil) và hoạt chất thứ hai (amlodipin hoặc muối được dụng của nó) ở tỷ lệ như 16 mg/10 mg, 16 mg/5 mg, 8 mg/5 mg, hoặc 8 mg/2,5 mg.

Viên nén theo sáng chế có thể được bảo quản trong khoảng thời gian 6 tuần đến 3 năm. Nếu nó được giữ ở nhiệt độ trong phòng, nó có thể bảo quản trong thời gian hơn 3 năm.

Phương pháp bào chế viên nén theo sáng chế có thể được phân loại chủ yếu thành ba phương pháp, như sau.

Theo phương án thứ nhất, phương pháp bào chế viên nén theo sáng chế bao gồm các bước:

- a) bào chế hạt thứ nhất bao gồm hoạt chất thứ nhất và chất làm tan;
- b) bổ sung xenluloza vi tinh thể được silic hóa và chất bôi trơn vào hạt thứ nhất thu được trong bước a) để tạo ra hỗn hợp bôi trơn thứ nhất;
- c) bào chế hạt thứ hai chứa hoạt chất thứ hai;
- d) bổ sung chất bôi trơn vào hạt thứ hai thu được trong bước c) để tạo ra hỗn hợp bôi trơn thứ hai; và
- e) ép viên hỗn hợp bôi trơn thứ nhất và hỗn hợp bôi trơn thứ hai để tạo ra viên nén hai lớp.

Theo phương án thứ hai, phương pháp bào chế viên nén theo sáng chế bao gồm các bước:

- a) bào chế hạt thứ nhất bao gồm hoạt chất thứ nhất, chất làm tan và xenluloza vi tinh thể được silic hóa;
- b) bổ sung chất bôi trơn vào hạt thứ nhất thu được trong bước a) để tạo ra hỗn hợp bôi trơn thứ nhất;
- c) bào chế hạt thứ hai bao gồm hoạt chất thứ hai;
- d) bổ sung chất bôi trơn vào hạt thứ hai thu được trong bước c) để tạo ra hỗn hợp bôi trơn thứ hai; và
- e) ép viên hỗn hợp bôi trơn thứ nhất và hỗn hợp bôi trơn thứ hai để tạo ra viên nén hai lớp.

Theo phương án thứ ba, phương pháp bào chế viên nén theo sáng chế bao gồm các bước:

- a) bào chế hạt thứ nhất bao gồm hoạt chất thứ nhất và chất làm tan;
- b) bào chế hạt thứ hai bao gồm hoạt chất thứ hai;
- c) bổ sung xenluloza vi tinh thể được silic hóa và chất bôi trơn vào hạt thứ nhất và hạt thứ hai để tạo ra hỗn hợp bôi trơn; và
- d) ép viên hỗn hợp bôi trơn để tạo ra viên nén một lớp.

Thuật ngữ được sử dụng trong phần mô tả của sáng chế ở đây là cho mục đích mô tả các phương án cụ thể và không nhằm làm giới hạn sáng chế. Khi được sử dụng trong phần mô tả của sáng chế và các điểm yêu cầu bảo hộ, các dạng số ít cũng được nhằm bao gồm các dạng số nhiều, trừ khi ngữ cảnh chỉ ra rõ ràng theo cách khác. Ngoài ra, thuật ngữ "và/hoặc" như được sử dụng ở đây để chỉ và bao hàm bất kỳ và tất cả các dạng có thể của một hoặc nhiều thành phần được liệt kê liên quan.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Viên nén theo sáng chế có chế phẩm tổng hợp bao gồm candesartan hoặc candesartan cilexetil làm hoạt chất thứ nhất, và amlodipin hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất thứ hai.

Trong trường hợp này, bằng cách sử dụng macrogol-15-hydroxystearat làm loại chất làm tan cụ thể, sự phân hủy của hai hoạt chất trong thời gian dài bị ức chế như được chứng minh trong ví dụ dưới đây, và sự tạo ra các tạp chất cũng được giảm thiểu. Theo đó, độ ổn định của dược chất được tăng lên đáng kể. Do đó, viên nén theo

sáng chế có thể được giữ nguyên vẹn mà không làm giảm hiệu quả của các hoạt chất mặc dù nó được bảo quản trong khoảng thời gian dài.

Ngoài ra, độ hòa tan trong nước và độ sinh khả dụng của hoạt chất candesartan thấp, nhưng tính chất của nó được hòa tan từ viên nén trong đường dạ dày-ruột hoặc đường tiêu hóa của cơ thể được cải thiện đáng kể trong viên nén theo sáng chế. Theo đó, mức độ được chất trong máu có thể được duy trì ở mức độ không đổi, và do đó hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh như chứng tăng huyết áp có thể đạt được ở mức mong muốn.

Hơn nữa, viên nén theo sáng chế có khả năng ép viên và năng suất tốt, và do đó nó thích hợp để sản xuất quy mô lớn ở dạng viên nén của chế phẩm tổng hợp mà thể hiện hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa chứng tăng huyết áp tốt, và độ ổn định và sự hòa tan của các hoạt chất tốt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các dấu hiệu của sáng chế sẽ được giải thích dưới đây chi tiết hơn bằng cách đề cập đến ví dụ, nhưng phạm vi của sáng chế không nên được hiểu là bị làm giới hạn ở các phương án sau đây. Ngoài ra, sáng chế sẽ là rõ ràng với các chuyên gia trong lĩnh vực này mà các thay đổi hoặc cải biến khác nhau có thể được thực hiện theo sáng chế mà không xa rời tinh thần của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Bào chế viên nén hai lớp

Hydroxypropylxenluloza 6g và macrogol-15-hydroxystearat 3g được hòa tan

trong nước tinh chế và etanol để tạo ra dung dịch gắn kết (1). Candesartan cilexetil 16g, xenluloza vi tinh thể 65g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 10g được trộn đều trong máy trộn tốc độ cao để tạo ra hỗn hợp (1). Dung dịch gắn kết (1) được bổ sung lên trên hỗn hợp (1), được tạo hạt, và sau đó được làm khô. Các hạt được sàng lọc (1) thu được bằng cách sàng lọc bằng sàng 20 mắt lưới ở trạng thái nửa khô, và sàng lọc bằng sàng 30 mắt lưới ở trạng thái khô.

Xenluloza vi tinh thể được silic hóa 79g được bổ sung vào các hạt được sàng lọc (1), và được trộn trong máy trộn hình nón đôi. Sau đó, magiê stearat 1g được bổ sung để thu hỗn hợp bôi trơn (1).

Hydroxypropylxenluloza 5g được hòa tan trong nước tinh chế và etanol để tạo ra dung dịch gắn kết (2). Amlodipin besylat 13,87g, xenluloza vi tinh thể 71,13g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 10g được trộn sơ bộ và được trộn trong máy trộn hình nón đôi để tạo ra hỗn hợp (2). Dung dịch gắn kết (2) được bổ sung lên trên hỗn hợp (2), được tạo hạt, và sau đó được làm khô. Các hạt được sàng lọc (2) thu được bằng cách sàng lọc bằng sàng 20 mắt lưới ở trạng thái nửa khô, và sàng lọc bằng sàng 30 mắt lưới ở trạng thái khô.

Xenluloza vi tinh thể 64g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 15g được bổ sung vào các hạt được sàng lọc (2), và được trộn trong máy trộn hình nón đôi. Sau đó, magiê stearat 1g được bổ sung để thu hỗn hợp bôi trơn (2).

Hỗn hợp bôi trơn (1) và hỗn hợp bôi trơn (2) được ép thành viên nén hai lớp bằng máy ép viên (Autotab-200TR, Ichihashi seiki) sử dụng khuôn dập đường kính

9,4mm (trọng lượng lớp thứ nhất: 180g, trọng lượng lớp thứ hai: 180g).

Viên nén hai lớp thu được bọc Opadry (10,0g/T) bằng máy bọc (máy bọc Hi, Freund).

Ví dụ 2: Bào chế viên nén hai lớp

Hydroxypropylxenluloza 6g và macrogol-15-hydroxystearat 3g được hòa tan trong nước tinh chế và etanol để tạo ra dung dịch gắn kết (1). Candesartan cilexetil 16g, xenluloza vi tinh thể 65g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 10g được trộn đều trong máy trộn tốc độ cao để tạo ra hỗn hợp (1). Dung dịch gắn kết (1) được bổ sung lên trên hỗn hợp (1), được tạo hạt, và sau đó được làm khô. Các hạt được sàng lọc (1) thu được bằng cách sàng lọc bằng sàng 20 mắt lưới ở trạng thái nửa khô, và sàng lọc bằng sàng 30 mắt lưới ở trạng thái khô.

Xenluloza vi tinh thể được silic hóa 79g được bổ sung vào các hạt được sàng lọc (1), và được trộn trong máy trộn hình nón đôi. Sau đó, magiê stearat 1g được bổ sung để thu hỗn hợp bôi trơn (1).

Hydroxypropylxenluloza 2,5g được hòa tan trong nước tinh chế và etanol để tạo ra dung dịch gắn kết (2). Amlodipin besylat 6,935g, xenluloza vi tinh thể 35,565g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 5g được trộn sơ bộ và được trộn trong máy trộn hình nón đôi để tạo ra hỗn hợp (2). Dung dịch gắn kết (2) được bổ sung lên trên hỗn hợp (2), được tạo hạt, và sau đó được làm khô. Các hạt được sàng lọc (2) thu được bằng cách sàng lọc bằng sàng 20 mắt lưới ở trạng thái nửa khô, và sàng lọc bằng sàng 30 mắt lưới ở trạng thái khô.

Xenluloza vi tinh thể 32g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 7,5g được bổ sung vào các hạt được sàng lọc (2), và được trộn trong máy trộn hình nón đôi. Sau đó, magiê stearat 0,5g được bổ sung để thu hỗn hợp bôi trơn (2).

Hỗn hợp bôi trơn (1) và hỗn hợp bôi trơn (2) được ép thành viên nén hai lớp bằng máy ép viên (Autotab-200TR, Ichihashi seiki) sử dụng khuôn dập đường kính 8,5mm (trọng lượng lớp thứ nhất: 180g, trọng lượng lớp thứ hai: 90g).

Viên nén hai lớp thu được bọc Opadry (7,5g/T) bằng máy bọc (máy bọc Hi, Freund).

Ví dụ 3: Bào chế viên nén hai lớp

Hydroxypropylxenluloza 3g và macrogol-15-hydroxystearat 1,5g được hòa tan trong nước tinh chế và etanol để tạo ra dung dịch gắn kết (1). Candesartan cilexetil 8g, xenluloza vi tinh thể 32,5g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 5g được trộn đều trong máy trộn tốc độ cao để tạo ra hỗn hợp (1). Dung dịch gắn kết (1) được bổ sung lên trên hỗn hợp (1), được tạo hạt, và sau đó được làm khô. Các hạt được sàng lọc (1) thu được bằng cách sàng lọc bằng sàng 20 mắt lưới ở trạng thái nửa khô, và sàng lọc bằng sàng 30 mắt lưới ở trạng thái khô.

Xenluloza vi tinh thể được silic hóa 39,5g được bổ sung vào các hạt được sàng lọc (1), và được trộn trong máy trộn hình nón đôi. Sau đó, magiê stearat 0,5g được bổ sung để thu hỗn hợp bôi trơn (1).

Hydroxypropylxenluloza 2,5g được hòa tan trong nước tinh chế và etanol để tạo ra dung dịch gắn kết (2). Amlodipin besylat 6,935g, xenluloza vi tinh thể 35,565g

và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 5g được trộn sơ bộ và được trộn trong máy trộn hình nón đôi để tạo ra hỗn hợp (2). Dung dịch gắn kết (2) được bổ sung lên trên hỗn hợp (2), được tạo hạt, và sau đó được làm khô. Các hạt được sàng lọc (2) thu được bằng cách sàng lọc bằng sàng 20 mắt lưới ở trạng thái nửa khô, và sàng lọc bằng sàng 30 mắt lưới ở trạng thái khô.

Xenluloza vi tinh thể 32g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 7,5g được bổ sung vào các hạt được sàng lọc (2), và được trộn trong máy trộn hình nón đôi. Sáu đó, magiê stearat 0,5g được bổ sung để thu hỗn hợp bôi trơn (2).

Hỗn hợp bôi trơn (1) và hỗn hợp bôi trơn (2) được ép thành viên nén hai lớp bằng máy ép viên (Autotab-200TR, Ichihashi seiki) sử dụng khuôn dập đường kính 7,5 mm (trọng lượng lớp thứ nhất: 90g, trọng lượng lớp thứ hai: 90g).

Viên nén hai lớp thu được bọc Opadry (5,0g/T) bằng máy bọc (máy bọc Hi, Freund).

Ví dụ 4: Bào chế viên nén hai lớp

Hydroxypropylxenluloza 3g và macrogol-15-hydroxystearat 1,5g được hòa tan trong nước tinh chế và etanol để tạo ra dung dịch gắn kết (1). Candesartan cilexetil 8g, xenluloza vi tinh thể 32,5g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 5g được trộn đều trong máy trộn tốc độ cao để tạo ra hỗn hợp (1). Dung dịch gắn kết (1) được bổ sung lên trên hỗn hợp (1), được tạo hạt, và sau đó được làm khô. Các hạt được sàng lọc (1) thu được bằng cách sàng lọc bằng sàng 20 mắt lưới ở trạng thái nửa khô, và sàng lọc bằng sàng 30 mắt lưới ở trạng thái khô.

Xenluloza vi tinh thể được silic hóa 39,5g được bổ sung vào các hạt được sàng lọc (1), và được trộn trong máy trộn hình nón đôi. Sau đó, magiê stearat 0,5g được bổ sung để thu hỗn hợp bôi trơn (1).

Hydroxypropylxenluloza 2,5g được hòa tan trong nước tinh chế và ethanol để tạo ra dung dịch gắn kết (2). Amlodipin besylat 3,468g, xenluloza vi tinh thể 39,032g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 5g được trộn sơ bộ và được trộn trong máy trộn hình nón đôi để tạo ra hỗn hợp (2). Dung dịch gắn kết (2) được bổ sung lên trên hỗn hợp (2), được tạo hạt, và sau đó được làm khô. Các hạt được sàng lọc (2) thu được bằng cách sàng lọc bằng sàng 20 mắt lưới ở trạng thái nửa khô, và sàng lọc bằng sàng 30 mắt lưới ở trạng thái khô.

Xenluloza vi tinh thể 32g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 7,5g được bổ sung vào các hạt được sàng lọc (2), và được trộn trong máy trộn hình nón đôi. Sau đó, magiê stearat 0,5g được bổ sung để thu hỗn hợp bôi trơn (2).

Hỗn hợp bôi trơn (1) và hỗn hợp bôi trơn (2) được ép thành viên nén hai lớp bằng máy ép viên (Autotab-200TR, Ichihashi seiki) sử dụng khuôn dập đường kính 7,5 mm (trọng lượng lớp thứ nhất: 90g, trọng lượng lớp thứ hai: 90g).

Viên nén hai lớp thu được bọc Opadry (5,0g/T) bằng máy bọc (máy bọc Hi, Freund).

Ví dụ 5: Bào chế viên nén một lớp

Hydroxypropylxenluloza 6g và macrogol-15-hydroxystearat 3g được hòa tan trong nước tinh chế và ethanol để tạo ra dung dịch gắn kết (1). Candesartan cilexetil 16g,

xenluloza vi tinh thể 65g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 10g được trộn đều trong máy trộn tốc độ cao để tạo ra hỗn hợp (1). Dung dịch gắn kết (1) được bổ sung lên trên hỗn hợp (1), được tạo hạt, và sau đó được làm khô. Các hạt được sàng lọc (1) thu được bằng cách sàng lọc bằng sàng 20 mắt lưới ở trạng thái nửa khô, và sàng lọc bằng sàng 30 mắt lưới ở trạng thái khô.

Hydroxypropylxenluloza 5g được hòa tan trong nước tinh chế và etanol để tạo ra dung dịch gắn kết (2). Amlodipin besylat 13,87g, xenluloza vi tinh thể 71,13g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 10g được trộn sơ bộ và được trộn trong máy trộn hình nón đôi để tạo ra hỗn hợp (2). Dung dịch gắn kết (2) được bổ sung lên trên hỗn hợp (2), được tạo hạt, và sau đó được làm khô. Các hạt được sàng lọc (2) thu được bằng cách sàng lọc bằng sàng 20 mắt lưới ở trạng thái nửa khô, và sàng lọc bằng sàng 30 mắt lưới ở trạng thái khô.

Xenluloza vi tinh thể được silic hóa 79g, xenluloza vi tinh thể 64g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 15g được bổ sung vào các hạt được sàng lọc (1) and các hạt được sàng lọc (2), và được trộn trong máy trộn hình nón đôi. Sau đó, magiê stearat 2g được bổ sung để thu hỗn hợp bôi trơn.

Hỗn hợp bôi trơn được ép thành viên nén một lớp bằng máy ép viên (Autotab-200TR, Ichihashi seiki) sử dụng khuôn dập đường kính 9,4mm (trọng lượng viên nén: 360g/T).

Viên nén một lớp thu được được phủ Opadry (10,0g/T) bằng máy bọc (máy bọc Hi, Freund).

Ví dụ 6: Bào chế viên nén hai lớp

Hydroxypropylxenluloza 6g và macrogol-15-hydroxystearat 3g được hòa tan trong nước tinh chế và etanol để tạo ra dung dịch gắn kết (1). Candesartan cilexetil 16g, xenluloza vi tinh thể 65g, tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 10g và xenluloza vi tinh thể được silic hóa 79g được trộn đều trong máy trộn tốc độ cao để tạo ra hỗn hợp (1). Dung dịch gắn kết (1) được bổ sung lên trên hỗn hợp (1), được tạo hạt, và sau đó được làm khô. Các hạt được sàng lọc (1) thu được bằng cách sàng lọc bằng sàng 20 mắt lưới ở trạng thái nửa khô, và sàng lọc bằng sàng 30 mắt lưới ở trạng thái khô.

Magiê stearat 1g được bổ sung vào các hạt được sàng lọc (1) để thu được hỗn hợp bôi trơn (1).

Hydroxypropylxenluloza 5g được hòa tan trong nước tinh chế và etanol để tạo ra dung dịch gắn kết (2). Amlodipin besylat 13,87g, xenluloza vi tinh thể 135,13g và tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ 25g được trộn sơ bộ và được trộn trong máy trộn hình nón đôi để tạo ra hỗn hợp (2). Dung dịch gắn kết (2) được bổ sung lên trên hỗn hợp (2), được tạo hạt, và sau đó được làm khô. Các hạt được sàng lọc (2) thu được bằng cách sàng lọc bằng sàng 20 mắt lưới ở trạng thái nửa khô, và sàng lọc bằng sàng 30 mắt lưới ở trạng thái khô.

Magiê stearat 1g được bổ sung vào các hạt được sàng lọc (2) để thu được hỗn hợp bôi trơn (2).

Hỗn hợp bôi trơn (1) và hỗn hợp bôi trơn (2) được ép thành viên nén hai lớp bằng máy ép viên (Autotab-200TR, Ichihashi seiki) sử dụng khuôn dập đường kính

9,4mm (trọng lượng lớp thứ nhất: 180g, trọng lượng lớp thứ hai: 180g).

Viên nén hai lớp thu được bọc Opadry (10,0g/T) bằng máy bọc (máy bọc Hi, Freund).

Bảng 1 dưới đây thể hiện hợp phần và trọng lượng của các viên nén được bào chế trong ví dụ từ 1 đến 6. Trong Bảng 1, “Ex.” viết tắt cho “Ví dụ”. Sản phẩm được bào chế trong Ví dụ 1, 2, 3, 4 và 6 lần lượt là viên nén hai lớp, trong khi sản phẩm được bào chế trong Ví dụ 5 là viên nén một lớp. Trong bảng 1, “phần trộn ngoài hạt” chỉ ra phần được tạo ra ở bên ngoài của hạt bằng cách trộn các nguyên liệu bổ sung sau khi tạo hạt.

Bảng 1

Hợp phần	Trọng lượng (g)					
	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6
Phần hạt trong lớp thứ nhất của viên nén hai lớp						
candesartan cilexetil	16,00	16,00	8,00	8,00	-	16,00
xenluloza vi tinh thể	65,00	65,00	32,50	32,50	-	65,00
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	10,00	10,00	5,00	5,00	-	10,00
hydroxypropylxenluloza	6,00	6,00	3,00	3,00	-	6,00
macrogol-15-hydroxystearat	3,00	3,00	1,50	1,50	-	3,00
xenluloza vi tinh thể được silic hóa	-	-	-	-	-	79,00

Phần trộn ngoài hạt trong lớp thứ nhất của viên nén hai lớp						
xenluloza vi tinh thể được silic hóa	79,00	79,00	39,50	39,50	-	-
magiê stearat	1,00	1,00	0,50	0,50	-	1,00
Phần hạt trong lớp thứ hai của viên nén hai lớp						
amlodipin besylat	13,87	6,935	6,935	3,468	-	13,87
xenluloza vi tinh thể	71,13	35,565	35,565	39,032	-	135,13
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	10,00	5,00	5,00	5,00	-	25,00
hydroxypropylxenluloza	5,00	2,50	2,50	2,50	-	5,00
Phần trộn ngoài hạt trong lớp thứ hai của viên nén hai lớp						
xenluloza vi tinh thể	64,00	32,00	32,00	32,00	-	-
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	15,00	7,50	7,50	7,50	-	-
magiê stearat	1,00	0,50	0,50	0,50	-	1,00
rượu đường (ví dụ, mannitol)	-	-	-	-	-	-
Phần hạt thứ nhất trong viên nén một lớp						
candesartan cilexetil	-	-	-	-	16,00	-

xenluloza vi tinh thể	-	-	-	-	65,00	-
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	-	-	-	-	10,00	-
hydroxypropylxenluloza	-	-	-	-	6,00	-
macrogol-15-hydroxystearat	-	-	-	-	3,00	-
Phần hạt thứ hai trong viên nén một lớp						
amlodipin besylat	-	-	-	-	13,87	-
xenluloza vi tinh thể	-	-	-	-	71,13	-
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	-	-	-	-	10,00	-
hydroxypropylxenluloza	-	-	-	-	5,00	-
Phần trộn ngoài hạt trong viên nén một lớp						
xenluloza vi tinh thể	-	-	-	-	64,00	-
xenluloza vi tinh thể được silic hóa	-	-	-	-	79,00	-
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	-	-	-	-	15,00	-
magiê stearat	-	-	-	-	2,00	-
Phần bọc						
OPADRY	10,00	7,50	5,00	5,00	10,00	10,00

Tổng trọng lượng	370,0	277,5	185,0	185,0	370,0	370,0
------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Ví dụ so sánh 1

Viên nén hai lớp được bào chế bằng phương pháp giống phương pháp trong Ví dụ 1, ngoại trừ polyetylen glycol-6000 3g được sử dụng thay cho macrogol-15-hydroxystearat 3g làm chất làm tan.

Ví dụ so sánh 2

Viên nén hai lớp được bào chế bằng phương pháp giống phương pháp trong Ví dụ 1, ngoại trừ beta-xyclodextrin 3g được sử dụng thay cho macrogol-15-hydroxystearat 3g làm chất làm tan.

Ví dụ so sánh 3

Viên nén hai lớp được bào chế bằng phương pháp giống phương pháp trong Ví dụ 1, ngoại trừ d- α -tocopheryl polyetylen glycol-1000 succinat 3g được sử dụng thay cho macrogol-15-hydroxystearat 3g làm chất làm tan.

Ví dụ so sánh 4

Viên nén hai lớp được bào chế bằng phương pháp giống phương pháp trong Ví dụ 1, ngoại trừ natri lauryl sulfat 3g được sử dụng thay cho macrogol-15-hydroxystearat 3g làm chất làm tan.

Ví dụ so sánh 5

Viên nén hai lớp được bào chế bằng phương pháp giống phương pháp trong Ví dụ 1, ngoại trừ xenluloza vi tinh thể 3g tiếp tục được bổ sung thay cho sử dụng chất làm tan.

Bảng 2 dưới đây thể hiện hợp phần và trọng lượng của các viên nén được bào chế trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh từ 1 đến 5. Trong bảng 2, “Ex.” viết tắt cho “Ví dụ”, và “Ví dụ so sánh” viết tắt cho “Ví dụ so sánh”. Sản phẩm được bào chế trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh từ 1 đến 5 lần lượt là viên nén hai lớp. Trong bảng 2, “phân trộn ngoài hạt” chỉ ra phần được tạo ra ở bên ngoài của hạt bằng cách trộn các nguyên liệu bổ sung sau khi tạo hạt.

Bảng 2

Hợp phần	Trọng lượng (g)					
	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5
Phần hạt trong lớp thứ nhất của viên nén hai lớp						
candesartan cilexetil	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
xenluloza vi tinh thể	65,00	65,00	65,00	65,00	65,00	68,00
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
hydroxypropylxenluloza	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
macrogol-15-hydroxystearat	3,00	-	-	-	-	-
polyetylenglycol-6000	-	3,00	-	-	-	-
beta-xyclodextrin		-	3,00	-	-	-

d- α -tocopheryl						
polyetylenglycol-1000		-	-	3,00	-	-
sucxinat						
natri lauryl sulfat	-	-	-	-	3,00	-
Phần trộn ngoài hạt trong lớp thứ nhất của viên nén hai lớp						
xenluloza vi tinh thể được silic hóa	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00
magiê stearat	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Phần hạt trong lớp thứ hai của viên nén hai lớp						
amlodipin besylat	13,87	13,87	13,87	13,87	13,87	13,87
xenluloza vi tinh thể	71,13	71,13	71,13	71,13	71,13	71,13
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
hydroxypropylxenluloza	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Phần trộn ngoài hạt trong lớp thứ hai của viên nén hai lớp						
xenluloza vi tinh thể	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00	64,00
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
magiê stearat	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Phần bọc						
OPADRY	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Tổng trọng lượng	370,0	370,0	370,0	370,0	370,0	370,0

Ví dụ thực nghiệm 1: Thử nghiệm độ ổn định

Khi hoạt chất candesartan được bảo quản sau khi được bào chế ở dạng viên nén cùng với các hoạt chất khác hoặc các chất phụ gia khác, thường được quan sát thấy là nó bị phân hủy theo thời gian. Tạp chất điển hình do sự phân hủy của hoạt chất candesartan bao gồm desetyl candesartan, và các tạp chất không biết bất kỳ cũng được phát hiện.

Tương tự, amlodipin hoặc muối được dụng của nó, mà là hoạt chất khác được bao gồm trong viên nén theo sáng chế, dẫn đến các sản phẩm giảm phẩm chất bởi các hoạt chất khác hoặc các chất phụ gia khác có trong chế phẩm tổng hợp. Tạp chất điển hình bao gồm tạp chất amlodipin A (USP), và các tạp chất không biết bất kỳ cũng được phát hiện. Tên hóa học của tạp chất amlodipin A (USP) là 3-etyl 5-metyl 2-[(2-aminoetoxy)metyl]-4-(2-clorophenyl)-6-metylpyridin-3,5-dicacboxylat fumarat.

Thông thường là chế phẩm tổng hợp như viên nén theo sáng chế thể hiện lượng tăng lên của các tạp chất khi nó được chứa trong thời gian dài. Do đó, độ ổn định của các viên nén có thể được đánh giá bằng cách xác định lượng các tạp chất.

Lúc đầu, các viên nén được bọc được bào chế trong ví dụ từ 1 đến 6 và Ví dụ so sánh từ 1 đến 5 được đặt riêng biệt trong thân HDPE/nắp chai LDPE. Chúng được

bảo quản trong điều kiện 50°C/75% RH (độ ẩm tương đối) trong khoảng thời gian 6 tuần.

Sau đó, hai mươi viên nén được bọc được bổ sung vào bình 200mL, được đổ đầy 20mL nước, và được trộn bằng cách lắc để gây vỡ hoàn toàn các viên nén. Chất pha loãng A 95mL sau đó được bổ sung vào phần thu được, được chiết tách bởi phương pháp dùng sóng âm trong khi thỉnh thoảng lắc, được trộn với 75mL nước, và được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng. Và sau đó, Chất pha loãng B được bổ sung vào phần thu được để tạo ra 200mL tổng thể tích dung dịch. Dung dịch thu được được lọc qua bộ lọc màng để tạo ra dung dịch thử nghiệm.

20µL dung dịch thử nghiệm và dung dịch chuẩn được đưa vào điều kiện hoạt động dưới đây, và sắc ký lỏng của các phương pháp thử nghiệm chung theo Dược điển Hàn Quốc được thực hiện để tính các vùng đỉnh A_T và A_S của dung dịch thử nghiệm và dung dịch chuẩn. Đỉnh dung môi và nhiều chất phụ gia, các đỉnh có nguồn gốc benzensulfonat bị loại khỏi việc tính toán. Đỉnh có nguồn gốc từ nhiều chất phụ gia bị loại khỏi việc tính toán bằng cách xác định các đỉnh của dung dịch thử nghiệm giả được được bào chế mà không có các thành phần chính.

Các tạp chất có nguồn gốc từ candesartan cilexetil được đo ở bước sóng 215nm, và các tạp chất có nguồn gốc từ amlodipin besylat được đo ở bước sóng 238nm. Các tạp chất không biết bất kỳ được đo ở các bước sóng 215nm và 238nm, lần lượt.

- Điều kiện hoạt động

- Bộ phát hiện: Quang kế hấp thụ tia cực tím (UV) (bước sóng đo được:

215nm và 238nm)

- Cột: Đối xứng nước C8 ($4,6 \times 250\text{mm}$, $5\mu\text{m}$)
- Nhiệt độ cột: 30°C
- Pha động A: triethylamin 4mL được bổ sung vào nước 1000mL, sau đó được điều chỉnh ở độ pH là 3,0 bằng axit phosphoric
- Pha động B: dung dịch hỗn hợp của metanol và axetonitril (10:90)
- Chất pha loãng A: dung dịch hỗn hợp của metanol và axetonitril (5:45)
- Chất pha loãng B: dung dịch hỗn hợp của metanol, axetonitril và nước (5:45:50)
- Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút

Bảng 3 dưới đây thể hiện gradient của pha động A và pha động B theo thời gian. Phép đo các vùng đỉnh được thực hiện ở 36 phút.

Bảng 3

Thời gian (phút)	Pha động A (% thể tích/thể tích)	Pha động B (% thể tích/thể tích)
0 - 3	65	35
3 - 18	$65 \rightarrow 20$	$35 \rightarrow 80$
18 - 23	20	80
23 - 28	$20 \rightarrow 5$	$80 \rightarrow 95$
28 - 36	5	95
36 - 37	$5 \rightarrow 65$	$95 \rightarrow 35$

37 - 47	65	35
---------	----	----

Bảng 4 dưới đây thể hiện lượng tạp chất đã biết và/hoặc chưa biết có nguồn gốc từ candesartan là tỷ lệ trọng lượng tương đối trên cơ sở 100% hàm lượng candesartan. Chỉ có desetyl candesartan được thể hiện điển hình như là tạp chất đã biết có nguồn gốc từ candesartan.

Bảng 4

	Điều kiện	Tạp chất đã biết điển hình có nguồn gốc từ candesartan: desetyl candesartan ※ Tiêu chí chấp nhận: không lớn hơn 2,0%	Tổng các tạp chất có nguồn gốc từ candesartan (bao gồm cả tạp chất đã biết và chưa biết) ※ Tiêu chí chấp nhận: không lớn hơn 4,7%
Ví dụ 1	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,20	0,55
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/ 75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,58	1,76
Ví dụ 2	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,19	0,57
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,60	1,71
Ví dụ 3	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,18	0,56
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,55	1,70
Ví dụ 4	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,18	0,58
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,57	1,72
Ví dụ 5	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,20	0,54

	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,75	2,22
Ví dụ 6	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,21	0,56
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,80	2,31
Ví dụ so sánh 1	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,21	0,60
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	1,24	3,41
Ví dụ so sánh 2	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,21	0,61
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	3,15	4.56
Ví dụ so sánh 3	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,21	0,66
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	2,12	3,78
Ví dụ so sánh 4	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,22	0,58
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	2,27	4.97
Ví dụ so sánh 5	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,24	0,67
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	3,38	5,23

Như được thể hiện trong bảng 4, khi các viên nén của Ví dụ so sánh 2, 3, 4 và 5 được bảo quản trong điều kiện 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần, lượng tạp chất đã biết và/hoặc chưa biết có nguồn gốc từ candesartan đã vượt quá tiêu chí chấp nhận. Ở viên nén của Ví dụ so sánh 1, đã được quan sát rằng lượng tạp chất đã

biết và/hoặc chưa biết có nguồn gốc từ candesartan đáp ứng tiêu chí chấp nhận, nhưng cao hơn tương đối so với lượng tạp chất trong viên nén của ví dụ từ 1 đến 6.

Ngược lại, lượng tạp chất đã biết và/hoặc chưa biết có nguồn gốc từ candesartan trong tất cả viên nén của ví dụ từ 1 đến 6 đáp ứng tiêu chí chấp nhận. Cụ thể, trong viên nén hai lớp của ví dụ từ 1 đến 4 mà được tạo ra với việc trộn ngoài hạt, lượng các tạp chất có nguồn gốc từ hoạt chất candesartan là khá thấp.

Có nghĩa là candesartan hoặc candesartan cilexetil trong số các hoạt chất được bao gồm trong chế phẩm tổng hợp của viên nén theo sáng chế có độ ổn định cải thiện đáng kể bởi loại chất làm tan cụ thể. Theo đó, mặc dù viên nén theo sáng chế được chứa trong khoảng thời gian 6 tuần, nó có thể được sử dụng trong việc duy trì hiệu quả của nó nguyên vẹn do candesartan hoặc candesartan cilexetil hầu như không bị phân hủy theo thời gian.

Bảng 5 dưới đây thể hiện tổng lượng các tạp chất chưa biết có nguồn gốc từ chế phẩm tổng hợp bao gồm candesartan và amlodipin làm tỷ lệ trọng lượng tương đối dựa trên hàm lượng chế phẩm tổng hợp.

Bảng 5

	Điều kiện	Các tạp chất chưa biết có nguồn gốc từ chế phẩm tổng hợp của candesartan và amlodipin ※ Tiêu chí chấp nhận: không lớn hơn 0,2%
Ví dụ 1	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,03
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,10
Ví dụ 2	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,03

	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,11
Ví dụ 3	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,03
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,10
Ví dụ 4	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,03
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,10
Ví dụ 5	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,03
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,19
Ví dụ 6	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,03
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,18
Ví dụ so sánh 1	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,03
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,20
Ví dụ so sánh 2	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,02
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,23
Ví dụ so sánh 3	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,12
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,50
Ví dụ so sánh 4	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,02
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,25
Ví dụ so sánh 5	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,02
	Sau khi được bảo quản ở 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần	0,24

Như được thể hiện trong bảng 5, khi các viên nén của Ví dụ so sánh từ 1 đến 5 được bảo quản trong điều kiện 50°C/75% RH trong khoảng thời gian 6 tuần, đã được quan sát rằng tổng lượng các tạp chất chưa biết có nguồn gốc từ chế phẩm tổng hợp bao gồm candesartan và amlodipin vượt quá tiêu chí chấp nhận.

Ngược lại, tất cả viên nén của ví dụ từ 1 đến 6 đáp ứng tiêu chí chấp nhận. Cụ thể, trong viên nén hai lớp của ví dụ từ 1 đến 4 mà được bào chế với việc trộn ngoài hạt, tổng lượng các tạp chất chưa biết là khá thấp.

Có nghĩa là khi macrogol-15-hydroxystearat được sử dụng làm loại chất làm tan cụ thể, thì độ ổn định của hai hoạt chất được bao gồm trong chế phẩm tổng hợp của viên nén theo sáng chế được cải thiện đáng kể. Theo đó, mặc dù viên nén theo sáng chế được chứa trong khoảng thời gian 6 tuần, nó có thể được sử dụng trong việc duy trì hiệu quả của nó nguyên vẹn do tất cả hai hoạt chất hầu hết không bị phân hủy theo thời gian.

Ví dụ thực nghiệm 2: thử nghiệm độ ổn định lâu dài

Các viên nén được bọc được bào chế trong Ví dụ 1 được đặt ở thân HDPE/nắp chai LDPE, và được bảo quản trong điều kiện thứ nhất 25°C/60% RH trong khoảng thời gian 12 tháng. Song song với điều này, được bảo quản độc lập trong điều kiện thứ hai 40°C/70% RH trong khoảng thời gian 6 tháng. Sau đó, lượng các tạp chất được đo bằng phương pháp giống phương pháp trong Ví dụ thực nghiệm 1. Các kết quả của chúng được thể hiện trong các bảng từ 6 đến 8 dưới đây.

Bảng 6

	Điều kiện	Tạp chất đã biết điển hình có nguồn gốc từ candesartan: desetyl candesartan ※ Tiêu chí chấp nhận: không lớn hơn 2,0%	Tổng các tạp chất có nguồn gốc từ candesartan (bao gồm cả tạp chất đã biết và chưa biết) ※ Tiêu chí chấp nhận: không lớn hơn 4,7%
Ví dụ 1	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,20	0,55

Sau khi được bảo quản ở 25°C/60% RH trong khoảng thời gian 12 tháng	0,38	0,80
Sau khi được bảo quản ở 40°C/70% RH trong khoảng thời gian 6 tháng	0,70	1,69

Bảng 7

	Điều kiện	Tạp chất đã biết điển hình có nguồn gốc từ amlodipin: tạp chất amlodipin A (USP) ※ Tiêu chí chấp nhận: không lớn hơn 0,5%	Tổng tạp chất có nguồn gốc từ amlodipin (bao gồm cả tạp chất đã biết và chưa biết) ※ Tiêu chí chấp nhận: không lớn hơn 0,7%
Ví dụ 1	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,09	0,15
	Sau khi được bảo quản ở 25°C/60% RH trong khoảng thời gian 12 tháng	0,08	0,24
	Sau khi được bảo quản ở 40°C/70% RH trong khoảng thời gian 6 tháng	0,21	0,40

Bảng 8

	Điều kiện	Các tạp chất chưa biết có nguồn gốc từ chế phẩm tổng hợp của candesartan và amlodipin ※ Tiêu chí chấp nhận: không lớn hơn 0,2%
Ví dụ 1	Ở lúc bắt đầu thử nghiệm	0,03

Sau khi được bảo quản ở 25°C/60% RH trong khoảng thời gian 12 tháng	0,05
Sau khi được bảo quản ở 40°C/70% RH trong khoảng thời gian 6 tháng	0,10

Như được thể hiện trong các bảng từ 6 đến 8, viên nén theo sáng chế thể hiện lượng tạp chất ít hơn nhiều so với tiêu chí chấp nhận khi được bảo quản ở 25°C/60% RH trong khoảng thời gian 12 tháng, và ngoài ra khi được bảo quản ở 40°C/70% RH trong khoảng thời gian 6 tháng.

Do đó, chất làm tan cụ thể được sử dụng trong viên nén của sáng chế, macrogol-15-hydroxystearat ức chế sự phân hủy của hai hoạt chất được bao gồm trong chế phẩm tổng hợp, làm giảm thiểu sự tạo ra các tạp chất, và cải thiện đáng kể độ ổn định bảo quản mặc dù viên nén được bảo quản trong thời gian dài.

Ví dụ thực nghiệm 3: Thử nghiệm hòa tan

Các viên nén được bọc được bào chế trong ví dụ từ 1 đến 6 và Ví dụ so sánh từ 1 đến 5 được đánh giá bằng thử nghiệm hòa tan theo phương pháp cánh khuấy trong Dược điển Hàn Quốc ở $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ và 75 rpm sử dụng dung dịch đệm phosphats chứa 0,35% Polysorbat 20 (pH 6,5) 900mL.

10mL môi trường hòa tan được lấy, và sau đó được lọc qua bộ lọc màng để tạo ra dung dịch thử nghiệm. Sáu viên nén của ví dụ và Ví dụ so sánh được thử nghiệm lần lượt, và Bảng 9 dưới đây thể hiện trị số trung bình, trị số nhỏ nhất và trị số lớn nhất

của tỷ lệ hòa tan (%).

- Điều kiện hoạt động

- Bộ phát hiện: Quang kế hấp thụ tia cực tím (UV) (bước sóng đo được: 238 nm)
- Cột: Đối xứng nước C18 ($3,9 \times 150\text{mm}$, $5\mu\text{m}$)
- Nhiệt độ cột: 30°C
- Dung dịch đệm Phosphat (pH 6,5): 17,3mL của dung dịch natri hydro phosphat 0,5 mol/L và nước được bổ sung vào 24mL của dung dịch natri dihydro phosphat 1 mol/L để tạo ra 1000mL tổng thể tích. Đã được điều chỉnh ở độ pH 6,45 ~ 6,55 bằng cách bổ sung natri hydroxit hoặc axit phosphoric.
- Pha động: Dinatri hydrogen phosphat khan 1,42g được hòa tan trong nước 1000mL, và sau đó được điều chỉnh ở độ pH 6,0 bằng cách bổ sung axit phosphoric loãng. Sau đó, natri 1-octansulfonat 4,32g được bổ sung. 500mL dung dịch hỗn hợp của axetonitril và metanol (900:100) được bổ sung vào 500mL của dung dịch thu được, và sau đó được lọc.
- Chất pha loãng: dung dịch hỗn hợp của metanol, axetonitril và nước (5:55:40)
- Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút
- Thời gian đo các vùng đỉnh: 10 phút

Bảng 9

	Tỷ lệ hòa tan của candesartan sau 15 phút (%)		
	Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Ví dụ 1	78,4	76,2	80,8
Ví dụ 2	80,1	76,5	83,1
Ví dụ 3	81,0	77,1	82,1
Ví dụ 4	80,8	78,2	82,9
Ví dụ 5	75,0	72,7	78,6
Ví dụ 6	79,1	75,4	81,2
Ví dụ so sánh 1	68,4	67,1	69,2
Ví dụ so sánh 2	58,0	55,2	59,8
Ví dụ so sánh 3	60,8	55,6	65,0
Ví dụ so sánh 4	56,0	49,1	66,2
Ví dụ so sánh 5	35,2	30,7	37,7

Như được thể hiện trong bảng 9, tỷ lệ hòa tan của hoạt chất candesartan được tăng lên đáng kể khi macrogol-15-hydroxystearat được sử dụng làm chất làm tan so với khi các loại chất làm tan khác được sử dụng ở lượng giống nhau hoặc khi không sử dụng chất làm tan bất kỳ.

Có nghĩa là mặc dù độ hòa tan trong nước và độ sinh khả dụng của hoạt chất candesartan thấp, thì tính chất của nó được hòa tan từ viên nén theo đường GI được cải thiện ở viên nén theo sáng chế. Theo đó, viên nén làm cho mức độ được chất trong máu được duy trì ở mức độ không đổi, và hiệu quả điều trị của chúng tăng huyết áp

đạt được ở mức mong muốn.

Ví dụ thực nghiệm 4

Tác động của (các) rượu đường trong viên nén được đánh giá bằng cách đánh giá tỷ lệ hòa tan, độ rắn, khả năng ép viên, và năng suất của viên nén.

Các viên nén của Ví dụ so sánh từ 6 đến 11 được bào chế bằng phương pháp giống như phương pháp trong ví dụ từ 1 đến 6, ngoại trừ mannitol được chứa như rượu đường. Để làm giảm thiểu sai số thực nghiệm bằng cách làm bằng nhau cả hai tổng trọng lượng của Ví dụ so sánh từ 6 đến 11 và của ví dụ tương ứng từ 1 đến 6, lượng xenluloza vi tinh thể hoặc xenluloza vi tinh thể + xenluloza vi tinh thể được silic hóa được làm giảm bởi lượng mannitol được bổ sung tiếp vào trong Ví dụ so sánh từ 6 đến 11.

Bảng 10 dưới đây thể hiện hợp phần và trọng lượng của các viên nén được bào chế trong Ví dụ so sánh từ 6 đến 11. Trong bảng 10, “Ví dụ so sánh” viết tắt cho “Ví dụ so sánh”. Sản phẩm được bào chế trong Ví dụ so sánh 6, 7, 8, 9 và 11 lần lượt là viên nén hai lớp, trong khi sản phẩm được bào chế trong Ví dụ so sánh 10 là viên nén một lớp. Trong bảng 10, “phần trộn ngoài hạt” chỉ ra phần được tạo ra ở bên ngoài của hạt bằng cách trộn các nguyên liệu bổ sung sau khi tạo hạt.

Bảng 10

Hợp phần	Trọng lượng (g)					
	Ví dụ	Ví dụ so	Ví dụ so	Ví dụ so	Ví dụ so	Ví dụ so
	so sánh	sánh 7	sánh 8	sánh 9	sánh 10	sánh 11

	6					
Phần hạt trong lớp thứ nhất của viên nén hai lớp						
candesartan cilexetil	16,00	16,00	8,00	8,00	-	16,00
xenluloza vi tinh thể	13,00	13,00	6,50	6,50	-	13,00
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	10,00	10,00	5,00	5,00	-	10,00
hydroxypropylxenluloza	6,00	6,00	3,00	3,00	-	6,00
macrogol-15-hydroxystearat	3,00	3,00	1,50	1,50	-	3,00
xenluloza vi tinh thể được silic hóa	-	-	-	-	-	16,00
mannitol	52,00	52,00	26,00	26,00	-	115,00
Phần trộn ngoài hạt trong lớp thứ nhất của viên nén hai lớp						
xenluloza vi tinh thể được silic hóa	16,00	16,00	8,00	8,00	-	-
magiê stearat	1,00	1,00	0,50	0,50	-	1,00
mannitol	63,00	63,00	31,50	31,50	-	-
Phần hạt trong lớp thứ hai của viên nén hai lớp						
amlodipin besylat	13,87	6,935	6,935	3,468	-	13,87
xenluloza vi tinh thể	14,00	7,00	7,00	8,00	-	27,00

tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	10,00	5,00	5,00	5,00	-	25,00
hydroxypropylxenluloza	5,00	2,50	2,50	2,50	-	5,00
mannitol	57,13	28,565	28,565	31,032	-	108,13
Phần trộn ngoài hạt trong lớp thứ hai của viên nén hai lớp						
xenluloza vi tinh thể	13,00	6,50	6,50	6,50	-	-
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	15,00	7,50	7,50	7,50	-	-
magiê stearat	1,00	0,50	0,50	0,50	-	1,00
mannitol	51,00	25,50	25,50	25,50	-	-
Phần hạt thứ nhất trong viên nén một lớp						
candesartan cilexetil	-	-	-	-	16,00	-
xenluloza vi tinh thể	-	-	-	-	13,00	-
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	-	-	-	-	10,00	-
hydroxypropylxenluloza	-	-	-	-	6,00	-
macrogol-15-hydroxystearat	-	-	-	-	3,00	-
mannitol	-	-	-	-	52,00	-
Phần hạt thứ hai trong viên nén một lớp						
amlodipin besylat	-	-	-	-	13,87	-
xenluloza vi tinh thể	-	-	-	-	14,00	-

tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	-	-	-	-	10,00	-
hydroxypropylxenluloza	-	-	-	-	5,00	-
mannitol	-	-	-	-	57,13	-
Phân trộn ngoài hạt trong viên nén một lớp						
xenluloza vi tinh thể	-	-	-	-	13,00	-
xenluloza vi tinh thể được silic hóa	-	-	-	-	16,00	-
tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ	-	-	-	-	15,00	-
magiê stearat	-	-	-	-	2,00	-
mannitol	-	-	-	-	114,00	-
Phân bọc						
OPADRY	10,00	7,50	5,00	5,00	10,00	10,00
Tổng trọng lượng						
	370,0	277,5	185,0	185,0	370,0	370,0

Tỷ lệ hòa tan của hoạt chất candesartan được xác định như trong Ví dụ thực nghiệm 3 trên các viên nén được bọc được bào chế trong ví dụ từ 1 đến 6 và Ví dụ so sánh từ 6 đến 11. Sáu viên nén của ví dụ và Ví dụ so sánh được thử nghiệm lần lượt, và Bảng 11 dưới đây thể hiện trị số trung bình, trị số nhỏ nhất và trị số lớn nhất của tỷ lệ hòa tan (%).

Bảng 11

Tỷ lệ hòa tan của candesartan sau thời gian 15 phút (%)							
	Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất		Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Ví dụ 1	78,4	76,2	80,8	Ví dụ so sánh 6	59,7	55,0	63,9
Ví dụ 2	80,1	76,5	83,1	Ví dụ so sánh 7	52,6	48,7	54,6
Ví dụ 3	81,0	77,1	82,1	Ví dụ so sánh 8	60,8	55,8	65,4
Ví dụ 4	80,8	78,2	82,9	Ví dụ so sánh 9	51,0	47,7	53,3
Ví dụ 5	75,0	72,7	78,6	Ví dụ so sánh 10	50,7	48,6	53,0
Ví dụ 6	79,1	75,4	81,2	Ví dụ so sánh 11	50,6	47,9	53,1

Như được thể hiện trong bảng 11, tỷ lệ hòa tan của hoạt chất candesartan trong viên nén bao gồm rượu đường như mannitol (Ví dụ so sánh từ 6 đến 11) là khoảng 20 ~ 30% thấp hơn trong viên nén không bao gồm rượu đường bất kỳ (ví dụ từ 1 đến 6).

Tiếp theo, độ rắn được đo trên các viên nén được bọc được bào chế trong ví dụ từ 1 đến 6 và Ví dụ so sánh từ 6 đến 11 lần lượt, và các kết quả được thể hiện trong

bảng 12.

Bảng 12

Độ rắn			
Ví dụ 1	18 ~ 19 kp	Ví dụ so sánh 6	12 ~ 13 kp
Ví dụ 2	16 ~ 17 kp	Ví dụ so sánh 7	9 ~ 10 kp
Ví dụ 3	15 ~ 16 kp	Ví dụ so sánh 8	10 ~ 11 kp
Ví dụ 4	16 ~ 17 kp	Ví dụ so sánh 9	9 ~ 10 kp
Ví dụ 5	15 ~ 16 kp	Ví dụ so sánh 10	12 ~ 13 kp
Ví dụ 6	16 ~ 17 kp	Ví dụ so sánh 11	12 ~ 13 kp

Như được thể hiện trong bảng 12, độ rắn của các viên nén bao gồm rượu đường như mannitol (Ví dụ so sánh từ 6 đến 11) là khoảng 20 ~ 40% thấp hơn độ rắn của các viên nén không bao gồm rượu đường bất kỳ (ví dụ từ 1 đến 6). Nếu nó không có đủ độ rắn, khả năng dễ vụn và tiềm năng của khuyết tật lớp bọc tăng lên trong quá trình sản xuất của chúng, cụ thể trong quá trình bọc của chúng. Có nghĩa là chất lượng đồng đều của các viên nén không thể được đảm bảo, và năng suất không tốt.

Do đó, nếu rượu đường được chứa trong viên nén theo sáng chế sử dụng macrogol-15-hydroxystearat làm chất làm tan, có sự giảm về tỷ lệ hòa tan của hoạt chất candesartan hoặc candesartan cilexetil và độ rắn của viên nén, và nhờ đó có bất lợi về khả năng ép viên và năng suất. Theo đó, ưu tiên là rượu đường bất kỳ không

được chứa trong viên nén của sáng chế.

Ví dụ thực nghiệm 5: nghiên cứu độ an toàn

Nghiên cứu được tiến hành để đánh giá độ an toàn ở người đối với chế phẩm tổng hợp của sáng chế.

Chế phẩm tổng hợp của sáng chế được bào chế bao gồm candesartan cilexetil 16mg và amlodipin 10 mg và bao gồm macrogol-15-hydroxystearat làm chất làm tan. Một liều lượng viên nén thu được được dùng qua đường miệng cho 46 nam giới trưởng thành khỏe mạnh ở độ tuổi 19 ~ 45.

Do đó, đã được quan sát rằng các tác dụng tiêu cực như sự chóng mặt đã xảy ra ở một số đối tượng, nhưng không có phản ứng được bất lợi nghiêm trọng nào mà đáng kể về mặt lâm sàng. Có nghĩa là chế phẩm tổng hợp theo sáng chế là an toàn cho con người.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén bao gồm candesartan hoặc candesartan cilexetil làm hoạt chất thứ nhất và amlodipin hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất thứ hai, khác biệt ở chỗ nó chứa macrogol-15-hydroxystearat làm chất làm tan.
2. Viên nén theo điểm 1, trong đó hoạt chất thứ nhất là candesartan cilexetil.
3. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén không bao gồm rượu đường bất kỳ.
4. Viên nén theo điểm 1, trong đó tỷ lệ trọng lượng của candesartan hoặc candesartan cilexetil so với macrogol-15-hydroxystearat là 1:0,03 ~ 1:2,
5. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén này là viên nén một lớp, viên nén nhiều lớp hoặc viên nén có nhân.
6. Viên nén theo điểm 5, trong đó viên nén nhiều lớp là viên nén hai lớp.
7. Viên nén theo điểm 6, trong đó viên nén hai lớp gồm có lớp thứ nhất và lớp thứ hai, lớp thứ nhất bao gồm candesartan hoặc candesartan cilexetil và macrogol-15-hydroxystearat, và lớp thứ hai bao gồm amlodipin hoặc muối được dụng của nó.
8. Viên nén theo điểm 1, trong đó thời gian bảo quản của viên nén là từ 6 tuần đến 3 năm.