



(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)



1-0035849

(51)⁷ A61K 9/20; A61K 31/4422; A61P 9/12; (13) B
A61K 47/26; A61K 31/4184; A61K
47/14

(21) 1-2019-01352

(22) 21/08/2017

(86) PCT/KR2017/009098 21/08/2017

(87) WO 2018/062685 05/04/2018

(30) 10-2016-0126879 30/09/2016 KR

(45) 25/05/2023 422

(43) 25/06/2019 375A

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

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

(72) JEONG, Dae Young (KR); CHO, Min Kwan (KR); PARK, Shin Jung (KR).

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

(54) DƯỢC PHẨM KẾT HỢP MỘT LỚP CHỨA CANDESARTAN VÀ AMLODIPIN

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp một lớp chứa (i) candesartan, candesartan cilexetil hoặc muối dược dụng của nó, (ii) amlodipin hoặc muối dược dụng của nó, (iii) trietyl xitrat dưới dạng chất ổn định và (iv) manitol dưới dạng chất độn. Dược phẩm kết hợp theo sáng chế cải thiện độ ổn định của candesartan trong quá trình sản xuất và lưu trữ, có tỷ lệ hòa tan tốt, và có thể dễ dàng bào chế dưới dạng viên nén.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm kết hợp một lớp chứa candesartan và amlodipin, và cụ thể hơn là đề cập đến được phẩm kết hợp một lớp chứa candesartan và amlodipin có đặc tính được lý tốt, và khắc phục được vấn đề khó khăn trong phát triển được phẩm kết hợp candesartan và amlodipin thành một lớp duy nhất do các đặc tính đặc biệt của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đối với chứng tăng huyết áp, việc ngăn ngừa các biến chứng tim mạch như đột quy, bệnh động mạch vành như nhồi máu cơ tim và suy tim bằng cách duy trì huyết áp ở mức bình thường quan trọng hơn việc điều trị chứng cao huyết áp. Vì vậy, việc kiểm soát được huyết áp là rất quan trọng.

Việc điều trị để ngăn ngừa và điều trị chứng tăng huyết áp sử dụng kết hợp nhiều loại thuốc với các cơ chế tác động khác nhau cho thấy hiệu quả tốt hơn so với sử dụng một loại thuốc đơn lẻ. Ngoài ra, cách sử dụng kết hợp các loại thuốc làm giảm liều dùng của mỗi loại thuốc, từ đó làm giảm tác dụng phụ do điều trị bằng thuốc trong thời gian dài. Do đó, các loại thuốc kết hợp có khả năng tạo ra hiệu quả cộng hợp trong ngăn ngừa suy tim cũng như kiểm soát huyết áp đã được phát triển.

Đặc biệt, các loại thuốc ức chế thụ thể angiotensin II và thuốc chặn kênh canxi được sử dụng lâm sàng và rộng rãi trong phòng và điều trị chứng cao huyết áp. Có thể kể đến được phẩm kết hợp giữa amlodipin besylat và canxi atorvastatin (sáng chế Mỹ số 6 455 574), được phẩm kết hợp giữa amlodipin besylat và valsartan (sáng chế Mỹ số 6 395 728), được phẩm kết hợp giữa amlodipin besylat và benazepril hydroclorua (sáng chế Mỹ số 6 162 802), được phẩm kết hợp giữa amlodipin besylat và simvastatin (sáng chế Hàn Quốc số 742432), được phẩm kết hợp giữa amlodipin và telmisartan (sáng chế Hàn Quốc số 2007-7012726), và được

phẩm kết hợp giữa amlodipin besylat và muối canxi losartan (sáng chế Hàn Quốc số 2008-0052852).

Vì vậy, tác giả sáng chế đã nghiên cứu để phát triển được phẩm kết hợp có chứa thuốc ức chế thụ thể angiotensin II - candesartan và thuốc chẹn kênh canxi - amlodipin.

Hơn nữa, candesartan là một trong những loại thuốc ức chế thụ thể angiotensin II có hiệu quả tốt trong điều trị các bệnh tim mạch như tăng huyết áp, bệnh tim, chứng co giật, đột quỵ và viêm thận. Tuy nhiên, do candesartan có độ hấp thụ thấp qua đường uống nên candesartan cilexetil là tiền thuốc được nghiên cứu phát triển. Trong ống dạ dày ruột, candesartan cilexetil thủy phân nhanh chóng và hoàn toàn thành candesartan dưới dạng hoạt chất sau khi cilexetil được giải phóng.

Trong thực tế, candesartan cilexetil có dạng bột màu trắng hoặc xám tro và không tan trong nước và metanol. Ngoài ra, độ ổn định của nó bị giảm nhanh chóng dưới áp suất nén và nhiệt trong quá trình sản xuất viên nén. Do đó, rất nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm cải thiện độ ổn định và tính sinh khả dụng của candesartan cilexetil dựa trên những sự thay đổi vật lý do quá trình sản xuất viên nén tạo ra.

Cụ thể như, sáng chế Hàn Quốc số 256633 đề xuất phương pháp điều chế candesartan cilexetil có độ ổn định cao bằng cách trộn nó với các chất béo và dầu béo được chọn từ nhóm bao gồm hydrocacbon với điểm nóng chảy thấp, axit béo cao phân tử, rượu cao phân tử, este của axit béo và nhóm rượu đa phân tử, ete cao phân tử của rượu đa phân tử, và polyme hoặc đồng trùng hợp của alkylen oxit. Tuy nhiên, khi trộn lẫn candesartan cilexetil với các chất béo và dầu béo này, rất khó để kiểm soát cấu hình giải phóng của candesartan cilexetil không tan trong nước do các chất béo và dầu béo. Do đó, làm gia tăng sự sai lệch trong điều trị giữa các đối tượng.

Đơn sáng chế Mỹ số 2012/516 539 đề xuất phương pháp sử dụng trietyl xitrat làm chất ổn định để cải thiện độ ổn định của candesartan cilexetil. Khi bổ

sung 1% khối lượng trietyl xitrat và để ở 50°C trong 4 tuần, thì hàm lượng tạp chất của candesartan cilexetil ở mức rất thấp, là 0,48%.

Đơn sáng chế Mỹ số 2012/035 283 cũng đề xuất phương pháp sử dụng trietyl xitrat làm chất ổn định để cải thiện độ ổn định của candesartan cilexetil. Khi bổ sung 2,1% khối lượng trietyl xitrat và để ở 50°C trong 2 tuần, thì hàm lượng tạp chất của candesartan cilexetil ở mức rất thấp, là 0,1%.

Ngoài ra, sáng chế của Hàn Quốc số 256 633 đề xuất phương pháp sử dụng polyetylen glycol 6000 với lượng bổ sung vào là 0,46% khối lượng và để ở 50°C trong 4 tuần, thì hàm lượng tạp chất của candesartan cilexetil ở mức là 0,9%, như trình bày trong Ví dụ 1.

Do đó, chất ổn định trietyl xitrat cho hiệu quả tốt hơn so với polyetylen glycol dù được sử dụng với lượng nhỏ hơn so với polyetylen glycol. Ngoài ra, đã ghi nhận được trường hợp polyetylen glycol gây ra quá mẫn tức thời hoặc quá mẫn muộn (Sapna Shah MD và cộng sự, “Sự quá mẫn đối với polyetylen glycol”, Tạp chí Dược học lâm sàng). Hơn nữa, polyetylen glycol cũng có thể gây ra sự thay đổi các đặc tính dược động học do hiện tượng thanh thải máu tăng tốc và polyetylen glycol cũng không phải là loại polyme phân hủy sinh học (U.S. Schuber và cộng sự, polyetylen glycol trong phân phối thuốc, Tạp chí Angewandte chemie). Vì vậy, các tác giả sáng chế đã nghiên cứu phương pháp sử dụng trietyl xitrat làm chất ổn định thay thế cho polyetylen glycol để cải thiện độ ổn định của candesartan cilexetil.

Tuy nhiên, do trietyl xitrat có dạng lỏng nên để sử dụng chất này làm chất ổn định cho candesartan thì cần sử dụng thêm chất độn. Hơn nữa, vì candesartan không tan trong nước nên lactoza là chất độn có khả năng tan trong nước được sử dụng phổ biến. Sáng chế Mỹ số 2012/516,539 và 2012/305,283 cũng bộc lộ trietyl xitrat và lactoza được bổ sung cùng nhau.

Tuy nhiên, không thể bổ sung lactoza vào khi bào chế được phẩm kết hợp candesartan và amlodipin trong một lớp, vì lactoza phản ứng với amlodipin và tạo ra sản phẩm phân hủy của amlodipin, do đó, không thể sử dụng lactoza trong trường hợp bào chế được phẩm kết hợp một lớp gồm candesartan và amlodipin. Tuy nhiên,

nếu bào chế lớp kép để tách riêng candesartan và amlodipin để giải quyết nhược điểm trên thì thể tích của viên nén sẽ trở nên lớn hơn và cần thực hiện nhiều quá trình sản xuất khác nhau.

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu và hoàn thiện được phẩm kết hợp một lớp chứa candesartan và amlodipin có các đặc tính dược lý tốt về hình dạng và độ cứng. Hơn nữa, các thành phần hoạt tính không bị phân hủy trong quá trình sản xuất và lưu trữ. Ngoài ra, được phẩm kết hợp một lớp có tỷ lệ hòa tan tốt và quy trình sản xuất đơn giản.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để khắc phục hạn chế nêu trên, các tác giả sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp một lớp chứa (i) candesartan, candesartan cilexetil hoặc muối dược dụng của nó, (ii) amlodipin hoặc muối dược dụng của nó, trietyl xitrat làm chất ổn định và manitol làm chất độn.

Cụ thể, sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp một lớp được đặc trưng bởi, được phẩm chứa:

- (i) candesartan, candesartan cilexetil, hoặc muối dược dụng của nó,
- (ii) amlodipin hoặc muối dược dụng của nó,
- (iii) chất ổn định trietyl xitrat, và
- (iv) chất độn manitol.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tên hóa học của “candesartan” được sử dụng trong sáng chế là axit 2-ethoxy-1-[[2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]metyl]-1H-benzimidazol-7-carboxylic.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “candesartan cilexetil” là tiền thuốc của candesartan, và tên hóa học của nó là (xyclohexyloxycacbonxyloxy)etyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]metyl]benzimidazol-7-cacboxylat.

Thuật ngữ “muối được dụng” được sử dụng trong sáng chế nhằm nói đến muối được tạo thành với axit hữu cơ và axit vô cơ, hoặc bazơ bất kỳ mà không gây kích thích đáng kể khi được sử dụng cho người và không làm ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học và các đặc tính vật lý của hợp chất. Muối được dụng có thể là muối axit được tạo bởi các axit có chứa anion được dụng và tạo ra muối axit không độc. Axit có thể là axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromhydric, và axit iodhydric; các axit cacboxylic hữu cơ như axit tartaric, axit formic, axit xitric, axit axetic, axit triclo axetic, axit trifloaxetic, axit succinic, axit gluconic, axit benzoic, axit lactic, axit fumaric, axit maleic, và axit salixylic; và axit sunfonic như axit metan sunfonic, axit etan sunfonic, axit benzensulfonic, và axit p-toluen sunfonic.

Ngoài ra, muối được dụng bao gồm muối của kim loại hoặc muối của kim loại kiềm thổ như liti, natri, kali, canxi, magie; muối của axit amin như lysin, arginin, guanidin; và muối hữu cơ như dixyclohexylamin, N-metyl-D-glucamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, dietanolamin, cholin và trimetylamin.

Thuật ngữ “amlodipin” được sử dụng trong sáng chế là chất chặn kênh canxi, có tên hóa học là 3-etyl-5-metyl-2-(2-aminoethoxy-metyl)-4-(2-clorophenyl)-6-metyl-1,4-dihydro-3,5-pyridin dicacboxylat.

Tốt hơn là, amlodipin được sử dụng là dạng muối bổ sung axit không độc có chứa anion được dụng, ví dụ như dạng hydroclorua, hydrobromua, sulfat, phosphat, axetat, maleat, fumarat, lactat, tartrat, xitrat, gluconat, besylat. Tốt nhất là, amlodipin besylat được sử dụng, do nó tốt hơn so với dạng hydroclorua, axetat, mesylat về độ hòa tan, độ ổn định và tính không hút ẩm.

Candesartan, candesartan cilexetil, hoặc muối được dụng của nó có thể chiếm 0,1-30% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm kết hợp, và tốt hơn

là 0,5-20% khối lượng, và tốt nhất là 1-10% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm kết hợp.

Ngoài ra, amlodipin hoặc muối dược dụng của nó có thể chiếm 0,1-30% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm kết hợp, và tốt hơn là 0,5-20% khối lượng, và tốt nhất là 1-10% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm kết hợp.

Trietyl xitrat được sử dụng làm chất ổn định có thể chiếm 0,1-20% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm kết hợp, và tốt hơn là 0,1-10% khối lượng, và tốt nhất là 0,1-5% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm kết hợp.

Manitol được sử dụng làm chất độn có thể chiếm ít nhất 30% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm kết hợp, và tốt hơn là 40-80% khối lượng, và tốt nhất là 50-70% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm kết hợp.

Tỷ lệ khối lượng giữa trietyl xitrat và manitol là 1 : 30-90, tốt hơn là 1 : 40-80, và tốt nhất là 1 : 50-70.

Dược phẩm kết hợp một lớp theo sáng chế chứa:

- (i) candesartan cilexetil chiếm 0,1-30% khối lượng,
- (ii) amlodipin besylat chiếm 0,1-30% khối lượng,
- (iii) trietyl xitrat chiếm 0,1-20% khối lượng, và
- (iv) manitol chiếm ít nhất 30% khối lượng.

Ngoài ra, dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể có chứa thêm chất kết dính, tá dược hoặc chất làm trơn.

Chất kết dính là chất phụ gia được sử dụng để duy trì hình dạng cho dược phẩm, và có thể là một hoặc các chất được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn, các chất đồng trùng hợp ghép polyvinyl rượu-polyetylen glycol, polyvinyl

pyrrolidon vinyl axetat, etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, cacboxymetyl xenluloza, metyl xenluloza, polyvinyl rượu, polyvinyl pyrrolidon, axit polyacrylic, gelatin, propylen glycol, natri alginat và hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, tá dược là chất phụ gia được sử dụng nhằm tăng độ hòa tan hoặc tăng khối lượng, và tốt hơn là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm các loại đường, lactoza, xenluloza và tinh bột. Tốt nhất là được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, xenluloza-lactoza vi tinh thể, metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, muối cacboxymetyl xenluloza (ví dụ như canxi cacboxymetyl xenluloza, natri cacboxymetyl xenluloza), xenluloza được thể và không được thể khác, tinh bột ngô, tinh bột hồ hóa, lactoza, lactoza khan, đường gốc rượu (ví dụ manitol, sorbitol), sucroza, xylitol, polyme và chất đồng trùng hợp của acrylat, dextrat dextrin, dextroza, maltodextrin, pectin, gelatin, dung môi vô cơ (ví dụ canxi cacbonat, dicanxi phosphat dihydrat, tricanxi phosphat, canxi sulfat, magie cacbonat, magie oxit, natri clorua) và các tá dược khác hiện có trên thị trường.

Ngoài ra, chất làm trơn là chất phụ gia được sử dụng để tạo thuận lợi cho quá trình nén thành các hạt, và có thể là, nhưng không giới hạn, một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, natri stearyl fumarat và glyxeryl behenat.

Ngoài ra, các chất phụ gia khác như chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất tạo màu (ví dụ như bột màu oxit sắt đỏ), chất tạo hương, chất điều vị hoặc bất kỳ chất phụ gia nào được sử dụng trong cùng lĩnh vực kỹ thuật thông thường có thể được đưa vào dược phẩm.

Dược phẩm kết hợp theo sáng chế có chứa candesartan và amlodipin là thành phần hoạt tính có thể được sử dụng tốt trong ngăn ngừa và điều trị các bệnh tim mạch. Ngoài ra, dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể bao gồm thêm hàm lượng có hiệu quả trị liệu các loại thuốc như thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn thụ thể beta,

thuốc chẹn anpha, thuốc chẹn anpha-beta, thuốc ức chế hệ thần kinh giao cảm, thuốc ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc chẹn thụ thể angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid để điều trị hiệu quả hơn chứng tăng huyết áp hoặc các bệnh tim mạch liên quan.

Khi được phẩm theo sáng chế là dạng viên nén, được phẩm có thể được bào chế bằng cách tạo hạt ướt hoặc tạo hạt khô hoặc nén trực tiếp. Tốt hơn là được phẩm có thể được bào chế bằng cách tạo hạt khô hoặc tạo hạt ướt, và tốt nhất là bằng cách tạo hạt ướt.

Dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các bệnh tim mạch như tăng huyết áp, bệnh tim, đột quỵ, chứng co giật và viêm thận. Phương pháp sử dụng dược phẩm không bị giới hạn, và dược phẩm có thể được sử dụng với các phương pháp và liệu trình thích hợp tùy thuộc vào tuổi tác, giới tính và triệu chứng của từng bệnh nhân. Tốt hơn là dược phẩm được sử dụng bằng đường uống.

Sáng chế là đề xuất dược phẩm kết hợp một lớp chứa (i) candesartan, candesartan cilexetil hoặc muối được dụng của nó, (ii) amlodipin hoặc muối được dụng của nó, (iii) trietyl xitrat làm chất ổn định và (iv) manitol làm chất độn. Dược phẩm kết hợp theo sáng chế có khả năng làm tăng cường độ ổn định của các thành phần hoạt tính trong quá trình sản xuất và lưu trữ, có tỷ lệ hòa tan tốt và quá trình sản xuất đơn giản.

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết thông qua các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ chỉ nhằm mục đích làm rõ sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Dược phẩm kết hợp candesartan và amlodipin

1) Chuẩn bị dung dịch kết dính

Cho trietyl xitrat và hydroxypropyl xenluloza vào nước và khuấy đều để chúng tan hoàn toàn trong nước, tạo thành dung dịch kết dính.

2) Trộn hỗn hợp

Thành phần hoạt tính candesartan cilexetil và amlodipin besylat, manitol và xenluloza vi tinh thể được cho vào và trộn lẫn với nhau thành hỗn hợp.

3) Tạo hạt và khuấy trộn

Hỗn hợp 2) được tạo hạt với dung dịch kết dính 1) và các hạt được định cỡ bằng cách sử dụng Comil.

4) Sấy khô và nghiền nhỏ

Các hạt 3) được đưa vào và sấy khô trong máy sấy tạo hạt tầng sôi. Sau đó, chúng được nghiền nhỏ bằng Comil.

5) Trộn thành phẩm

Hỗn hợp đã nghiền nhỏ 4) và manitol được cho vào và trộn với nhau thành hỗn hợp. Sau đó, magie stearat và natri stearyl fumarat được cho vào sau khi được sàng và nghiền nhỏ.

6) Tạo viên nén

Hỗn hợp thành phẩm 5) được nén thành viên nén có khối lượng tổng là 130 mg bằng máy ép viên nén tự động (XP1, Korsch, Đức).

Bảng 1

Chức năng	Thành phần	Hàm lượng (mg)	% (w/w)
Thành phần hoạt tính	Candesartan cilexetil	8,00	6,15
Thành phần hoạt tính	Amlodipin besylat	6,94	5,34
Tá dược	Manitol	84,16	64,74
Tá dược	Xenluloza vi tinh thể	15,00	11,54
Tá dược	Copovidon	6,00	4,62
Chất kết dính	Hydroxypropyl xenluloza	6,00	4,62

Chất ổn định	Trietyl xitrat	1,30	1,00
Chất làm trơn	Magie stearat	1,30	1,00
Chất làm trơn	Natri stearyl fumarat	1,30	1,00
Tổng khối lượng		130,00	100

Ví dụ so sánh 1

Với thành phần và hàm lượng được trình bày trên Bảng 2 dưới đây, được phẩm kết hợp của candesartan và amlodipin được bào chế theo cùng phương pháp như Ví dụ 1. Trong Ví dụ so sánh 1, sorbitol được sử dụng làm tá dược thay cho manitol.

Bảng 2

Chức năng	Thành phần	Hàm lượng (mg)
Thành phần hoạt tính	Candesartan cilexetil	8,00
Thành phần hoạt tính	Amlodipin besylat	6,94
Tá dược	Sorbitol	84,16
Tá dược	Xenluloza vi tinh thể	15,00
Tá dược	Copovidon	6,00
Chất kết dính	Hydroxypropyl xenluloza	6,00
Chất ổn định	Trietyl xitrat	1,30
Chất làm trơn	Magie stearat	1,30
Chất làm trơn	Natri stearyl fumarat	1,30
Tổng khối lượng		130,00

Ví dụ so sánh 2

Với thành phần và hàm lượng được trình bày trên bảng 3 dưới đây, được phẩm kết hợp của candesartan và amlodipin được bào chế theo cùng phương pháp

như Ví dụ 1. Trong Ví dụ so sánh 2, isomalt được sử dụng làm tá dược thay cho manitol.

Bảng 3

Chức năng	Thành phần	Hàm lượng (mg)
Thành phần hoạt tính	Candesartan cilexetil	8,00
Thành phần hoạt tính	Amlodipin besylat	6,94
Tá dược	Isomalt	84,16
Tá dược	Xenluloza vi tinh thể	15,00
Tá dược	Copovidon	6,00
Chất kết dính	Hydroxypropyl xenluloza	6,00
Chất ổn định	Trietyl xitrat	1,30
Chất làm trơn	Magie stearat	1,30
Chất làm trơn	Natri stearyl fumarat	1,30
Tổng khối lượng		130,00

Ví dụ so sánh 3

Với thành phần và hàm lượng được trình bày trên bảng 4 dưới đây, dược phẩm kết hợp của candesartan và amlodipin được bào chế theo cùng phương pháp như Ví dụ 1. Trong Ví dụ so sánh 3, đường trắng được sử dụng làm tá dược thay cho manitol.

Bảng 4

Chức năng	Thành phần	Hàm lượng (mg)
Thành phần hoạt tính	Candesartan cilexetil	8,00
Thành phần hoạt tính	Amlodipin besylat	6,94
Tá dược	Đường trắng	84,16

Tá dược	Xenluloza vi tinh thể	15,00
Tá dược	Copovidon	6,00
Chất kết dính	Hydroxypropyl xenluloza	6,00
Chất ổn định	Trietyl xitrat	1,30
Chất làm trơn	Magie stearat	1,30
Chất làm trơn	Natri stearyl fumarat	1,30
Tổng khối lượng		130,00

Ví dụ thử nghiệm 1

Độ cứng, độ dày của viên nén, nồng độ candesartan và amlodipin, tỷ lệ hòa tan và hàm lượng tạp chất trong viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1-3 được đo. Kết quả được trình bày trên bảng 7 dưới đây.

Phương pháp kiểm tra hàm lượng: Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)

- Máy dò: Máy quang phổ hấp thụ tia tử ngoại (bước sóng: 237 nm)
- Cột sắc ký: C18 (4,6 mm x 250 mm, 10 µm)
- Pha di động: hỗn hợp axetonitril, metanol và amoni axetat 0,1 mol/lít (300 : 420 : 280) được điều chỉnh đến pH 7,1 bằng axit axetic tinh thể
- Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút.
- Nhiệt độ cột: 35°C
- Nhiệt độ mẫu: 10°C

Thử nghiệm độ hòa tan được viết trong Dược điển Hàn Quốc, bản hiệu đính lần thứ 11, Thử nghiệm phổ biến, các thử nghiệm độ hòa tan, Phương pháp 2 (phương pháp cánh khuấy) được thực hiện cho viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1-3.

Phương pháp kiểm tra độ hòa tan

- Thiết bị kiểm tra độ hòa tan: Hanson SR8 (Hanson Research, Mỹ)
- Dung dịch hòa tan: 900 ml dung dịch Polysorbat 20 1%
- Nhiệt độ dung dịch hòa tan: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Tốc độ khuấy: 75 vòng/phút
- Thời gian khuấy: 45 phút

Phân tích độ hòa tan: Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)

- Máy dò: Máy quang phổ hấp thụ tia tử ngoại (bước sóng: 237 nm)
- Cột sắc ký: C18 (4,6 mm x 250 mm, 10 μm)
- Pha di động:

A: hỗn hợp axetonitril, metanol và amoni axetat 0,1 mol/lít (300 : 420 : 280)
được điều chỉnh đến pH 7,1 bằng axit axetic tinh thể

B: axetonitril

Gradient nồng độ:

Bảng 5

Thời gian (phút)	Pha di động A	Pha di động B
0,0	100	0
9,0	100	0
9,1	10	90
13,0	10	90
13,1	100	0
24,0	100	0

- Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút.

- Nhiệt độ cột: 40°C

- Nhiệt độ mẫu: 20°C

Phân tích tạp chất: Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)

- Máy dò: Máy quang phổ hấp thụ tia tử ngoại (bước sóng: 254 nm)

- Cột sắc ký: C18 (4,6 mm x 250 mm, 10 µm)

- Pha di động:

A: axetonitril và dung dịch đệm phosphat pH 3,0 (tỷ lệ 340 : 360)

B: axetonitril và dung dịch đệm phosphat pH 3,0 (tỷ lệ 900 : 100)

Gradient nồng độ:

Bảng 6

Thời gian (phút)	Pha di động A	Pha di động B
0,0	100	0
15	100	0
25	80	20
90	0	100
130	0	100
135	100	0
150	100	0

- Tốc độ dòng: 0,8 ml/phút.

- Nhiệt độ cột: 30°C

- Nhiệt độ mẫu: 10°C

Bảng 7

Tiêu chí phân tích		Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
Hình dạng bên ngoài		Đúng hình dạng yêu cầu	Bề mặt xù xì	Đúng hình dạng yêu cầu	Đúng hình dạng yêu cầu
Độ cứng (kp)		8,56	8,14	8,20	8,05
Độ dày (mm)		3,23	3,13	3,10	3,13
Nồng độ (%)	Candesartan	99,32	98,56	100,52	100,05
	Amlodipin	99,96	98,80	101,20	101,00
Tốc độ hòa tan (%)	Candesartan	88,1-89,3	46,2-50,7	2,9-3,3	15,2-16,9
	Amlodipin	94,6-96,0	94,8-101,5	34,8-36,0	44,1-47,2
Tạp chất tổng số (%)		0,19	0,19	0,67	0,18

Theo trình bày trên bảng 7, các thử nghiệm để xác nhận hiệu quả của đường và đường gốc rượu làm chất độn, khi viên nén được bào chế có độ cứng xấp xỉ 8 kp và thử nghiệm độ hòa tan của các viên nén nêu trên được thực hiện, và kết quả là manitol được sử dụng trong Ví dụ 1 cho thấy kết quả hòa tan tốt nhất. Ví dụ so sánh 1 sử dụng sorbitol cho tỷ lệ hòa tan candesartan thấp, và Ví dụ so sánh 2 sử dụng isomalt và Ví dụ so sánh 3 sử dụng đường trắng thể hiện tỷ lệ hòa tan cả candesartan và amlodipin thấp.

Ngoài ra, viên nén của Ví dụ so sánh 1 có bề mặt xù xì, hình dạng không thích hợp và viên nén của Ví dụ so sánh 2 có hàm lượng tạp chất cao nhất.

Ví dụ thử nghiệm 2

Viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1-3 được đặt trong điều kiện khắc nghiệt (được đóng gói trong lọ Duma®, để ở $60 \pm 2^\circ\text{C}$) trong một tuần. Sau đó, độ cứng, độ dày của viên nén, nồng độ candesartan và amlodipin, tỷ lệ hòa tan và hàm lượng tạp chất trong viên nén được đo. Các kết quả đo được trình bày trên bảng 8 dưới đây.

Bảng 8

Tiêu chí phân tích		Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
Hình dạng bên ngoài		Đúng hình dạng yêu cầu	Phồng lên	Đúng hình dạng yêu cầu	Đúng hình dạng yêu cầu
Độ cứng (kp)		11,0	5,6	9,1	7,8
Độ dày (mm)		3,25	3,64	3,13	3,17
Nồng độ (%)	Candesartan	100,02	98,24	99,63	100,35
	Amlodipin	99,53	99,67	101,01	101,17
Tạp chất tổng số (%)		0,42	0,29	0,89	0,40

Theo kết quả được trình bày trên bảng 8, các kết quả kiểm tra để xác nhận hiệu quả làm đầy của đường và đường gốc rượu cho thấy Ví dụ so sánh 1 sử dụng sorbitol cho hàm lượng tạp chất thấp nhất. Tuy nhiên, viên nén của Ví dụ so sánh 1 cũng thể hiện các đặc tính không thích hợp do độ cứng giảm và hình dạng của nó bị phồng lên. Ví dụ so sánh 2 sử dụng isomalt tạo ra tạp chất ngay từ đầu và do đó có hàm lượng tạp chất cao nhất.

Ví dụ 1 sử dụng manitol và Ví dụ so sánh 3 sử dụng đường trắng cho kết quả tương tự nhau.

Ví dụ thử nghiệm 3

Viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1-3 được đặt trong điều kiện tăng tốc (được đóng gói trong lọ Duma®, để ở $40 \pm 2^\circ\text{C}$, RH $75 \pm 5\%$) trong một tuần. Sau đó, độ cứng, độ dày của viên nén, nồng độ candesartan và amlodipin, tỷ lệ hòa tan và hàm lượng tạp chất trong viên nén được đo. Các kết quả đo được trình bày trên bảng 9 dưới đây.

Bảng 9

Tiêu chí phân tích	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
--------------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------

Hình dạng bên ngoài		Đúng hình dạng yêu cầu	Thay đổi màu sắc	Đúng hình dạng yêu cầu	Đúng hình dạng yêu cầu
Độ cứng (kp)		8,8	7,2	8,4	8,4
Độ dày (mm)		3,28	3,2	3,12	3,12
Nồng độ (%)	Candesartan	100,44	100,64	100,48	101,47
	Amlodipin	99,20	101,63	100,63	102,51
Tạp chất tổng số (%)		0,21	0,23	0,67	0,20

Theo kết quả được trình bày trên bảng 9, các kết quả kiểm tra để xác nhận hiệu quả làm đầy của đường và đường gốc rượu cho thấy Ví dụ 1, Ví dụ so sánh 2 và Ví dụ so sánh 3 có các kết quả tương tự với các thử nghiệm ban đầu. Tuy nhiên, Ví dụ so sánh 1 sử dụng isomalt cho thấy độ cứng của viên nén giảm và viên nén chuyển sang màu xám trắng, điều này tạo ra ngoại quan không thích hợp.

Ví dụ thử nghiệm 4

Viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1-3 được đặt trong điều kiện tăng tốc (để hử ở $40\pm 2^{\circ}\text{C}$, RH $75\pm 5\%$) trong một tuần. Sau đó, độ cứng, độ dày của viên nén, nồng độ candesartan và amlodipin, tỷ lệ hòa tan và hàm lượng tạp chất trong viên nén được đo. Các kết quả đo được trình bày trên bảng 10 dưới đây.

Bảng 10

Tiêu chí phân tích		Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
Hình dạng bên ngoài		Đúng hình dạng yêu cầu	Phình lớn	Đúng hình dạng yêu cầu	Đúng hình dạng yêu cầu
Độ cứng (kp)		10,2	Không đo được	7,8	8,6
Độ dày (mm)		3,25	3,7	3,13	3,15
Nồng độ (%)	Candesartan	101,63	98,88	99,98	99,85
	Amlodipin	101,65	97,98	100,92	101,86

Tạp chất tổng số (%)	0,22	0,22	0,68	0,19
----------------------	------	------	------	------

Theo kết quả được trình bày trên bảng 10, các kết quả kiểm tra để xác nhận hiệu quả làm đầy của đường và đường gốc rượu cho thấy Ví dụ 1, Ví dụ so sánh 2 và Ví dụ so sánh 3 có các kết quả tương tự với các thử nghiệm ban đầu. Tuy nhiên, Ví dụ so sánh 1 sử dụng isomalt làm giảm mạnh độ cứng của viên nén xuống ngưỡng không thể đo được, và phồng lớn, điều này tạo ra ngoại quan không thích hợp.

Tóm lại, các thử nghiệm trên xác định manitol là chất có các đặc tính được lý tưởng về tất cả các khía cạnh như hình dáng, độ cứng, độ dày, tỷ lệ hòa tan và độ ổn định dưới tất cả các điều kiện. Mặt khác, viên nén sử dụng sorbitol có hình dạng bề mặt viên nén xù xì và tỷ lệ hòa tan candesartan trong viên nén thấp. Ngoài ra, các viên nén này bị phồng lớn dưới điều kiện khắc nghiệt và tăng tốc mở. Do đó, sorbitol không được sử dụng để bào chế viên nén. Hơn nữa, đối với viên nén sử dụng isomalt, tỷ lệ hòa tan của candesartan và amlodipin giảm mạnh, và hàm lượng tạp chất tổng số tăng đáng kể dưới tất cả các điều kiện. Do đó, isomalt cũng không thích hợp để sử dụng trong sản xuất viên nén. Đối với trường hợp viên nén sử dụng đường trắng làm chất độn, vì tỷ lệ hòa tan rất thấp nên đường trắng cũng không được sử dụng trong sản xuất viên nén.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm kết hợp một lớp được đặc trưng bởi, dược phẩm chứa:

(i) candesartan cilexetil chiếm 0,1-30% khối lượng,

(ii) amlodipin besylat chiếm 0,1-30% khối lượng,

(iii) trietyl xitrat chiếm 0,1-20% khối lượng, và

(iv) manitol chiếm ít nhất 30% khối lượng;

trong đó, tổng phần trăm khối lượng không vượt quá 100% khối lượng.

2. Dược phẩm theo điểm 1, được đặc trưng bởi, dược phẩm chứa manitol chiếm từ 50-70% khối lượng.