



(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)



1-0036264

(51)⁷ A61K 45/06; A61K 31/404; A61K 31/44; A61K 31/4422; A61K 9/50; A61K 9/14; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 31/403 (13) B

(21) 1-2015-02114

(22) 12/11/2013

(86) PCT/IB2013/060069 12/11/2013

(87) WO/2014/076632 22/05/2014

(30) P.401632 15/11/2012 PL

(45) 25/07/2023 424

(43) 26/10/2015 331A

(73) ADAMED PHARMA S.A. (PL)

Pienków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A, PL-05-152 Czosnów k/warszawy, Poland

(72) TURCZYN, Elżbieta (PL).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT ỨC CHẾ MEN CHUYỂN ANGIOTENSIN VÀ CHẤT CHEN KÊNH CANXI DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất ức chế men chuyển angiotensin và chất chẹn kênh canxi dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dạng liều đơn vị chứa dược phẩm và quy trình bào chế dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm ổn định chứa chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE) và chất chặn kênh canxi (CCB), quy trình bào chế dược phẩm này, dạng liều đơn vị chứa dược phẩm này, và việc sử dụng chế phẩm này trong phương pháp điều trị liên quan đến tăng huyết áp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tăng huyết áp là một trong những vấn đề sức khỏe nghiêm trọng nhất trên thế giới. Tình trạng này được xem là yếu tố có nguy cơ tử vong lớn và là yếu tố có nguy cơ phổ biến nhất đối với các bệnh về tim mạch.

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy hiệu quả hạn chế của việc sử dụng đơn trị liệu truyền thống.

Việc sử dụng kết hợp hai dược chất từ các nhóm điều trị khác nhau hoạt động bởi các cơ chế sinh lý bệnh khác nhau cho phép đạt được hiệu quả hạ áp tốt hơn và bảo vệ hiệu quả hơn chống lại những tổn thương nội tạng quan sát được trong bệnh tăng huyết áp. Thêm vào đó, việc sử dụng kết hợp các sản phẩm hiệu quả hơn đơn trị liệu bởi vì có thể đơn giản hóa phác đồ điều trị và làm gia tăng sự hài lòng của bệnh nhân.

Chất ức chế men chuyển angiotensin, còn được gọi là chất ức chế ACE hoặc ACE-I, có hiệu quả trong việc điều trị tất cả các loại tăng huyết áp. Chúng hoạt động chủ yếu bằng cách ức chế sự tổng hợp angiotensin II và bằng cách ngăn chặn sự thoái hóa của bradykinin.

Trong thực tế điều trị tăng huyết áp, kết hợp phổ biến nhất được sử dụng là dùng chung chất ức chế ACE với chất trị liệu khác như chất chặn kênh canxi (CBB/đối kháng Ca^{2+}), thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men khử HMG-CoA, chất

chẹn beta, thuốc kháng viêm không steroid, thuốc đối kháng angiotensin II, và kết hợp của chúng.

Chất chẹn kênh canxi (CCB), được sử dụng kết hợp với các chất ức chế ACE, còn được gọi là thuốc đối kháng canxi. Chúng kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) và hệ thống thần kinh giao cảm do giãn mạch. Điều này, cũng đồng thời gây co mạch và giữ muối và nước trong cơ thể.

Việc kết hợp của điều trị đối kháng canxi với việc sử dụng các chất ức chế ACE ức chế tác dụng phụ của cơ chế bù đắp, cũng như tăng cường tác dụng bảo vệ đối với sự phát triển của bệnh thận do tiểu đường và giảm phình tâm thất trái.

Cả chất ức chế ACE và chất chẹn kênh canxi dễ bị thoái hóa. Tài liệu về các giải pháp kỹ thuật đã biết mô tả các vấn đề liên quan đến sự thiếu ổn định của chế phẩm chứa cả các chất ức chế ACE và chất chẹn kênh canxi.

Chúng loại và phương pháp xác định các sự thoái hóa riêng lẻ của các chất ức chế ACE và chất chẹn kênh canxi được mô tả trong Dược điển Hoa Kỳ và các chuyên khảo của Dược điển Châu Âu. Các giới hạn chấp nhận được về dược cho các thoái hóa được quy định, ví dụ như trong Dược điển Anh.

Sự phân hủy của những hoạt chất (các chất ức chế ACE và chất chẹn kênh canxi) trong sản xuất và lưu trữ có thể ảnh hưởng xấu đến hiệu quả của việc kết hợp điều trị và có thể dẫn đến các sản phẩm dược liệu thu được không đáp ứng được yêu cầu độ tinh khiết hóa học hoặc tính hiệu lực dược phẩm.

Trong trường hợp các chất chẹn kênh canxi thoái hóa xảy ra chủ yếu tại sự có mặt của nước và rượu, dẫn đến quá trình thủy phân, este hóa hoặc quá trình oxy hóa.

Trong trường hợp của các chất ức chế ACE thoái hóa xảy ra thường xuyên nhất trong tiếp xúc với nước hoặc dưới nhiệt độ cao, dẫn đến este hóa, mất nước hoặc thủy phân (do tạo vòng intramolecular với việc loại bỏ nước). Các tác dụng phụ của các tá dược và va chạm cơ học (đặc biệt là nén) vào sự ổn định của các chất ức chế ACE nhất định cũng được mô tả.

Giải pháp cho các vấn đề liên quan đến sự ổn định của các chất ức chế ACE được minh họa trong tài liệu sáng chế US5151433, mà lớp phủ ổn định của một chất ức chế ACE ramipril đã được áp dụng. Tài liệu sáng chế EP 317.878 mô tả rằng xử lý cơ học góp phần vào sự gia tăng của tỷ lệ tạp chất ramipril và giảm hàm lượng của nó trong thành phần dược phẩm. Tài liệu sáng chế US20030215526 bộc lộ việc sử dụng một chất kiềm để ổn định các chất ức chế ACE, và tài liệu sáng chế US2005181055 bộc lộ việc sử dụng một chất cơ bản và polyvinylpyrrolidon. Dược phẩm chứa một cacbonat kim loại kiềm thổ hoặc kim loại kiềm như chất ổn định của chất ức chế ACE cũng được mô tả trong các giải pháp kỹ thuật đã biết (EP 280.999, W2005094793 và WO2003059388).

Gia tăng thoái hóa của chất ức chế ACE cũng được quan sát thấy trong trường hợp một dạng liều đơn vị cố định chứa cả chất ức chế ACE và một thành phần hoạt chất nữa, đặc biệt trong trường hợp các tính chất hóa học khác nhau của thành phần hoạt chất của chế phẩm dạng này. Việc không tương thích dược liệu như vậy kéo theo việc cần thiết ổn định các thành phần của dược phẩm. Từ những giải pháp kỹ thuật đã biết trước đó thấy rằng việc ổn định như vậy có thể đạt được bằng việc sử dụng các chất ổn định ảnh hưởng đến thành phần hoạt chất, hoặc bằng cách phân tách vật lý.

Đơn sáng chế BR 00/03282 bộc lộ một chế phẩm chứa ramipril và amlodipin được phân tách vật lý với nhau. Chế phẩm ở dạng liều đơn vị bao con nhộng chứa hai thành phần hoạt chất theo dạng hạt phủ hoặc viên nén bao. Việc phân tách vật lý cũng đạt được khi chế phẩm có dạng liều đơn vị dạng viên nén, trong đó amlodipin và ramipril được phân tách bởi một lớp trong.

Như được mô tả trong tài liệu EP 1948136, ảnh hưởng của sự ổn định của chất ức chế men chuyển đổi angiotensin nhạy cảm với các tác động của hoạt chất kia cũng có thể đạt được bằng cách phủ với glyceryl behenat.

Tài liệu sáng chế WO2008065485 bộc lộ một chế phẩm ổn định có dạng liều đơn vị bao con nhộng chứa một bột dạng hạt của benazepril và hỗn hợp amlodipin, trong đó các thành phần hoạt chất không được phân tách vật lý. Chế phẩm chứa chất kiềm, mà nhờ nó pH > 6 thu được, và kết quả là một chất ức chế ACE nhạy pH thấp, được ổn định.

Cũng đã biết một dược phẩm nữa ở dạng liều đơn vị bao con nhộng chứa chất ức chế ACE và amlodipin dạng bột hạt, trong đó thành phần hoạt chất không được phân tách vật lý với nhau. Trong chế phẩm được bộ lộ trong tài liệu WO2007040511 monohydrat lactoza và polysorbate 80 được sử dụng, trong số các chất khác. Thuộc tính ổn định của monohydrat lactoza chống lại chất ức chế ACE không ổn định được mô tả trong tài liệu WO2003028707. Việc sử dụng polysorbat 80 cũng được biết đến trong chế phẩm này để cải thiện tính pha tạp của các hoạt chất nhạy cảm hoặc không ổn định về mặt hóa học.

Các chế phẩm của captopril/nifedipin ở dạng pha trộn đơn giản bị nén thêm cho một viên thuốc và chế phẩm của hỗn hợp của enalapril/nitrendipin chứa đầy vào một viên nang được tiết lộ trong EP0381075. Các hoạt chất không được tách ra và áp lực cơ học không được áp dụng (trong trường hợp của viên nang). Dữ liệu có liên quan đến độ tạp chất của các chế phẩm không được cung cấp. Tuy nhiên, như thể hiện bởi các thí nghiệm ổn định được thực hiện bởi các đơn hiện tại, hỗn hợp đơn giản của ACE-I / CCB (không ổn định cũng không tách rời) không cung cấp được phẩm thu được có thể chấp nhận.

Dược phẩm ổn định bao gồm một chất ức chế ACE và chất chặn kênh canxi được điều chế sử dụng phân tách vật lý các thành phần là tốn kém và tăng nhiều lao động. Cung cấp độ pH thích hợp cho sự ổn định chất ức chế ACE kết quả gây bất lợi cho sự ổn định chất chặn kênh canxi. Tương tự như vậy, việc sử dụng các chất ổn định chất ức chế ACE có thể dẫn đến sự gia tăng thoát hóa chất chặn kênh canxi.

Tương tự như vậy, áp lực cơ học lên các chất ức chế ACE áp dụng trong suốt quá trình tách vật lý các hoạt chất với nhau hoặc trong quá trình tập hợp của các phần chứa các chất ức chế ACE (ví dụ như bột dạng hạt) có thể góp phần vào sự gia tăng mức độ của các tạp chất.

Do đó, mong muốn để tăng độ ổn định của dược phẩm chứa một chất ức chế ACE và chất chặn kênh canxi mà không sử dụng các chất ổn định và chất điều chỉnh pH, trong khi giảm thiểu được áp lực cơ học của chất ức chế ACE. Để tối ưu hóa quy trình bào chế dược phẩm dạng này, việc bỏ đi bước tách vật chất các hoạt chất cũng là một mong muốn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề nêu trên sẽ được giải quyết bằng sáng chế, sáng chế đề xuất được phẩm ổn định chứa chất ức chế ACE và chất chặn kênh canxi, trong đó mức độ thoái hóa các hoạt chất được duy trì ở mức độ chấp nhận được trong dược phẩm mà không cần phải sử dụng các chất ổn định và chất điều chỉnh độ pH, và trong đó việc xử lý cơ học chất ức chế ACE được giảm thiểu. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm, trong đó các hoạt chất, tức là chất ức chế ACE và chất chặn kênh canxi, không tách biệt vật lý với nhau.

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất được phẩm, là hỗn hợp của:

a) bột chứa chất ức chế ACE trong đó chất ức chế ACE được chọn từ ramipril, perindopril và muối có thể chấp nhận được trong dược phẩm, solvat và hydrat của chúng, và

b) bột dạng hạt nhỏ chứa chất chặn kênh canxi trong đó chất chặn kênh canxi được chọn từ amlodipin và muối có thể chấp nhận được trong dược phẩm, solvat và hydrat của chúng,

trong đó bột a) và bột dạng hạt nhỏ b) chứa một hoặc nhiều tá dược, và trong đó bột a) không tách biệt vật lý với bột dạng hạt nhỏ b).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình bào chế dược phẩm theo sáng chế.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị chứa dược phẩm theo sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là lưu đồ minh họa quy trình bào chế dược phẩm theo sáng chế.

Fig.2 trình bày các kết quả đánh giá sự phù hợp của hoạt chất benzensunfonat amlodipin và perindoprin ter-butylamin bằng phân tích DSC.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ý nghĩa của các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả được giải thích dưới đây.

Thuật ngữ "dược phẩm ổn định" dùng để chỉ một dược phẩm mà không dễ bị thoái hóa và trong đó mức độ thoái hóa của các hoạt chất được duy trì ở mức độ chấp nhận được trong dược phẩm, đó là mức được cụ thể trong các tài liệu chuyên khảo liên quan về các dược chất của Dược điển Anh hoặc các Dược điển Hoa Kỳ, và trong trường hợp không có tài liệu chuyên khảo thích hợp được xác định trên cơ sở các thử nghiệm sự ổn định phù hợp với các nguyên tắc của Hội thảo quốc tế về yêu cầu hòa hợp cho Dược phẩm.

Thuật ngữ "không phân tách vật lý" có nghĩa là các hoạt chất ở trạng thái tiếp xúc vật lý với nhau. Phần còn lại của các hoạt chất tiếp xúc có nghĩa là trong qui trình công nghệ không sử dụng các kỹ thuật dẫn đến phân tách vật lý, chẳng hạn như, ví dụ, lớp phủ của các hạt, ngũ cốc, hạt chứa các hoạt chất trước sự kết hợp của chúng trong một viên nang, gói hoặc sử dụng chúng như là thành phần của các dạng dược phẩm rắn, ứng dụng tách lớp ở thể rắn, vi nang, viên nén nano, sự hình thành của các vi cầu, việc sử dụng hệ thống điều trị hai buồng với màng bán thấm đối với nước hoặc sử dụng một nền (màng) đóng vai trò chất vận chuyển đối với các loại thuốc trong khoang riêng biệt, ví dụ như một nền gel.

Thuật ngữ "chất chặn kênh canxi" là các chất có khả năng ngăn chặn (ức chế) kênh canxi trong tế bào cơ thể. Kênh canxi là một loại thụ thể màng tế bào và do đó có thể liên kết với các chất cụ thể, gọi là chất đối kháng, do đó ngăn chặn hoặc làm giảm khả năng mở các kênh. Giảm khả năng mở các kênh canxi làm giảm dòng chảy của các ion canxi vào các tế bào và làm giảm nồng độ nội bào của chúng. Thuật ngữ "chất chặn kênh canxi" đồng nghĩa với thuật ngữ "chất đối kháng canxi" và "chất đối kháng kênh canxi".

Thuật ngữ "chất ức chế ACE" đồng nghĩa với thuật ngữ ACE-I và mô tả một men ức chế chuyển angiotensin tức là một hoạt chất hoạt động chủ yếu bằng cách ức chế sự tổng hợp của angiotensin II và bằng cách ngăn chặn sự thoái hóa của bradykinin.

Thuật ngữ "hỗn hợp đồng nhất" đề cập đến một hỗn hợp đồng nhất, tức là một hỗn hợp mà đặc trưng của nó là việc phân bố cơ bản là như nhau của các thành phần trong một mẫu nhất định trong toàn bộ trọng lượng hoặc khối lượng của hỗn hợp.

Mục đích của sáng chế là đề xuất một dược phẩm ổn định bao gồm hỗn hợp của

a) một bột chứa một chất ức chế ACE, và

b) một bột dạng hạt nhỏ chứa một chất chặn kênh canxi,

trong đó bột a) và bột dạng hạt nhỏ b) chứa một hoặc nhiều tá dược.

Theo một phương án, dược phẩm ổn định như đã mô tả trên bao gồm chất ức chế ACE chọn từ nhóm bao gồm perindopril, captopril, enalapril, lisinopril, delapril, fosinopril, quinapril, ramipril, spirapril, Imidapril, trandolapril, benazepril, cilazapril và temocapril và muối được phẩm chấp nhận được, solvat và các hydrat của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm như mô tả ở trên bao gồm chất ức chế ACE chọn từ ramipril và perindopril và muối được phẩm chấp nhận được, solvat và các hydrat của chúng.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, dược phẩm ổn định theo sáng chế bao gồm một muối của perindopril với ter-butylamin hoặc acginin, hoặc ramipril ở dạng acid tự do làm chất ức chế ACE.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất ức chế ACE trong một tỷ lệ phần trăm từ 2,5 đến 14% tính theo trọng lượng, so với tổng trọng lượng của một bột a).

Theo một phương án, dược phẩm ổn định như đã mô tả trên bao gồm một chất chặn kênh canxi được chọn từ nhóm bao gồm amlodipin, felodipin, lercanidipin và nitrendipin, và muối được phẩm chấp nhận được, solvat và hydrat của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm như mô tả ở trên bao gồm một chất chặn kênh canxi được lựa chọn từ amlodipin và muối được phẩm chấp nhận được, solvat và hydrat của chúng.

Theo một phương án cụ thể ưu tiên, chất chặn kênh canxi là amlodipin benzensunfonat.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế bao gồm một chất chẹn kênh canxi trong một tỷ lệ phần trăm từ 3,5 đến 11% tính theo trọng lượng, so với tổng trọng lượng của bột dạng hạt nhỏ b).

Chế phẩm như mô tả trong tất cả các phương án trên, ngoài chất ức chế ACE và chất chẹn kênh canxi có thể chứa một hoặc nhiều tá dược hoặc các chất mang lựa chọn từ chất độn (loãng), chất kết dính, chất phân rã, các chất hấp phụ, chất hấp thụ, chất màu, chất ngọt, chất tăng cường độ chảy, vv.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa một tá dược được chấp nhận trong dược phẩm được lựa chọn từ các chất độn, chất kết dính, chất phân rã và chất tăng cường độ chảy.

Chất độn hữu ích trong chế phẩm như được mô tả trong tất cả những phương án nêu trên bao gồm tinh bột, xenluloza vi tinh thể, xenluloza vi tinh thể với silic đioxit, các loại đường như sucroza, dextroza, và rượu polyhydric như manitol và sorbitol, và các chất độn khác đã được biết đến.

Chất tăng cường độ chảy hữu ích trong chế phẩm như được mô tả trong tất cả những phương án nêu trên bao gồm natri stearyl fumarat, axit stearic, kim loại stearat như magiê, canxi hoặc kẽm, bột talc, natri lauryl sunfat, magiê lauryl sunfat, dầu thực vật hydro hóa, dầu thầu dầu hydro hóa, glyceryl dibehenat, glyxeryl palmitostearat, glycerol monostearat, polyetylen glycol, polyme etylen ôxít, silicon đioxit, dầu khoáng, D-leucin và chất bôi trơn đã biết khác.

Chất kết dính hữu ích trong chế phẩm như được mô tả trong tất cả những phương án nêu trên bao gồm các dẫn xuất xenluloza hydroxypropyl metylxenluloza như, cellulose hydroxypropyl, etyl xenluloza, hydroxyetylxenlulo, metylcellulose, gelatin, sen lắc, zein, polymethacrylat, polyvinylpyrrolidone, tinh bột, tinh bột keo hóa trước, kẹo cao su, axit alginic và các muối của chúng như natri alginat, bazơ khan hoặc ngâm nước canxi photphat, canxi photphat tribazơ, nhựa tổng hợp, magiê silicat nhôm, polyethylene glycol, dextroza, xylitol, và bentonit.

Chất phân rã hữu ích trong chế phẩm như được mô tả trong tất cả những phương án nêu trên bao gồm natri starch glycolat, natri cacboxymetylxenluloza liên kết ngang, hydroxyetylxenluloza, natri cacboxymetylxenluloza, canxi cacboxymetylxenluloza, tinh bột, tinh bột keo hóa trước, Crospovidone, xenluloza vi tinh thể và hỗn hợp sủi bọt, và tá dược khác được biết đến ví dụ như từ "Sổ tay Tá dược của Dược phẩm " sửa bởi RC Rowe, PJ Sheskey iS. Owen, Pharmaceutical Press, ấn bản VII.

Theo một phương án của dược phẩm theo sáng chế bột a) chứa các tá dược được lựa chọn từ chất độn và chất tăng cường độ chảy.

Theo phương án ưu tiên của dược phẩm theo sáng chế tỷ lệ chất độn trong bột a) là trong khoảng từ 0 đến 97% tính theo trọng lượng, và tỷ lệ phần trăm của chất tăng cường độ chảy là trong khoảng từ 0 đến 2,5% tính theo trọng lượng, đối với tổng trọng lượng của bột a).

Tốt hơn là, bột a) chứa từ 80 đến 97% trọng lượng chất độn. Chất độn được ưu tiên đặc biệt ở bột a) là tinh bột keo hóa trước. Tốt hơn là, bột a) chứa từ 0,5 đến 2,5% trọng lượng chất tăng cường độ chảy.

Đặc biệt tốt hơn là, chất tăng cường độ chảy trong bột a) là natri stearyl fumarat.

Theo một phương án của dược phẩm theo sáng chế bột dạng hạt nhỏ b) chứa tá dược được lựa chọn từ chất độn, chất kết dính, chất phân rã và chất tăng cường độ chảy.

Theo phương án được ưu tiên của dược phẩm theo sáng chế tỷ lệ phần trăm của chất độn trong bột dạng hạt nhỏ b) là từ 0 đến 70% trọng lượng, tỷ lệ phần trăm của chất kết dính là từ 0 đến 30% trọng lượng, tỷ lệ phần trăm của chất phân rã là từ 0 đến 4,3% tính theo trọng lượng, và tỷ lệ phần trăm của chất tăng cường độ chảy là từ 0 đến 1,5% tính theo trọng lượng, so với tổng trọng lượng của bột b). Tốt hơn là, bột dạng hạt nhỏ b) chứa từ 55 đến 70% trọng lượng chất độn. Chất độn được ưu tiên trong bột dạng hạt nhỏ b) là xenluloza vi tinh thể. Tốt hơn là, bột dạng hạt nhỏ b) chứa từ 20 đến 30% trọng lượng chất kết dính.

Đặc biệt tốt hơn là, chất kết dính trong bột dạng hạt nhỏ b) là dibazo canxi photphat khan, metylxenluloza hydroxypropyl, hoặc hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, bột dạng hạt nhỏ b) chứa từ 0,8 đến 4,3% trọng lượng chất phân rã.

Chất phân rã đặc biệt ưu tiên trong bột dạng hạt nhỏ b) là tinh bột natri glycolat.

Tốt hơn, bột dạng hạt nhỏ b) chứa từ 0,8 đến 1,5% trọng lượng chất tăng cường độ chảy.

Đặc biệt tốt hơn, chất tăng cường độ chảy trong bột dạng hạt nhỏ b) là natri stearyl fumarat.

Tốt hơn, bột a) không tách vật lý với bột dạng hạt nhỏ b) trong chế phẩm theo sáng chế. Trong các phương án này, các thành phần hoạt chất như chất ức chế ACE và chất chặn kênh canxi không tách biệt vật lý với nhau.

Tuy nhiên, theo một phương án của chế phẩm theo sáng chế, bột dạng hạt nhỏ b) được bao phủ. Mục đích của bao phủ là để tạo ra một lớp bao của bột dạng hạt nhỏ. Bao phủ cho phép tách vật lý của các hoạt chất với nhau. Các thành phần chính của lớp phủ là một polyme dạng màng. Polyme này có thể bao gồm, ví dụ các dẫn xuất xenluloza như hypromeloza, metylxenluloza, metylxenluloza, polyvinylpyrrolidone, rượu polyvinyl, polymethacrylat và các chất khác được biết đến bởi những người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan.

Thêm nữa, chất chống dính bột dạng hạt nhỏ có thể được sử dụng, chẳng hạn như keo silica, bột talc và chất khác được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Ngoài ra, các chất khác được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan để nâng cao chất lượng của lớp phủ có thể được sử dụng. Tỷ lệ phần trăm của các lớp phủ so với trọng lượng của bột dạng hạt nhỏ không bao phủ được lựa chọn theo nguyên tắc được biết đến trong kỹ thuật, ví dụ như theo sách giáo khoa "Farmacja stosowana" do S. Janicki, A. Fiebig, PZWL, biên soạn lần thứ 4. Tốt hơn, tỷ lệ phần trăm của một lớp phủ từ 4 đến 10% trọng lượng so với trọng lượng của bột dạng hạt nhỏ bao tráng phủ.

Tốt hơn, các tá dược sử dụng trong tất cả các phương án của các chế phẩm của sáng chế không gây một tác dụng ổn định trên hoạt chất.

Độ pH của dược phẩm ổn định theo sáng chế bao gồm một chất ức chế ACE ở dạng bột, chất chẹn kênh canxi ở dạng bột dạng hạt nhỏ và chất độn dược phẩm chấp nhận trong dược phẩm là từ 5,1 đến 5,6.

Theo một phương án ưu tiên, độ pH của bột a) chứa chất ức chế ACE là trong khoảng từ 4,8 đến 5,1.

Việc điều chỉnh pH không được thực hiện trong bất kỳ một phương án nào của sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình bào chế dược phẩm theo sáng chế.

Quy trình theo sáng chế bao gồm:

- điều chế hỗn hợp bột chứa một chất ức chế ACE và tá dược,
- điều chế bột dạng hạt nhỏ chứa một chất chẹn kênh canxi, và
- trộn bột đã điều chế với bột dạng hạt nhỏ đã điều chế để tạo thành một hỗn hợp đồng nhất.

Theo một phương án, bước điều chế bột dạng hạt nhỏ chứa chất chẹn kênh canxi gồm bước rây hoạt chất với các tá dược, trộn, nén và đồng nhất, trong khi điều chế bột gồm bước rây chất ức chế ACE với các tá dược và trộn.

Theo một phương án, chất chẹn kênh canxi được sàng lọc, trộn và nén với chất độn, chất kết dính, chất phân rã và chất tăng cường độ chảy, trong khi chất ức chế ACE được sàng lọc và trộn với chất độn và chất tăng cường độ chảy.

Theo một phương án nữa, chất chẹn kênh canxi được trộn và nén với xenluloza vi tinh thể, tinh bột natri glycolat, natri stearyl fumarat và bazơ canxi photphat, trong khi chất ức chế ACE được sàng lọc trộn với tinh bột keo hóa trước và natri stearyl fumarat.

Theo một phương án nữa, chất chẹn kênh canxi được trộn với xenluloza vi tinh thể, tinh bột natri glycolat, natri stearyl fumarat và bazơ canxi photphat, được nút chặt, và sau đó sàng trên rây để tạo thành bột dạng hạt nhỏ. Tuy nhiên, phương án này kém thuận lợi hơn và tốn nhiều lao động hơn.

Theo một phương án nữa, bước trộn chất chẹn kênh canxi và các chất độn được xử lý nghiền hạt ướt, sử dụng một chất thích hợp để cho phép nghiền hạt ướt, được chọn từ nước, cồn isopropyl, etanol, axeton, metylen clorit và hỗn hợp của chúng, các chất ưa nước có tính ràng buộc, chẳng hạn như từ 2 đến 20% dung dịch nước hoặc ethanol của gelatin, dung dịch glucoza, sucroza hoặc sorbitol ở nồng độ khác nhau, xi-rô ngô, dung dịch của các dẫn xuất xenluloza (hydroxypropyl xenluloza, metylxenluloza hydroxypropyl, metylxenluloza, carboxymetylcelluloza, hydroxyetylxenluloza và hydroxyetylxenluloza), dung dịch natri alginat 1%, dung dịch rượu polyvinyl, dung dịch của polyvinylpyrrolidone, và tá dược khác được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan được sử dụng trong quá trình tạo hạt như mô tả ví dụ trong sách giáo khoa "Farmacja stosowana" do S. Janicki, A. Fiebig, PZWL, biên soạn lần thứ 4.

Các bước còn lại trong quy trình bào chế dược phẩm theo sáng chế chứa bột dạng hạt nhỏ tạo thành bởi bước nghiền hạt ướt là không thay đổi.

Người nộp đơn tuyên bố rằng khi bột a) chứa chất ức chế ACE được tiếp tục xử lý nghiền thành hạt tương tự như chất chẹn kênh canxi, dù bằng cách nén khô hoặc nghiền hạt ướt sử dụng tá dược, chế phẩm cuối cùng thu được bằng cách trộn hai bột dạng hạt là kém tiện lợi hơn bước trộn theo sáng chế.

Quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ Hình. 1 và mô tả chi tiết trong phần Ví dụ thực hiện.

Dược phẩm ổn định như mô tả trong các phương án trên chứa bột a) của một chất ức chế ACE, và bột dạng hạt nhỏ b) của chất chẹn kênh canxi có thể được sử dụng như:

- dạng bột uống hoặc các thành phần của bột uống,
- chế phẩm để điều chế dung dịch uống hoặc dịch huyền phù, hoặc xi-rô.

Trong một khía cạnh nữa, sáng chế cũng đề xuất dạng liều đơn vị chứa dược phẩm như được mô tả trong các phương án trên. Theo một phương án ưu tiên, dạng liều đơn vị chứa chế phẩm ổn định gồm bột a) của một chất ức chế ACE và bột dạng hạt nhỏ b) của chất chẹn kênh canxi được chọn từ:

- thuốc hạt hoặc các bột dạng hạt nhỏ,
- viên nén,
- túi gói, bao gồm dạng que.
- ống tiêm,
- viên nang đàn hồi (mềm) hoặc viên nang gelatin cứng,
- viên nang tinh bột, và
- viên nang hydroxypropyl metylxenluloza,

trong đó các viên, hạt, viên nén và viên nang có thể dùng cho loại tan ngay lập tức hoặc tan chậm, ví dụ, viên bao tan trong ruột.

Theo một phương án của khía cạnh trên, dạng liều đơn vị chứa một chất ức chế ACE với khối lượng từ 0,9 đến 5,0% tính theo trọng lượng và chất chẹn kênh canxi trong lượng từ 2,6 đến 7,1% tính theo trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm .

Điều chế dung dịch uống, dịch huyền phù uống, siro, bột viên, bột dạng hạt nhỏ, viên nén, keo, chất dính, ống tiêm, viên nang đàn hồi (mềm) hoặc viên nang gelatin cứng, viên nang tinh bột, viên nang và hydroxypropyl metylxenluloza với việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế được tiến hành bằng cách sử dụng các phương pháp và phương tiện tiêu chuẩn đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật và ví dụ mô tả trong sách "Farmacja stosowana" do S. Janicki, A. Fiebig, PZWL, sửa đổi lần thứ 4.

Chế phẩm theo sáng chế hoặc được điều chế bởi qui trình theo sáng chế là ổn định trong quá trình lưu trữ 3 và 6 tháng ở 40°C và độ ẩm 75% tương ứng. Tổng lượng tạp chất tăng lên của chất ức chế ACE và chất chẹn kênh canxi trong quá trình bảo quản không vượt quá giới hạn quy định cho các dược phẩm.

Liều trình sử dụng chế phẩm theo sáng chế khác nhau tùy thuộc vào giới tính, độ tuổi và cân nặng của bệnh nhân, bản chất của bệnh và tùy chọn điều trị khác mà các bệnh nhân đang phải chịu. Liều lượng của hợp chất của chất ức chế ACE có thể thấp hơn so với liều sử dụng khi nó được dùng một mình. Đường sử dụng phù hợp của chế phẩm là đường uống.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả trong các ví dụ sau đây của dược phẩm đặc hiệu và quy trình bào chế dược phẩm và dạng liều đơn vị:

Nói chung, việc bào chế dược phẩm theo sáng chế bao gồm việc cân đo hoạt chất và tá dược với lượng được thể hiện trong bảng 1 và bảng 2 (cho bột khô), và bảng 3 (bột ướt) thích hợp cho liều lượng mong muốn, theo tỷ lệ phù hợp với kích thước của mẻ, và sau đó theo lịch trình sản xuất thể hiện trong lưu đồ của fig.1. Ngoài các thành phần được liệt kê trong bảng 1, 2 và 3, lớp phủ chứa methylxenluloza hydroxypropyl và silic đioxit dạng keo có thể được sử dụng tùy chọn để phủ bột dạng hạt nhỏ.

Chữ viết tắt được sử dụng ở dưới có nghĩa sau đây:

AML - benzensunfonat amlodipin

RAM - ramipril

PER - muối tert-butylamin của perindopril

Bảng 1. Định tính và định lượng chế phẩm [mg] của amlodipin / ramipril – bột khô

Thành phần	AML/RA M 5/2,5 mg	AML/RAM 5/5 mg	AML/RAM 5/10 mg	AML/RA M 10/5 mg	AML/RA M 10/10 mg
Thành phần bột					
ramipril	2,50	5,00	10,00	5,00	10,0
tinh bột keo hóa trước	66,0	66,00	66,00	66,00	66,0
Natri stearyl fumarat	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Trọng lượng của bột	70,00	72,50	77,50	72,50	77,50
Thành phần bột dạng hạt nhỏ					
amlodipin benzensunfonat	6,93	6,93	6,93	13,87	13,87

xenluloza vi tinh thể	95,47	95,47	95,47	88,53	88,53
dibazơ canxi photphat khan	37,00	37,00	37,00	37,00	37,00
Tinh bột Natri glycolat	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
natri stearyl fumarat	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
Trọng lượng của bột dạng hạt nhỏ	143,00				
<i>Tổng trọng lượng hỗn hợp</i>	213,00	215,50	220,50	215,50	220,50

Bảng 2. Định tính và định lượng chế phẩm [mg] của amlodipin / perindopril – kết hạt khô

Thành phần	AML/PER 5mg/4 mg	AML/PER 5mg/8 mg	AML/PER 10mg/4 mg	AML/PER 10mg/8 mg
Thành phần của bột				
Muối ter-butylamin của perindopril	4,00	8,00	4,00	8,00
tinh bột keo hóa trước	65,50	65,50	65,50	65,50
natri stearyl fumarat	1,50	1,50	1,50	1,50
Trọng lượng của bột	71,00	75,00	71,00	75,00
Thành phần của bột dạng hạt nhỏ				
amlodipin benzensulfonat	6,93	6,93	13,87	13,87
xenluloza vi tinh thể	95,47	95,47	88,53	88,53

dibazơ phosphat khan	37,00	37,00	37,00	37,00
Tinh bột Natri glycolat	2,00	2,00	2,00	2,00
natri stearyl fumarat	1,60	1,60	1,60	1,60
Trọng lượng của bột dạng hạt nhỏ	143,00			
<i>Tổng trọng lượng của hỗn hợp</i>	214,00	218,00	214,00	218,00

Bảng 3. Định tính và định lượng chế phẩm [mg] của amlodipin / ramipril – kết hạt ướt

Thành phần	AML/RAM 5/2,5 mg	AML/RA M 5/5 mg	AML/RAM 5/10mg	AML/RA M 0/5mg	AML/RA M 10/10 mg
Thành phần của bột					
Ramipril	2,50	5,00	10,00	5,00	10,00
Tinh bột Keo hóa trước	6,80	66,80	66,80	66,80	66,80
Natri stearyl fumarat	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70
Trọng lượng của bột	70,00	72,50	77,50	72,50	77,50
Thành phần của bột dạng hạt nhỏ					
Amlodipin benzenesulfonate	6,93	6,93	6,93	13,87	13,87
Vi tinh thể cellulosa	109,47	109,47	109,47	102,53	102,53
dibazơ canxi photphat khan	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
Tinh bột Natri glycolat	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
natri stearyl fumarat	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
hydroxypropyl metylxenluloza	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20
Trọng lượng của bột dạng hạt nhỏ	162				
<i>Tổng trọng lượng hỗn hợp</i>	232,00	234,50	239,50	234,50	239,50

Ví dụ 1.

Mẻ khối lượng (dựa trên bảng 1) của benzensunfonat amlodipin, xenluloza vi tinh thể, dibazơ canxi photphat khan, tinh bột natri glycolat và natri stearyl fumarat được sàng qua một cái rây. Sau khi trộn, hỗn hợp thu được bị sấy khô nén chặt. Kết tinh thu được

của amlodipin được đánh giá trong điều kiện hình thức, mật độ khối và tính đồng đều của bột dạng hạt nhỏ (hàm lượng amlodipin benzensulfonat trung bình từ 95 đến 105%; RSD $\leq 5\%$). Thành phần sàng trước đó: ramipril, tinh bột keo hóa trước, và natri stearyl fumarat được thêm vào như là một sự pha trộn bột để nghiền. Hỗn hợp được trộn cho đến khi hỗn hợp đồng đều và ổn định thu được (hàm lượng benzensunfonat amlodipin trung bình từ 95 đến 105%; RSD $\leq 5\%$).

Ví dụ 1A.

Tương tự với ví dụ 1, một chế phẩm ổn định của amlodipin và perindopril (dựa trên Bảng 2) đã thu được.

Ví dụ 1B

Các chế phẩm ổn định sau đây được điều chế Tương tự ví dụ 1 hoặc 1A: amlodipin và ramipril: và amlodipin và perindopril, tương ứng, ngoại trừ các bột dạng hạt nhỏ của amlodipin được phủ một lớp phủ của hydroxypropyl metylxenluloza và silic đioxit dạng keo.

Ví dụ 2.

Tương tự với ví dụ 1 một chế phẩm ổn định của ramipril và amlodipin (dựa trên Bảng 3) đã được điều chế, với sự khác biệt là amlodipin benzensunfonat, xenluloza vi tinh thể, dibazơ canxi photphat khan, và natri stearyl fumarat đã kết hạt ướt với 10% dung dịch nước của hydroxypropyl metylxenluloza .

Ví dụ 2A.

Một chế phẩm ổn định của amlodipin và ramipril đã được điều chế tương tự ví dụ 2, ngoại trừ bột dạng hạt nhỏ amlodipin được phủ một lớp phủ chứa metylxenluloza hydroxypropyl và keo silic đioxit,

Ví dụ 3. Chuẩn bị các gói chứa một chế phẩm ổn định của một chất ức chế ACE và chất chẹn kênh canxi

A) gói loại dính được đổ đầy với chế phẩm thu được theo ví dụ 1 trong dạng hỗn hợp của bột dạng hạt nhỏ của amlodipin và bột chứa ramipril.

B) gói loại dính được đổ đầy với chế phẩm thu được theo ví dụ 2 trong dạng của hỗn hợp của bột dạng hạt nhỏ của amlodipin và bột chứa ramipril.

Ví dụ 4. Chuẩn bị các viên nang chứa chế phẩm ổn định của một chất ức chế ACE và chất chặn kênh canxi

A) viên nang gelatin cứng có kích thước 1 được đổ đầy với chế phẩm thu được theo ví dụ 1 trong dạng của hỗn hợp của bột dạng hạt nhỏ của amlodipin và bột chứa ramipril.

B) viên nang gelatin cứng kích thước 0 được đổ đầy với chế phẩm thu được theo ví dụ 2 trong dạng của hỗn hợp của bột dạng hạt nhỏ của amlodipin và bột chứa ramipril.

Ví dụ 5. Chuẩn bị viên nén chứa chế phẩm ổn định của một chất ức chế ACE và chất chặn kênh canxi.

Chế phẩm thu được theo ví dụ 1A dưới dạng của hỗn hợp của bột dạng hạt nhỏ của amlodipin và bột chứa perindopril được nén vào một viên sử dụng một máy nén viên tốc độ cao Korsch loại XL100 để cung cấp viên nén với các thông số sau:

AML_PER liều 5 mg / 4 mg:

- Khối lượng: 214 mg
- Đường kính viên thuốc: 8 mm
- Độ cứng: 40-60 N
- Thời gian phân rã: dưới 5 phút

AML_PER liều 5 mg / 8 mg:

- Khối lượng: 218 mg
- Đường kính viên thuốc: 8 mm
- Độ cứng: 35-50 N
- Thời gian phân rã: dưới 5 phút

Ví dụ 6.

Tương tự với ví dụ từ 1 đến 5, chế phẩm ổn định và dạng bào chế đã được điều chế sẵn sàng cho sự kết hợp của các hoạt chất ramipril và felodipin, felodipin và perindopril, trandolapril và felodipin, felodipin và quinapril, moexipril và felodipin, felodipin và fosinopril, enalapril và felodipin, amlodipin và perindopril, amlodipin và trandolapril, amlodipin và quinapril, amlodipin và moexipril, amlodipin và fosinopril, amlodipin và enalapril, cũng như viên nang, túi và viên nén chứa chế phẩm.

Ví dụ 7: Tính ổn định của các viên nang theo ví dụ 4A, chứa một chế phẩm theo ví dụ 1.

Các tạp chất của dạng bào chế chuẩn bị theo ví dụ 4A trong dưới dạng một viên nang chứa một dược phẩm của ramipril và amlodipin thu được cho amlodipin và ramipril liều 5mg / 5mg; 5mg / 10mg và 10mg / 10mg, tương ứng, được xác định bằng các phương pháp và các giới hạn quy định trong các chuyên khảo của Dược điển Anh có liên quan cho các tạp chất D và E của ramipril và thực nghiệm xác định trên cơ sở kiểm tra sự ổn định phù hợp với các nguyên tắc của Hội nghị quốc tế về yêu cầu hòa hợp cho tạp chất D của amlodipin.

Bảng 4. Tạp chất của ramipril và amlodipin

Tạp chất ramipril D (ramipril diketopiperazin)	ethyl (2S)-2-[(3S,5aS,8aS,9aS)-3-methyl-1,4-dioxo-decahydro-1H-xyclopenta[e]pyrrolo[1,2a]pyrazin-2-yl]-4-phenylbutanoat
Tạp chất ramipril E (ramipril diaxit)	axit (2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-{[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino}propanoyl]-octahydro-xyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylic
Tạp chất amlodipin D	3-ethyl,5-methyl este 2-[(2-aminoetoxy)methyl]-4-(2-clophenyl)-6-methylpyridin-3,5-dicarboxylat

Sự ổn định của dược phẩm ở dạng viên nang chứa amlodipin và ramipril với liều tương ứng là 5mg/5mg; 5mg/10mg và 10mg/10mg được bào chế theo ví dụ 4A đã được

xác định bởi việc đánh giá độ tinh khiết hóa học sử dụng phương pháp HPLC vào lúc bắt đầu của thí nghiệm và sau 3 và 6 tháng bảo quản ở độ ẩm tương đối 40°C/75%.

Các kết quả được thể hiện trong bảng 5, 6 và 7.

Bảng 5 Độ tinh khiết hóa học của viên nang amlodipin/ramipril 5mg/5mg bằng phương pháp HPLC

Yêu cầu (giới hạn về tạp chất)	Bắt đầu	3 tháng	6 tháng
Tạp chất amlodipin D $\leq 0,5\%$	$< 0,05\%$	0,07%	0,08%
Tạp chất ramipril D $\leq 5,0\%$	0,16%	2,5%	3,9%
Tạp chất ramipril E $\leq 2,0\%$	$< 0,05\%$	0,17%	0,20%
Nhiều nhất, tạp chất không rõ $\leq 0,5\%$	$< 0,1\%$	$< 0,1\%$	0,14%
Tổng lượng tạp chất $\leq 7,0\%$	0,16%	2,7%	4,3%

Bảng 6. Độ tinh khiết hóa học của viên nang amlodipin/ramipril 5mg/10mg bằng phương pháp HPLC

Yêu cầu (giới hạn về tạp chất)	Bắt đầu	3 tháng	6 tháng
Tạp chất amlodipin D $\leq 0,5\%$	0,05%	0,10%	0,11%
Tạp chất ramipril D $\leq 5,0\%$	0,14%	1,50%	2,2%
Tạp chất ramipril E $\leq 2,0\%$	$< 0,05\%$	0,10%	0,12%
Nhiều nhất, tạp chất không rõ $\leq 0,5\%$	$< 0,1\%$	$< 0,1\%$	$< 0,1\%$
Tổng lượng tạp chất $\leq 7,0\%$	0,14%	1,7%	2,4%

Bảng 7. Độ tinh khiết hóa học của viên nang amlodipin/ramipril 10mg/10mg bằng phương pháp HPLC

Yêu cầu (giới hạn về tạp chất)	Bắt đầu	3 tháng	6 tháng
Tạp chất amlodipin D $\leq 0,5\%$	0,05%	0,05%	0,05%
Tạp chất ramipril D $\leq 5,0\%$	0,15%	1,30%	2,3%
Tạp chất ramipril E $\leq 2,0\%$	$< 0,05\%$	0,05%	0,12%
Nhiều nhất, tạp chất không rõ $\leq 0,5\%$	$< 0,1\%$	$< 0,1\%$	$< 0,1\%$
Tổng lượng tạp chất $\leq 7,0\%$	0,15%	1,3%	2,5%

Mức tăng của các tạp chất D của ramipril và mức tăng nhẹ của tạp chất E của ramipril và D của amlodipin đã được quan sát. Tỷ lệ tạp chất phát hiện không vượt quá giá trị ghi trong các chuyên khảo đề cập ở trên cho các sản phẩm được phẩm và hướng dẫn cho các chất được liệu.

Ví dụ 8 Xác định pH của 1,00g chế phẩm của chế phẩm của Ví dụ 1 được cân chính xác vào bình 10 ml, khi 9,00 g của nước Milli Q được thêm vào, và các bình được đóng với nút chai. Hai mẫu của hỗn hợp ược cân ra. Mẫu đầu tiên đã được hòa tan trong 10 phút trong một bồn siêu âm và sau đó trong 10 phút trên máy lắc cơ khí. Sau đó độ pH của các mẫu được đo. Mẫu thứ hai đã được pha trộn và độ pH được đo. Kết quả của các phép đo pH của chế phẩm của Ví dụ 1, chứa amlodipin và ramipril liều: 5mg/2,5mg; 5mg/5mg; 5mg/10mg; 10mg/5mg; 10mg/10mg và đo pH cho một bột a) chứa 2,5mg, 5mg và 10mg của ramipril được thể hiện trong Bảng 8.

Bảng 8. Giá trị pH của chế phẩm của Ví dụ 1 và bột a) chứa ramipril.

	Giá trị pH mẫu 1	Giá trị pH mẫu 2
Chế phẩm AML-RAM 5mg/2,5mg	5,58	5,57

Chế phẩm AML-RAM 5mg/5mg	5,52	5,51
Chế phẩm AML-RAM 5mg/10mg	5,36	5,40
Chế phẩm AML-RAM 10mg/5mg	5,37	5,35
Chế phẩm AML-RAM 10mg/10mg	5,17	5,20
Bột RAM 2,5mg	4,99	5,01
Bột RAM 5mg	4,98	4,97
Bột RAM 10mg	4,97	4,95

Ví dụ 9. Phân tích sự phù hợp của các hoạt chất benzensunfonat amlodipin và perindopril. ter-butylamin

Một phân tích DSC đã được thực hiện trong một hệ thống mở ở một tốc độ làm nóng 10°C mỗi phút sử dụng một hệ thống Mettler DSC Tolledo 1 Star. Fig.2 cho thấy các kết quả phân tích các khả năng tương thích của amlodipin benzensunfonat và perindopril ter-butylamin như một hỗn hợp đơn giản của bột. Việc không có một đỉnh cao bất nguồn từ sự nóng chảy của amlodipin benzensunfonat trong hỗn hợp nhị phân của amlodipin benzensunfonat - perindopril ter-butylamin cho thấy sự không tương thích của hai chất này.

Các kết quả thí nghiệm được trình bày trong các ví dụ cho thấy rõ ràng các chế phẩm và đơn vị dạng liều đơn vị theo các sáng chế chứa các hoạt chất không tương thích dễ bị thoái hóa, sản xuất trong một quy trình đơn giản và thuận lợi về mặt kinh tế theo sáng chế là ổn định trong điều kiện lưu trữ ngắn hạn và dài hạn và đáp ứng giới hạn độ tinh khiết hóa học đặt ra cho các dược phẩm.

Lợi thế của các chế phẩm sáng chế là không cần thiết ổn định pH hoặc điều chỉnh.

Lợi thế nữa của sáng chế là tá dược được biết đến thường được sử dụng trong sản xuất các dạng liều đơn vị rắn, được mô tả trong tài liệu chuyên khảo dược điển và do đó đảm bảo an toàn bệnh nhân, được sử dụng trong chế phẩm. Một ưu điểm khác của chế phẩm của sáng chế là không cần cho tách vật lý của các hoạt chất - trong khi duy trì sự ổn định của chúng.

Lợi thế của quá trình điều chế của một chế phẩm theo sáng chế là việc sử dụng lao động không chuyên sâu và hoạt động đơn giản chỉ việc trộn và nén chặt. Một lợi thế nữa của quá trình này là áp lực cơ học do đó góp phần làm sự suy thoái của các chất ức chế ACE được giảm thiểu.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm ở dạng hỗn hợp bao gồm

a) bột chứa chất ức chế ACE trong đó chất ức chế ACE được chọn từ ramipril, perindopril và muối có thể chấp nhận được trong dược phẩm, hydrat và solvat của chúng, và

b) bột dạng hạt nhỏ chứa chất chặn kênh canxi trong đó chất chặn kênh canxi được chọn từ amlodipin và muối có thể chấp nhận được trong dược phẩm, hydrat và solvat của chúng,

trong đó bột a) và bột dạng hạt nhỏ b) chứa một hoặc nhiều tá dược, trong đó bột a) không tách biệt vật lý với bột dạng hạt nhỏ b).

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất ức chế ACE là ter-butylamin hoặc muối arginin của perindopril, hoặc ramipril ở dạng axit tự do.

3. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ phần trăm của chất ức chế ACE này trong bột a) là từ 2,5 đến 14% tính theo trọng lượng, so với tổng trọng lượng của bột a).

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất chặn kênh canxi là amlodipin benzensulfonat.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ phần trăm của chất chặn kênh canxi này trong bột dạng hạt nhỏ b) là từ 3,5 đến 11% tính theo trọng lượng, so với tổng trọng lượng của bột dạng hạt nhỏ b).

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bột a) chứa tá dược được chọn từ một chất độn và một chất tăng cường độ chảy.

7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó bột a) chứa từ 80 đến 97% trọng lượng chất độn này, so với tổng trọng lượng của bột a).

8. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó bột a) chứa từ 0,5 đến 2,5% trọng lượng của chất tăng cường độ chảy này, so với tổng trọng lượng bột a).

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bột dạng hạt nhỏ b) chứa tá dược được chọn từ chất độn, chất kết dính, chất phân rã và chất tăng cường độ chảy.

10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó bột dạng hạt nhỏ b) chứa từ 55 đến 70% trọng lượng chất độn này, so với tổng trọng lượng của bột dạng hạt nhỏ b).

11. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó bột dạng hạt nhỏ b) chứa từ 15 đến 30% tính theo trọng lượng chất kết dính này, so với tổng trọng lượng của bột dạng hạt nhỏ b).

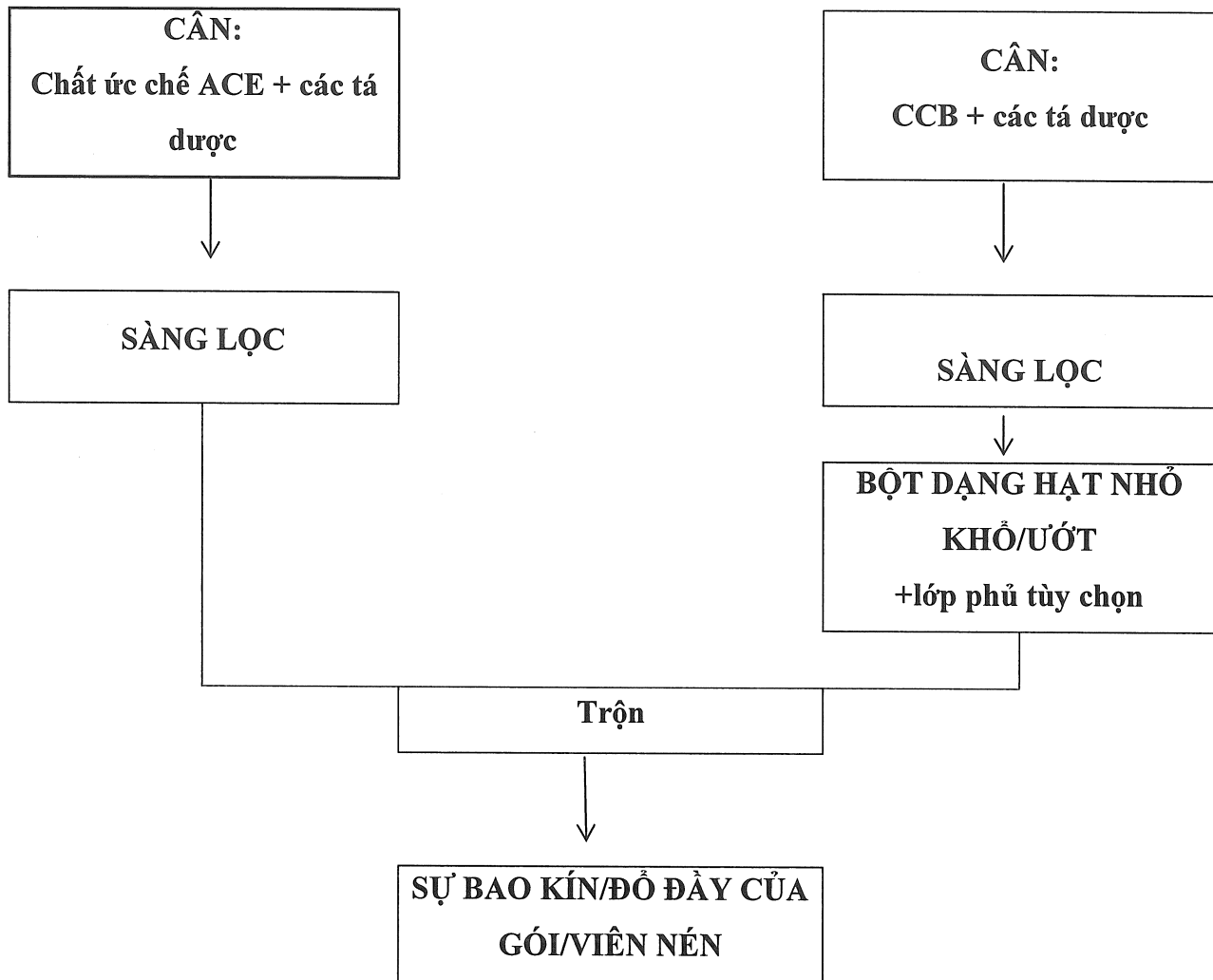
12. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó bột dạng hạt nhỏ b) chứa 0,8 đến 4,3% trọng lượng chất phân rã này, so với tổng trọng lượng của bột dạng hạt nhỏ b).

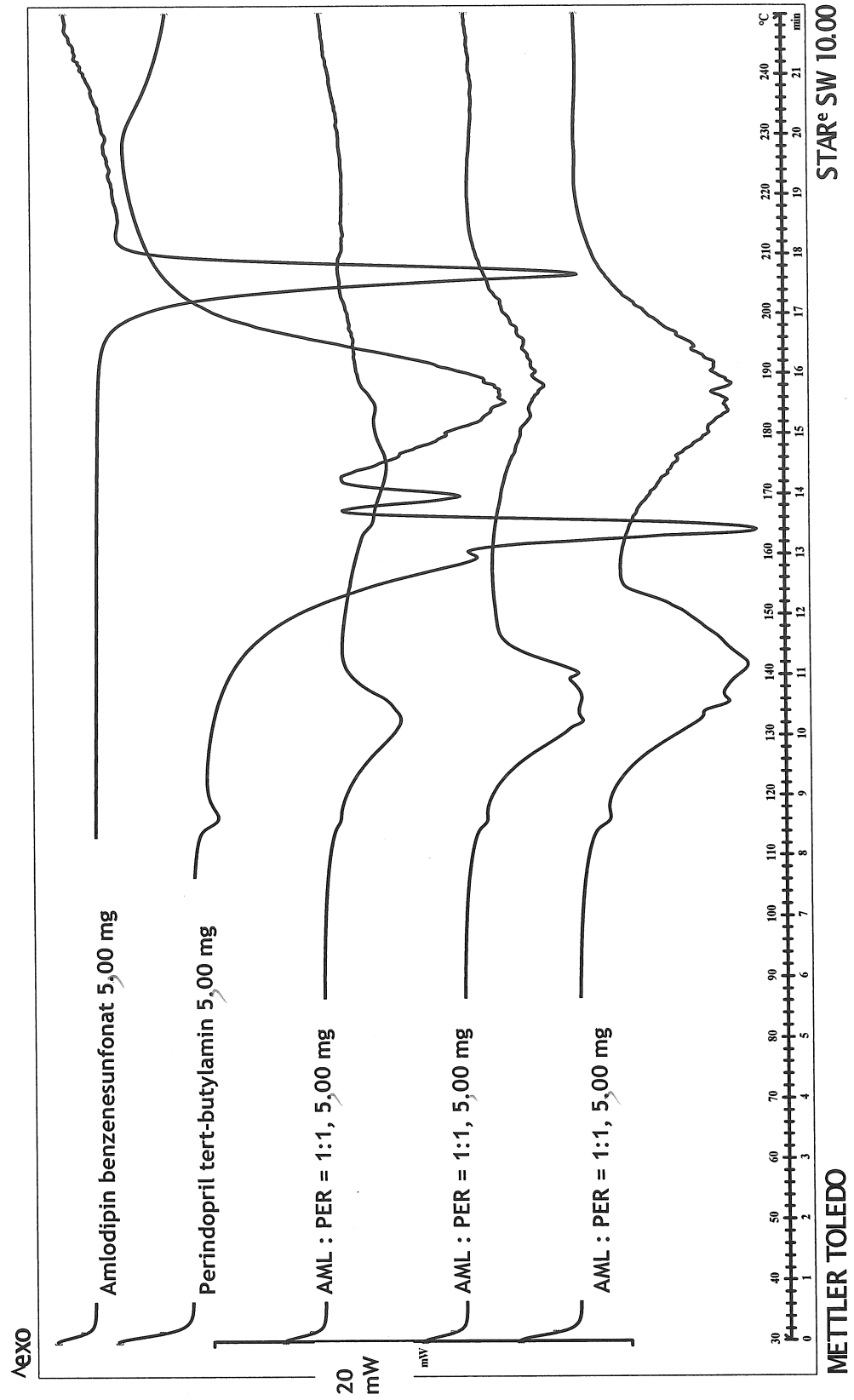
13. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó bột dạng hạt nhỏ b) chứa từ 0,8 đến 1,5% trọng lượng chất tăng cường độ chảy, so với tổng trọng lượng của bột dạng hạt nhỏ b).

14. Dạng liều đơn vị chứa dược phẩm theo bất kỳ một trong các điểm từ 1 đến 11 được lựa chọn từ viên nang, túi gói, dạng que, viên nén và ống thuốc tiêm.

15. Dạng liều đơn vị theo điểm 14, chứa chất ức chế ACE này với lượng từ 0,9 đến 5,0% tính theo trọng lượng và chất chẹn kênh canxi này với lượng từ 2,6 đến 7,1% tính theo trọng lượng so với tổng trọng lượng của chế phẩm ở dạng liều đơn vị.

Hình 1





Hinh. 2