



(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)



1-0038003

(51)<sup>2020.01</sup> A61K 9/24; A61K 31/4422; A61K 9/20; (13) B  
A61K 31/41; A61K 31/505

(21) 1-2020-05590

(22) 29/04/2019

(86) PCT/KR2019/005151 29/04/2019

(87) WO 2019/212214 07/11/2019

(30) 10-2018-0050277 30/04/2018 KR

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/02/2021 395

(73) BORYUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD (KR)

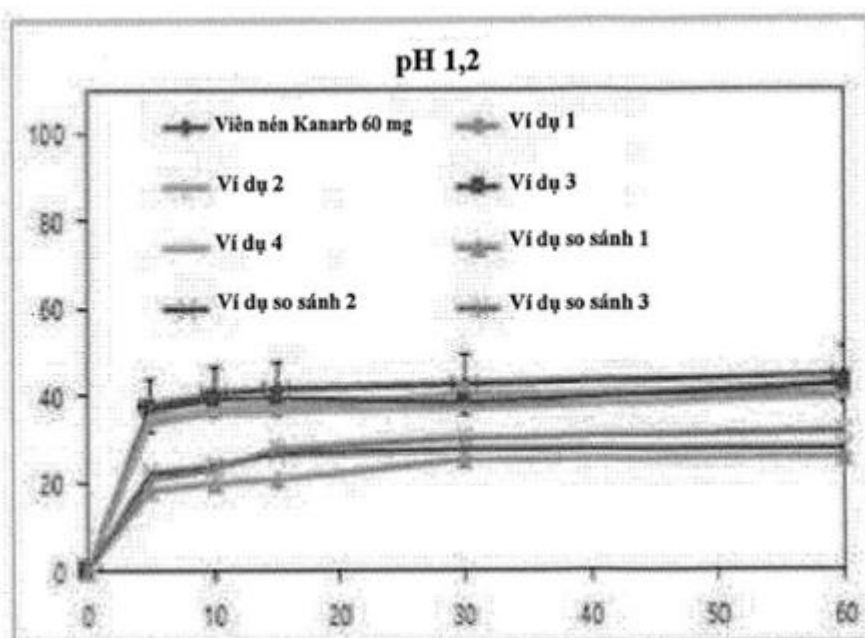
136, Changgyeonggung-ro, Jongno-Gu, Seoul 03127, Republic of Korea

(72) KIM, Sang Yeop (KR).

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

(54) DƯỢC PHẨM

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm, cụ thể hơn là dược phẩm có chứa fimasartan, amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính. Mỗi thành phần hoạt tính trong dược phẩm theo sáng chế có độ hòa tan tốt và độ ổn định cao, qua đó cải thiện đáng kể sự tuân thủ điều trị.



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến dược phẩm, cụ thể là dược phẩm kết hợp có chứa fimasartan, amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính, được phẩm dạng bào chế thành đơn vị liều dùng có chứa fimasartan, amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính thể hiện dạng hòa tan và độ ổn định tốt, và nâng cao sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Đối với chứng tăng huyết áp, việc ngăn ngừa các bệnh động mạch vành và các biến chứng tim mạch như đột quỵ đe dọa mạng sống, suy tim, nhồi máu cơ tim, v.v... bằng cách duy trì huyết áp ở mức bình thường quan trọng hơn việc điều trị chứng cao huyết áp. Vì vậy, điều quan trọng là cần điều chỉnh được huyết áp nằm dưới ngưỡng áp suất ổn định.

Thông thường, các bệnh nhân mắc chứng tăng huyết áp thường kèm theo các bệnh lý tim mạch khác như máu nhiễm mỡ, vì vậy, họ thường được chỉ định sử dụng đồng thời ít nhất hai loại thuốc khác nhau. Ngoài ra, bệnh nhân cần phải dùng thuốc trong thời gian dài. Điều này dẫn tới cần chú ý hơn trong việc lựa chọn các loại thuốc điều trị. Cần sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc với các cơ chế tác động khác nhau và giảm liều dùng của mỗi loại thuốc thay vì sử dụng chỉ một loại thuốc duy nhất, qua đó giúp làm giảm tác dụng phụ do điều trị bằng thuốc trong thời gian dài.

Fimasartan là thuốc ức chế thụ thể angiotensin II được phát triển để điều trị chứng tăng huyết áp và các dấu hiệu y tế khác (Sáng chế có số đăng ký 10-1058284).

Amlodipin là thuốc chặn kênh canxi được phát triển để điều trị chứng tăng huyết áp và các dấu hiệu y tế khác.

Rosuvastatin là thuốc ức chế enzyme HMG-CoA reductaza dùng để ngăn ngừa sự khử HMG-CoA thành muối mevalonat, qua đó cho hiệu quả giữ nồng độ lipid máu và cholesterol ở ngưỡng thấp. Vì vậy, rosuvastatin được sử dụng trong điều trị tăng lipid máu, tăng cholesterol máu, xơ vữa động mạch.

Để điều trị hiệu quả hơn đối với các bệnh tim mạch, bao gồm chứng tăng huyết áp, được phẩm kết hợp có chứa đồng thời fimasartan, amlodipin và rosuvastatin với các cơ chế tác động khác nhau được phát triển. Tuy nhiên, nhược điểm của được phẩm kết hợp là sự tác động qua lại lẫn nhau giữa các thành phần riêng biệt làm ảnh hưởng đến độ hòa tan của các thành phần hoạt tính riêng biệt. Cụ thể là, thuốc Kanarb được bán trên thị trường là dạng được phẩm đơn lẻ của fimasartan có khả năng tan kém ở pH thấp (ví dụ ở pH 1,2-1,4). Nếu được sử dụng dưới dạng được phẩm kết hợp với các thành phần có hoạt tính được học khác, Kanarb có thể thể hiện tốc độ hòa tan thấp hơn so với khi ở dạng được phẩm đơn lẻ.

Ngoài ra, mỗi thành phần nêu trên có khả năng hòa tan khác nhau, do đó, rất khó để bào chế được phẩm có chứa cả ba thành phần được chất nêu trên ở dạng hòa tan hiệu quả đối với cả ba thành phần trên. Được phẩm kết hợp có chứa fimasartan, amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính ở dạng bào chế đơn vị vẫn chưa được thương mại hóa.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế đề xuất được phẩm, bao gồm:

lớp thứ nhất chứa fimasartan, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó, dạng ngậm nước (hydrat) hoặc sonvat của nó; và

lớp thứ hai chứa rosuvastatin, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó, hydrat hoặc sonvat của nó, và amlodipin, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó, hydrat hoặc sonvat của nó,

trong đó lớp thứ hai có chứa hydroxypropyl xenluloza được thể thấp.

Trong được phẩm theo sáng chế, lớp thứ hai có chứa hydroxypropyl xenluloza được thể thấp nhanh chóng bị trương nở khi tiếp xúc với nước, từ đó lớp thứ nhất và lớp thứ hai có thể ngay lập tức tách khỏi nhau, và qua đó có thể phân rã riêng biệt trong khi đang tách khỏi nhau.

Ngoài ra, lớp thứ nhất và lớp thứ hai phân rã riêng biệt mà không gây ảnh hưởng lẫn nhau, dẫn đến các thành phần hoạt tính thuộc mỗi lớp có thể được hòa tan. Mặt khác, mặc dù các dạng hòa tan của lớp thứ nhất và lớp thứ hai là khác nhau, nhưng các tá được như chất mang được dụng, chất phân rã, v.v... hoặc thành phần có hoạt tính được học thuộc mỗi lớp

không gây ảnh hưởng đến dạng hòa tan và mức độ hòa tan của lớp khác. Cụ thể là, mỗi lớp có thể được phân tách tức thời ngay cả khi ở trong dịch dạ dày có môi trường axit pH thấp hơn hoặc bằng 3, và do đó, sự phân rã của lớp thứ nhất không ảnh hưởng đến sự phân rã và mức độ hòa tan của các thành phần hoạt tính của lớp thứ hai, và ngược lại, dẫn đến mỗi thành phần hoạt tính đều thể hiện dạng hòa tan tốt. Kết quả là, cả ba thành phần hoạt tính trong dược phẩm theo sáng chế có thể có dạng hòa tan gần giống hoặc tương tự với các dạng dược phẩm đơn lẻ của mỗi thành phần.

Do đó, các thành phần tương ứng chứa trong lớp thứ nhất và lớp thứ hai của dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể thể hiện từng hoạt tính dược lý hiệu quả mà không gây ảnh hưởng đến các thành phần khác; có thể không gây ra bất kỳ vấn đề nào chẳng hạn như giảm độ ổn định của dược phẩm, v.v... do sự tác động qua lại lẫn nhau giữa các thành phần; có thể làm tăng đáng kể sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân; và có thể dễ dàng đưa vào sản xuất hàng loạt.

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể có độ ổn định tốt và do đó duy trì được trạng thái ổn định trong thời gian dài mà không xảy ra hiện tượng phân tách lớp.

Trong phần mô tả chi tiết sau đây, các thuật ngữ thứ nhất, thứ hai, v.v... được sử dụng chỉ nhằm phân biệt giữa các lớp, các màng, các bước với nhau, và không nhằm chỉ ra thứ tự của chúng hoặc chỉ ra mức độ quan trọng của chúng, và các đặc tính của các lớp, các màng, các bước, v.v... không giới hạn ở các thuật ngữ thứ nhất, thứ hai, v.v... Do đó, các thuật ngữ thứ nhất, thứ hai, v.v... dùng để mô tả sự không giống nhau giữa các lớp, các màng, các bước, v.v... trong phần mô tả chi tiết của sáng chế, yêu cầu bảo hộ, ví dụ, v.v...

Thuật ngữ “dược dụng” được sử dụng ở đây có thể được hiểu là có thể chấp nhận được về mặt sinh lý; quy ước không gây ra phản ứng dị ứng như rối loạn tiêu hóa và chóng mặt, hoặc các phản ứng tương tự khác khi sử dụng cho người; và nó thường được sử dụng bởi những người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật trong bào chế dược phẩm.

Thuật ngữ “hydrat” được sử dụng ở đây có nghĩa là fimasartan, muối dược dụng của nó hoặc đồng phân quang học của nó; amlodipin, muối dược dụng của nó hoặc đồng phân quang học của nó; rosuvastatin, muối dược dụng của nó hoặc đồng phân quang học của nó; hoặc dạng tương tự khác liên kết với nước bằng lực liên kết liên phân tử không cộng hóa trị, và có thể chứa một lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ phân tử nước. Cụ thể là, dạng hydrat

kể trên có thể chứa phân tử nước với tỷ lệ số mol là 0,25-10 mol trên một mol thành phần hoạt tính, và cụ thể hơn nữa là khoảng 0,5 mol, khoảng 1 mol, khoảng 1,5 mol, khoảng 2 mol, khoảng 2,5 mol, khoảng 3 mol, khoảng 5 mol, v.v... phân tử nước trên một mol thành phần hoạt tính.

Thuật ngữ “sonvat” được sử dụng ở đây có nghĩa là fimasartan, muối dược dụng của nó hoặc đồng phân quang học của nó; amlodipin, muối dược dụng của nó hoặc đồng phân quang học của nó; hoặc rosuvastatin, muối dược dụng của nó hoặc đồng phân quang học của nó liên kết với dung môi không phải nước bằng lực liên kết liên phân tử, và có thể chứa một lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ phân tử dung môi. Cụ thể là, dạng sonvat kể trên có thể chứa phân tử dung môi với tỷ lệ số mol là 0,25-10 mol trên một mol thành phần hoạt tính, và cụ thể hơn nữa là khoảng 0,5 mol, khoảng 1 mol, khoảng 1,5 mol, khoảng 2 mol, khoảng 2,5 mol, khoảng 3 mol, khoảng 5 mol, v.v... phân tử dung môi trên một mol thành phần hoạt tính.

Thuật ngữ “có chứa fimasartan là thành phần hoạt tính” có thể có nghĩa là “có chứa fimasartan dạng tinh khiết, muối dược dụng của nó, đồng phân quang học của nó hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó”. Ví dụ, “một lớp chứa fimasartan là thành phần hoạt tính” có nghĩa là lớp chứa fimasartan ở dạng tinh khiết, dạng muối dược dụng của nó, dạng đồng phân quang học của nó, hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó, và “hỗn hợp chứa fimasartan là thành phần hoạt tính” có nghĩa là hỗn hợp chứa fimasartan ở dạng tinh khiết, dạng muối dược dụng của nó, dạng đồng phân quang học của nó, hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó.

Thuật ngữ “có chứa amlodipin là thành phần hoạt tính” có thể có nghĩa là “có chứa amlodipin dạng tinh khiết, muối dược dụng của nó, đồng phân quang học của nó hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó”. Ví dụ, “một lớp chứa amlodipin là thành phần hoạt tính” có nghĩa là lớp chứa amlodipin ở dạng tinh khiết, dạng muối dược dụng của nó, dạng đồng phân quang học của nó, hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó, và “hỗn hợp chứa amlodipin là thành phần hoạt tính” có nghĩa là hỗn hợp chứa amlodipin ở dạng tinh khiết, dạng muối dược dụng của nó, dạng đồng phân quang học của nó, hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó.

Thuật ngữ “có chứa rosuvastatin là thành phần hoạt tính” có thể có nghĩa là “có chứa rosuvastatin dạng tinh khiết, muối dược dụng của nó, đồng phân quang học của nó hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó”. Ví dụ, “một lớp chứa rosuvastatin là thành phần hoạt tính” có nghĩa là lớp chứa rosuvastatin ở dạng tinh khiết, dạng muối dược dụng của nó, dạng đồng

phân quang học của nó, hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó, và “hỗn hợp chứa rosuvastatin là thành phần hoạt tính” có nghĩa là hỗn hợp chứa chứa rosuvastatin ở dạng tinh khiết, dạng muối dược dụng của nó, dạng đồng phân quang học của nó, hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó.

Theo phương án thực hiện ưu tiên theo sáng chế, dược phẩm có thể là dạng bào chế đơn vị có chứa fimasartan, rosuvastatin và amlodipin là thành phần hoạt tính.

Theo phương án thực hiện ưu tiên theo sáng chế, lớp thứ hai có thể có chứa hydroxypropyl xenluloza được thể thấp với lượng 3-50% theo khối lượng lớp thứ hai, và tốt hơn là chiếm 5-40% khối lượng lớp thứ hai. Với lượng hydroxypropyl xenluloza được thể thấp nêu trên, lớp thứ hai có thể nhanh chóng trương nở, dẫn đến sự phân tách nhanh chóng giữa lớp thứ nhất và lớp thứ hai. Nhờ đó, ngay cả khi lớp thứ hai phân rã nhanh hơn lớp thứ nhất thì lớp thứ nhất cũng không bị ảnh hưởng bởi sự phân rã của lớp thứ hai, và qua đó mỗi thành phần hoạt tính trong lớp thứ nhất và lớp thứ hai đều thể hiện dạng hòa tan tốt.

Ngoài ra, với lượng hydroxypropyl xenluloza được thể thấp nêu trên, viên nén có thể được giữ ở một kích thước thích hợp, do đó làm tăng sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân và tạo điều kiện để thực hiện nén dược phẩm thành viên nén. Ngoài ra, có thể duy trì tốt sự đồng nhất về hàm lượng của mỗi thành phần trong mỗi viên nén, và qua đó có thể dễ dàng sản xuất hàng loạt.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, lớp thứ nhất và lớp thứ hai có thể thể hiện các tốc độ hòa tan khác nhau trong môi trường hòa tan. Ở trường hợp này, môi trường hòa tan có thể là dung dịch axit clohydric có pH là 1,2.

Theo phương án thực hiện ưu tiên theo sáng chế, lớp thứ hai có thể phân rã trước lớp thứ nhất trong môi trường hòa có thể là dung dịch axit clohydric có pH là 1,2.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, dược phẩm có thể ở dạng viên nén, và cụ thể hơn là ở dạng viên nén hai lớp. Theo phương án thực hiện của sáng chế, lớp thứ nhất của viên nén hai lớp có thể có chứa fimasartan là thành phần hoạt tính, và lớp thứ hai có thể có chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính sao cho thành phần hoạt tính của lớp thứ nhất, tức là fimasartan, và thành phần hoạt tính của lớp thứ hai, tức là amlodipin và rosuvastatin, tách biệt và không trộn lẫn với nhau.

Thông thường, đối với viên nén hai lớp, hai lớp có đặc tính khác nhau được liên kết với nhau bằng lực vật lý. Trong quá trình phân rã, ở vùng giao thoa giữa hai lớp, hai lớp không được phân tách và di chuyển khỏi nhau, dẫn đến thành phần trong lớp này làm giảm sự phân rã và hòa tan của lớp kia.

Tuy nhiên, dược phẩm theo sáng chế có thể có dạng hòa tan tốt cho dù chứa cùng lúc ba thành phần hoạt tính trong một viên nén dạng hai lớp. Dược phẩm theo sáng chế thể hiện dạng hòa tan và tính sinh khả dụng giống hoặc tương đương với các dược phẩm đơn lẻ chứa fimasartan, rosuvastatin và amlodipin, nhờ đó tăng cường đáng kể sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, lớp thứ nhất có thể có các hạt chứa fimasartan là thành phần hoạt tính. Các hạt này có thể là hạt khô hoặc hạt ướt, và cụ thể theo phương án thực hiện ưu tiên là dạng hạt ướt.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, lớp thứ hai chứa rosuvastatin, muối dược dụng của nó, đồng phân quang học của nó, hydrat hoặc sonvat của nó, và amlodipin, muối dược dụng của nó, đồng phân quang học của nó, hydrat hoặc sonvat của nó, được trộn lẫn với nhau.

Dược phẩm theo sáng chế, trong lớp thứ hai có các thành phần, và cụ thể là thành phần hoạt tính riêng biệt được trộn lẫn nhưng vẫn thể hiện được độ ổn định tốt, tức là rosuvastatin có thể duy trì trạng thái ổn định trong thời gian dài. Ngoài ra, thành phần hoạt tính trong lớp thứ hai không cần phải được chuẩn bị dưới dạng hạt, do đó giúp quá trình bào chế trở nên đơn giản, làm tăng hiệu quả sản xuất và dễ dàng sản xuất hàng loạt.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, muối dược dụng của fimasartan có thể được chọn từ nhóm chất bao gồm muối vô cơ, muối axit vô cơ, muối axit hữu cơ, muối axit sulfonic, muối axit amin và muối amin. Cụ thể là, muối dược dụng của fimasartan có thể là, nhưng không giới hạn, muối vô cơ được tạo thành với canxi, kali, natri, magie; muối axit vô cơ được tạo thành với axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iodic, axit perchloric, axit sulfuric; muối axit hữu cơ được tạo thành với axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit succinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit propionic, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit alacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit cacbonic, axit vanilic, axit mandelic, axit

mucic, axit pamoic, axit pantothenic; muối axit sulfonic tạo thành từ axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit etandisulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit naphthalendisulfonic, axit naphталensulfonic; muối axit amin được tạo thành từ glycin, arginin, lysin; muối amin được tạo thành từ trimetylamin, meglumin, trietylamin, amoniac, pyridin, picolin, cholin. Cụ thể là, muối được dụng của fimasartan có thể là muối kali fimasartan, muối axit toluensulfonic fimasartan hoặc muối amoni fimasartan, và cụ thể hơn nữa là muối kali fimasartan.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, dạng hydrat của fimasartan, muối được dụng của nó hoặc đồng phân quang học của nó có thể là dạng monohydrat hoặc trihydrat, và cụ thể là dạng monohydrat hoặc trihydrat của kali fimasartan, và cụ thể hơn nữa là dạng trihydrat của kali fimasartan.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, liều dùng hàng ngày của fimasartan, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó là khoảng 0,5-240 mg ở dạng muối kali fimasartan, cụ thể hơn là khoảng 10-180 mg, cụ thể hơn nữa là khoảng 20-120 mg, và cụ thể hơn nữa là khoảng 30-60 mg, ví dụ là khoảng 30-60 mg muối kali fimasartan.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, amlodipin trong lớp thứ hai có thể có chứa hỗn hợp đồng phân đối quang của amlodipin, (S)-amlodipin hoặc (R)-amlodipin, và cụ thể là có chứa hỗn hợp đồng phân đối quang của amlodipin hoặc (S)-amlodipin.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, muối được dụng của amlodipin nằm trong lớp thứ hai có thể được chọn từ nhóm chất bao gồm muối vô cơ, muối axit vô cơ, muối axit hữu cơ, muối axit sulfonic, muối axit amin và muối amin. Cụ thể là, muối được dụng của amlodipin có thể là các muối được tạo thành từ axit clohydric, axit bromhidric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit axetic, axit maleic, axit fumaric, axit lactic, axit tartatic, axit citric, axit gluconic, axit besylic, axit camsylic, và cụ thể hơn nữa là muối amlodipin besylat.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, liều dùng hàng ngày của amlodipin, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó là khoảng 0,1-20 mg ở dạng amlodipin, cụ thể hơn là khoảng 3-15 mg, và cụ thể hơn nữa là khoảng 5-10 mg, ví dụ là khoảng 5-10 mg amlodipin.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, muối được dụng của rosuvastatin nằm trong lớp thứ hai có thể được chọn từ nhóm chất bao gồm muối vô cơ, muối axit vô cơ, muối axit hữu cơ, muối axit sulfonic, muối axit amin và muối amin. Cụ thể là, muối được dụng của rosuvastatin có thể là muối vô cơ tạo thành từ canxi, kali, natri, magie hoặc tương tự, và cụ thể hơn là muối canxi rosuvastatin.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, liều dùng hàng ngày của rosuvastatin, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó là khoảng 1-40 mg ở dạng rosuvastatin, cụ thể hơn là khoảng 3-30 mg, và cụ thể hơn nữa là khoảng 5-20 mg, ví dụ là khoảng 5 mg, 10 mg hoặc khoảng 20 mg rosuvastatin.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, dược phẩm có thể có chứa fimasartan, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó trên một đơn vị dạng bào chế là khoảng 0,5-240 mg ở dạng muối kali fimasartan, cụ thể hơn là khoảng 10-180 mg, cụ thể hơn nữa là khoảng 20-120 mg, và cụ thể hơn nữa là khoảng 30-60 mg, ví dụ có thể có chứa khoảng 30 mg hoặc khoảng 60 mg muối kali fimasartan.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, dược phẩm có thể có chứa amlodipin, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó trên một đơn vị dạng bào chế là khoảng 0,1-20 mg ở dạng amlodipin, cụ thể hơn là khoảng 3-15 mg, và cụ thể hơn nữa là khoảng 5-10 mg, ví dụ, có thể có chứa khoảng 5 mg hoặc khoảng 10 mg amlodipin.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, dược phẩm có thể có chứa rosuvastatin, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó hoặc dạng hydrat hoặc sonvat của nó trên một đơn vị dạng bào chế là khoảng 1-40 mg ở dạng rosuvastatin, cụ thể hơn là khoảng 3-30 mg, và cụ thể hơn nữa là khoảng 5-10 mg, ví dụ, có thể có chứa khoảng 5 mg, 10 mg hoặc khoảng 20 mg rosuvastatin.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, dược phẩm có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn, một hoặc vài lần trong một ngày, cụ thể là 1-3 lần/ngày, và cụ thể hơn nữa là 1-2 lần/ngày, và có thể điều chỉnh tùy thuộc trạng thái của bệnh nhân.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng các bệnh tim mạch, trong đó các bệnh tim mạch có thể là chứng tăng huyết áp,

co thắt động mạch, tĩnh mạch sâu, suy tim, chứng tim to, nhồi máu não, đái tháo đường, chứng béo phì, tăng lipit máu, bệnh động mạch vành, đau thắt ngực ổn định mãn tính, đau thắt ngực do co thắt mạch vành, đột quy, nhồi máu cơ tim, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, suy tim xung huyết, kháng insulin, rối loạn dung nạp glucose, tiền đái tháo đường, biến chứng đái tháo đường tuýp 2, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn lipit máu, suy giảm nhận thức, sa sút trí tuệ, v.v..., và cụ thể là các chứng tăng huyết áp, co thắt động mạch, tĩnh mạch sâu, chứng tim to, nhồi máu não, tăng lipit máu, bệnh động mạch vành, đau thắt ngực ổn định mãn tính, đau thắt ngực do co thắt mạch vành, đột quy, nhồi máu cơ tim, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, suy tim xung huyết, v.v..., và cụ thể hơn nữa là chứng tăng huyết áp, tăng lipit máu.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, lớp thứ nhất và lớp thứ hai có thể có chứa thêm các phụ gia được dụng tương ứng. Các phụ gia được dụng trong lớp thứ nhất và lớp thứ hai có thể là giống hoặc khác nhau.

Các phụ gia được dụng này có thể là các chất mang, tá dược, chất pha loãng, chất độn, chất chống oxy hóa, chất ổn định, chất trợ tan, dung dịch đệm, chất làm đầy, chất chống đông, chất làm trơn, chất làm phân rã, chất làm ẩm, chất tạo hương, chất tạo nhũ tương, chất tạo hỗn dịch, chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản hoặc hỗn hợp của chúng. Các phụ gia này có thể được đưa vào trong dược phẩm với lượng liều dùng thông thường.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, lớp thứ hai có thể có chứa chất ổn định là chất phụ gia được dụng.

Cụ thể là, phụ gia có thể là, nhưng không giới hạn, lactoza, dextroza, canxi silicat, tinh bột ngô, tinh bột natri glycolat, sucroza, sorbitol, manitol, xylitol, erythritol, maltitol, tinh bột, nhựa gỗ trầm, alginat, tinh bột hồ hóa, gelatin, canxi phosphat khan, canxi dihydrophosphat, dicanxi hydrophosphat, canxi silicat, xenluloza, methyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmeloza, crospovidon, silic dioxit dạng keo khan, povidon, copovidon, polyvinyl pyrolidon, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl methylxenluloza, hydroxypropyl etylxenluloza, methyl hydroxybenzoat, propyl hydroxybenzoat, aerosil, bột talc, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, dầu thầu dầu hydro hóa, polyetylen glycol hoặc hỗn hợp của chúng. Cụ thể, các phụ gia nêu trên có thể có mặt trong dược phẩm dưới dạng chất nền, không

phản ứng với fimasartan, rosuvastatin hoặc amlodipin là thành phần hoạt tính trong dược phẩm, do đó không làm giảm độ ổn định của dược phẩm.

Cụ thể hơn là, trong số các phụ gia nêu trên, các chất sau đây có thể được sử dụng làm chất ổn định, bao gồm: meglumin, canxi phosphat khan, monocalxi phosphat, dicalxi phosphat, magie phosphat, nhôm phosphat hoặc hỗn hợp của chúng, và cụ thể hơn nữa là meglumin, canxi phosphat khan, monocalxi phosphat, dicalxi phosphat hoặc hỗn hợp của chúng. Trong các phụ gia nêu trên, các chất sau đây có thể được sử dụng làm chất kết dính: hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, tinh bột, gelatin, syrup glucoza, polyvinyl pyrrolidon, polyetylen glycol 6000, metyl xenluloza, etyl xenluloza, cacboxymetyl xenluloza, hỗn hợp của chúng hoặc tương tự. Trong số các phụ gia nêu trên, các chất sau đây có thể được sử dụng làm chất phân rã: tinh bột hoặc tinh bột biến tính như tinh bột natri glycolat, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột tiền gelatin hóa hoặc tương tự; các chất khoáng như bentonit, montmorillonit, magie nhôm silicat (veegum) hoặc tương tự; xenluloza như natri croscarmelloza, v.v...; gồm như gồm guaran, gồm xanthan, v.v...; các polyme liên kết chéo như crospovidon, v.v...; natri hydrocacbonat, axit xitric, hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất sau đây có thể được sử dụng làm chất chảy: magie stearat, canxi stearat, axit stearic, natri stearat fumarat, polyetylen glycol, silic dioxit, hỗn hợp của chúng hoặc tương tự. Các chất sau đây có thể được sử dụng làm chất hòa loãng: xenluloza vi tinh thể, lactoza hydrat, glucoza, manitol, alginat, muối kim loại kiềm thổ, đất sét, polyetylen glycol, canxi hydrophosphat, hỗn hợp của chúng hoặc tương tự. Các chất sau đây có thể được sử dụng làm chất trợ tan: natri lauryl sulfat, este polyoxyetylen sorbitan của axit béo như polysorbat, v.v..., natri docusat, hỗn hợp của chúng hoặc tương tự. Các chất sau đây có thể được sử dụng làm chất hoạt động bề mặt: cremophor, poloxame, docusat và muối docusat được dùng hoặc hỗn hợp của chúng, v.v...

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, lớp thứ nhất có thể có chứa chất kết dính, chất phân rã, chất làm trơn, chất làm loãng, chất làm chảy hoặc hỗn hợp của chúng là chất phụ gia được dùng, và lớp thứ hai, ngoài hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, có thể có chứa chất phân rã, chất làm trơn, chất làm loãng, chất làm chảy hoặc hỗn hợp của chúng là chất phụ gia được dùng.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, ngoài hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, lớp thứ hai có thể chứa thêm nhiều loại phụ gia khác như tinh bột, sucroza, tinh bột

1500, canxi dihydrophosphat, sorbitol, canxi phosphat, canxi cacbonat, manitol, lactoza, xenluloza vi tinh thể hoặc hỗn hợp của chúng. Cụ thể là, ngoài hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, lớp thứ hai có thể có chứa thêm manitol, lactoza, xenluloza vi tinh thể hoặc hỗn hợp của chúng, và cụ thể hơn là có chứa xenluloza vi tinh thể.

Ví dụ, lớp thứ nhất chứa fimasartan là thành phần hoạt tính có thể có chứa natri coscarmeloza, hydroxypropyl xenluloza, magie stearat, xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, lactoza hydrat hoặc hỗn hợp của chúng, và lớp thứ hai chứa rosuvastatin và amlodipin là thành phần hoạt tính có thể chứa crospovidon, manitol, xenluloza vi tinh thể, lactoza, lactoza hydrat, meglumin, silic dioxit dạng keo khan, magie stearat hoặc hỗn hợp của chúng và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, ngoài lớp thứ nhất và lớp thứ hai, viên nén có thể có thêm lớp bao ngoài. Phương pháp để tạo ra lớp bao ngoài cho viên nén có thể được lựa chọn thích hợp từ các phương pháp đã biết dùng để tạo lớp bao phim trên bề mặt viên nén, chẳng hạn như phương pháp phủ lớp mỏng tầng sôi, phương pháp phủ phun, phương pháp phủ khô, v.v... Lớp bao ngoài có thể có chứa hydroxypropyl methylxenluloza, etyl xenluloza, polyvinyl axetat, polyetylen glycol, titan dioxit, sắt oxit, v.v... hoặc Opadry dưới dạng biệt dược. Lớp bao ngoài nêu trên có thể chiếm, cụ thể như 0,5-10,00% tổng khối lượng viên nén, cụ thể hơn là chiếm 1,0-6,0%, và cụ thể hơn nữa là chiếm 2,0-5,0% tổng khối lượng viên nén.

Phương pháp để bào chế được phẩm theo sáng chế bao gồm:

bước thứ nhất là chuẩn bị hỗn hợp có chứa fimasartan, muối dược dụng của nó, đồng phân quang học của nó, hydrat hoặc sonvat của nó, và phụ gia dược dụng;

bước thứ hai là chuẩn bị hỗn hợp chứa rosuvastatin, muối dược dụng của nó, đồng phân quang học của nó, hydrat hoặc sonvat của nó, và amlodipin, muối dược dụng của nó, đồng phân quang học của nó, hydrat hoặc sonvat của nó, và các phụ gia dược dụng; và

bước nén các hỗn hợp đã chuẩn bị trong bước thứ nhất và bước thứ hai thành viên nén.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, trong bước thứ hai, phụ gia dược dụng bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thể thấp.

Theo phương án thực hiện ưu tiên theo sáng chế, hỗn hợp được chuẩn bị trong bước thứ hai có thể có chứa hydroxypropyl xenluloza được thể thấp với lượng khoảng 3-50% khối lượng lớp thứ hai, và tốt hơn là chiếm khoảng 5-40% khối lượng lớp thứ hai.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, bước thứ nhất có thể bao gồm bước bào chế hạt chứa fimasartan, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó, hydrat hoặc sonvat của nó. Cụ thể là, bước bào chế hạt nêu trên có thể được thực hiện bằng cách tạo hạt ướt hoặc tạo hạt khô, và cụ thể hơn nữa là được thực hiện bằng cách tạo hạt ướt.

Các phương pháp chuẩn bị được áp dụng cho các chất trong dược phẩm theo sáng chế là như nhau nếu không có sự trái ngược với nhau.

Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị hoặc phòng các bệnh tim mạch, bao gồm:

lớp thứ nhất có chứa dimasartan là thành phần hoạt tính; và

lớp thứ hai có chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính,

trong đó lớp thứ hai có chứa hydroxypropyl xenluloza được thể thấp.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng các bệnh tim mạch bằng cách sử dụng dược phẩm với một lượng có hiệu quả trị liệu, dược phẩm bao gồm:

lớp thứ nhất có chứa dimasartan là thành phần hoạt tính; và

lớp thứ hai có chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính,

trong đó lớp thứ hai có chứa hydroxypropyl xenluloza được thể thấp.

Sáng chế đề xuất sử dụng dược phẩm dùng để điều trị hoặc phòng các bệnh tim mạch, dược phẩm bao gồm:

lớp thứ nhất có chứa dimasartan là thành phần hoạt tính; và

lớp thứ hai có chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính,

trong đó lớp thứ hai có chứa hydroxypropyl xenluloza được thể thấp.

Các chất được đề cập trong dược phẩm của sáng chế được sử dụng như nhau trong dược phẩm, phương pháp điều trị và cách sử dụng để điều trị là như nhau nếu không có sự mâu thuẫn với nhau.

Sáng chế đề xuất dược phẩm dạng đơn vị có chứa fimasartan, rosuvastatin và amlodipin là thành phần hoạt tính, trong đó cả ba thành phần đều có tốc độ tan và độ ổn định tốt, qua đó cải thiện đáng kể sự tuân thủ điều trị của người bệnh, không có hiện tượng tác động qua lại lẫn nhau giữa các thành phần mặc dù cả ba thành phần đều được chứa trong cùng một đơn vị bào chế.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig.1 là biểu đồ thể hiện tốc độ tan của fimasartan trong viên nén theo các Ví dụ và viên nén theo các Ví dụ so sánh.

Fig.2 là biểu đồ thể hiện tốc độ tan của amlodipin trong viên nén theo các Ví dụ và viên nén theo các Ví dụ so sánh.

Fig.2 là biểu đồ thể hiện tốc độ tan của rosuvastatin trong viên nén theo các Ví dụ và viên nén theo các Ví dụ so sánh.

Trên cách Fig.1-3, trục thẳng đứng thể hiện tốc độ tan (%) và trục nằm ngang thể hiện đơn vị thời gian (phút).

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết thông qua các ví dụ. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng các ví dụ được mô tả sau đây chỉ nhằm mục đích minh họa làm sáng tỏ sáng chế, và không giới hạn phạm vi của sáng chế. Thông qua các ví dụ của sáng chế, những người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu rõ sáng chế.

Kali fimasartan trihydrat được sử dụng trong các Ví dụ và Ví dụ so sánh được mua từ công ty trách nhiệm hữu hạn dược phẩm Boryung, amlodipin besylat được mua từ tiến sỹ Reddy, canxi rosuvastatin được mua từ MSN, meglumin được mua từ Merk (Đức), crospovidon được mua từ ISP, và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp được sử dụng là NBD-021 (mua từ công ty trách nhiệm hữu hạn ShinEtsu).

## Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1:

### (1) Bào chế hạt chứa fimasartan là thành phần hoạt tính

Các hạt có chứa fimasartan là thành phần hoạt tính được bào chế theo phương pháp sau đây sao cho thành phần và hàm lượng của chúng trên một đơn vị bào chế (400 mg) có thể phù hợp với mô tả trên bảng 1 sau đây.

Kali fimasartan trihydrat, xenluloza vi tinh thể và natri croscarmeloza được trộn lẫn với nhau trong 10 phút, sau đó hỗn hợp tiếp tục được đưa vào máy trộn tốc độ cao trong 3 phút để bào chế thành hỗn hợp có chứa fimasartan là thành phần hoạt tính.

Ngoài ra, hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 60 ml nước tinh khiết để tạo thành dung dịch kết dính.

Dung dịch kết dính sau đó được đưa vào máy trộn tốc độ cao, kế đó dạng hạt ướt của hỗn hợp có chứa fimasartan là thành phần hoạt tính được điều chỉnh kích thước thông qua rây có lỗ sàng cỡ 20, và sau đó được làm khô. Sau khi được làm khô, natri croscarmeloza được thêm vào hạt và được trộn cùng nhau trong máy trộn nón kép trong khoảng năm phút, sau đó, magie stearat được thêm vào trong máy trộn và được trộn thêm khoảng năm phút, tạo ra các hạt có chứa fimasartan là thành phần hoạt tính.

### (2) Bào chế hỗn hợp có chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính

Hỗn hợp có chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính trong Ví dụ 1 được bào chế theo hàm lượng trên mỗi đơn vị bào chế được thể hiện trên bảng 1 dưới đây.

Đầu tiên, amlodipin besylat, canxi rosuvastatin, chất ổn định (tức là meglumin và silic dioxit dạng keo khan) được trộn lẫn với nhau trong năm phút và được rây qua rây lọc cỡ lỗ 30. Hỗn hợp thu được được đưa vào máy trộn nón kép có chứa sẵn xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp và crospovidon và được trộn trong 15 phút. Chất làm chảy magie stearat được thêm vào hỗn hợp và được trộn trong 5 phút, tạo ra hỗn hợp có chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính.

### (3) Nén tạo viên nén

Các hạt chứa fimasartan là thành phần hoạt tính và hỗn hợp có chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính được đưa tương ứng vào mỗi khuôn dập và được nén để tạo thành viên nén hai lớp.

Viên nén hai lớp được tạo ra bằng máy ép viên nén đa lớp (máy ép viên nén hai lớp Piccola) sao cho độ cứng của viên nén có thể đạt 10-15 kp. Độ bở của các viên nén thành phẩm được đo bằng máy thử độ bở (100 lần rơi tự do ở tốc độ 25 vòng/phút). Viên nén có độ cứng hợp lý khi độ bở dưới 0,1%. Độ cứng của viên nén được đo bằng máy VARIAN VK200.

Ví dụ 2:

Viên nén hai lớp được bào chế theo cùng phương pháp với Ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ thành phần và hàm lượng trên một đơn vị bào chế của chúng được điều chỉnh theo Ví dụ 2 trên bảng 1.

Ví dụ 3:

Viên nén hai lớp được bào chế theo cùng phương pháp với Ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ thành phần và hàm lượng trên một đơn vị bào chế của chúng được điều chỉnh theo Ví dụ 3 trên bảng 1.

Ví dụ 4:

Viên nén hai lớp được bào chế theo cùng phương pháp với Ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ thành phần và hàm lượng trên một đơn vị bào chế của chúng được điều chỉnh theo Ví dụ 4 trên bảng 1.

Bảng 1: Thành phần và hàm lượng của viên nén hai lớp trong các Ví dụ 1-4

| mg/viên nén                                  | Ví dụ 1 | Ví dụ 2 | Ví dụ 3 | Ví dụ 4 |
|----------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Hạt chứa fimasartan làm thành phần hoạt tính |         |         |         |         |
| Kali fimasartan trihydrat                    | 66,0    | 66,0    | 66,0    | 66,0    |
| Xenluloza vi tinh thể                        | 72,75   | 72,75   | 72,75   | 72,75   |
| Natri Croscarmeloza                          | 7,5     | 7,5     | 7,5     | 7,5     |
| Hydroxypropyl xenluloza                      | 1,5     | 1,5     | 1,5     | 1,5     |

|                                                                |      |       |       |       |
|----------------------------------------------------------------|------|-------|-------|-------|
| Magie stearat                                                  | 2,25 | 2,25  | 2,25  | 2,25  |
| hỗn hợp chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính |      |       |       |       |
| Amlodipin besylat                                              | 13,9 | 13,9  | 13,9  | 13,9  |
| Canxi rosuvastatin                                             | 20,8 | 20,8  | 20,8  | 20,8  |
| Xenluloza vi tinh thể                                          | 81,3 | 118,8 | 156,3 | 168,8 |
| Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp                          | 100  | 62,5  | 25    | 12,5  |
| Meglumin                                                       | 15,0 | 15,0  | 15,0  | 15,0  |
| Crospovidon                                                    | 12,5 | 12,5  | 12,5  | 12,5  |
| Silic dioxit dạng keo khan                                     | 1,5  | 1,5   | 1,5   | 1,5   |
| Magie stearat                                                  | 5,0  | 5,0   | 5,0   | 5,0   |

#### Ví dụ so sánh 1

##### (1) Hạt chứa fimasartan là thành phần hoạt tính

Các hạt có chứa fimasartan là thành phần hoạt tính trong Ví dụ so sánh 1 được bào chế theo phương pháp được mô tả trên bảng 2 dưới đây sao cho thành phần và hàm lượng của chúng trên một đơn vị bào chế (400 mg).

Kali fimasartan trihydrat, xenluloza vi tinh thể và natri croscarmeloza được trộn lẫn với nhau trong 10 phút, sau đó hỗn hợp tiếp tục được đưa vào máy trộn tốc độ cao trong 3 phút để bào chế thành hỗn hợp có chứa fimasartan là thành phần hoạt tính.

Ngoài ra, hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 60 ml nước tinh khiết để tạo thành dung dịch kết dính.

Dung dịch kết dính sau đó được đưa vào máy trộn tốc độ cao, kế đó dạng hạt ướt của hỗn hợp có chứa fimasartan được điều chỉnh kích thước thông qua rây lọc cỡ 20, và sau đó được làm khô. Sau khi được làm khô, natri croscarmeloza được thêm vào hạt và được trộn cùng nhau trong máy trộn nón kép trong khoảng năm phút, sau đó, magie stearat được thêm vào trong máy trộn và được trộn thêm khoảng năm phút, tạo ra các hạt có chứa fimasartan là thành phần hoạt tính.

(2) Bào chế hỗn hợp có chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính

Hỗn hợp có chứa amlodipin và rosuvastatin trong Ví dụ so sánh 1 được bào chế theo hàm lượng trên mỗi đơn vị bào chế được thể hiện trên bảng 2 dưới đây.

Amlodipin besylat, canxi rosuvastatin, chất ổn định (tức là meglumin và silic dioxit dạng keo khan) được trộn lẫn với nhau trong năm phút để tạo thành hỗn hợp. Hỗn hợp được đưa vào lọc qua rây lọc cỡ 30. Hỗn hợp thu được được đưa vào máy trộn nón kép có chứa sẵn manitol và crospovidon, và được trộn trong 15 phút. Chất làm chảy magie stearat được thêm vào hỗn hợp và được trộn trong 5 phút, tạo ra hỗn hợp có chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính.

(3) Nén tạo viên nén

Các hạt chứa fimasartan là thành phần hoạt tính và hỗn hợp có chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính được đưa tương ứng vào mỗi khuôn dập và được nén để tạo thành viên nén hai lớp.

Viên nén hai lớp được tạo ra bằng máy ép viên nén hai lớp (máy ép viên nén hai lớp Piccola) sao cho độ cứng của viên nén có thể đạt 10-15 kp. Độ bở của các viên nén thành phẩm được đo bằng máy thử độ bở (100 lần rơi tự do ở tốc độ 25 vòng/phút). Viên nén có độ cứng hợp lý khi độ bở dưới 0,1%. Độ cứng của viên nén được đo bằng máy VARIAN VK200.

Ví dụ so sánh 2

Viên nén hai lớp được bào chế theo cùng phương pháp với Ví dụ so sánh 1 nêu trên, ngoại trừ lactoza được sử dụng thay thế cho manitol và thành phần và hàm lượng trên một đơn vị bào chế của chúng được điều chỉnh theo Ví dụ so sánh 2 trên bảng 2.

Ví dụ so sánh 3

Viên nén hai lớp được bào chế theo cùng phương pháp với Ví dụ so sánh 1 nêu trên, ngoại trừ xenluloza vi tinh thể được sử dụng thay thế cho manitol và thành phần và hàm lượng trên một đơn vị bào chế của chúng được điều chỉnh theo Ví dụ so sánh 3 trên bảng 2.

Bảng 2: Thành phần và hàm lượng của viên nén hai lớp trong các Ví dụ so sánh 1-3

| mg/viên nén                                                    | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ so sánh 2 | Ví dụ so sánh 3 |
|----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Hạt chứa fimasartan là thành phần hoạt tính                    |                 |                 |                 |
| Kali fimasartan trihydrat                                      | 66,0            | 66,0            | 66,0            |
| Xenluloza vi tinh thể                                          | 72,75           | 72,75           | 72,75           |
| Natri Croscarmeloza                                            | 7,5             | 7,5             | 7,5             |
| Hydroxypropyl xenluloza                                        | 1,5             | 1,5             | 1,5             |
| Magie stearat                                                  | 2,25            | 2,25            | 2,25            |
| hỗn hợp chứa amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính |                 |                 |                 |
| Amlodipin besylat                                              | 13,9            | 13,9            | 13,9            |
| Canxi rosuvastatin                                             | 20,8            | 20,8            | 20,8            |
| Manitol                                                        | 181,3           | -               | -               |
| Lactoza                                                        | -               | 181,3           | -               |
| Xenluloza vi tinh thể                                          | -               | -               | 181,3           |
| Meglumin                                                       | 15,0            | 15,0            | 15,0            |
| Crospovidon                                                    | 12,5            | 12,5            | 12,5            |
| Silic dioxit dạng keo khan                                     | 1,5             | 1,5             | 1,5             |
| Magie stearat                                                  | 5,0             | 5,0             | 5,0             |

Ví dụ thí nghiệm 1: Tốc độ tan của mỗi thành phần trong viên nén trong các Ví dụ và Ví dụ so sánh

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện đối với viên nén trong các Ví dụ 1-4, Ví dụ so sánh 1-3 và các thuốc thương mại làm đối chứng, tức là viên nén Kanarb, viên nén Norvasc và viên nén Crestor. Phương pháp thực hiện được mô tả trên bảng 3. Kết quả của thử nghiệm hòa tan được mô tả trên các Fig.1-3 thông qua các tỷ lệ hòa tan trung bình.

Các dược phẩm kết hợp có chứa fimasartan, amlodipin và rosuvastatin là thành phần hoạt tính được bào chế theo các Ví dụ và Ví dụ so sánh được thử nghiệm độ hòa tan trong cùng một điều kiện được mô tả trên bảng 3 dưới đây theo phương pháp thử nghiệm độ hòa tan loại II (phương pháp cánh khuấy) trong dược điển Hàn Quốc. Thử nghiệm sử dụng thuốc

chỉ chứa fimasartan, tức là “Kanarb 60 mg” của hãng dược phẩm Boryung, thuốc chỉ chứa amlodipin, tức là “Norvasc 10 mg” của hãng Pfizer, và thuốc chỉ chứa rosuvastatin, tức là “Crestor 20 mg” của hãng AstraZeneca để so sánh tốc độ hòa tan với dược phẩm kết hợp theo sáng chế trong cùng một điều kiện thử nghiệm.

Bảng 3: Phương pháp thử nghiệm độ hòa tan

| Tiêu chí                                   | Điều kiện                     |
|--------------------------------------------|-------------------------------|
| Thiết bị thử độ hòa tan                    | Hanson Vision Elite 8         |
| Dung dịch kiểm tra độ hòa tan              | dung dịch pH 1,2              |
| Nhiệt độ của dung dịch kiểm tra độ hòa tan | 37 ±0.5°C                     |
| Lượng dung dịch hòa tan                    | 900 ml                        |
| Tốc độ quay                                | 50 vòng/phút                  |
| Thời gian thu mẫu                          | 5, 10, 15, 30, 45, 60 phút    |
| Lượng mẫu thu                              | 10 ml                         |
| Thiết bị lọc                               | Đầu lọc syringe cỡ lỗ 0,45 µm |

Như được minh họa trên Fig.1-3, độ hòa tan của fimasartan, amlodipin và rosuvastatin từ viên nén trong ví dụ 1-4 hầu như tương đương với các dược phẩm thuốc đơn lẻ tương ứng với mỗi thành phần, tức là Kanarb 60 mg, Norvasc và Crestor; và tốc độ hòa tan hầu như không khác biệt so với mỗi dược phẩm đơn lẻ.

Do vậy, có thể thấy rằng viên nén theo sáng chế thể hiện mức độ hòa tan tốt, tương đương với các dược phẩm đơn lẻ mà không có hiện tượng tác động qua lại lẫn nhau giữa các thành phần tương ứng mặc dù viên nén là dạng dược phẩm kết hợp cả ba thành phần hoạt tính.

Mặt khác, tốc độ tan của các thành phần hoạt tính trong viên nén ở các Ví dụ so sánh giảm đáng kể so với dược phẩm đơn lẻ.

Từ các kết quả trên, có thể xác định được rằng, dạng đơn vị bào chế của dược phẩm kết hợp ba thành phần hoạt tính có cơ chế tác động khác nhau theo sáng chế có dạng hòa tan

tốt mà không xảy ra hiện tượng tác động qua lại lẫn nhau giữa các thành phần và cải thiện đáng kể sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Từ phần mô tả nêu trên, những người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu và áp dụng sáng chế theo các dạng khác nhưng vẫn không rời khỏi phạm vi hoặc tinh thần kỹ thuật của sáng chế. Điều này được hiểu là, các Ví dụ được mô tả nêu trên chỉ nhằm mục đích minh họa cho các mục tiêu của sáng chế và không nhằm hạn chế sáng chế. Và bất kỳ thay đổi hoặc cải biến nào mà không rời khỏi phạm vi và tinh thần kỹ thuật của sáng chế đều thuộc phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế.

**YÊU CẦU BẢO HỘ****1. Dược phẩm, bao gồm:**

lớp thứ nhất gồm hạt chứa fimasartan, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó, dạng ngậm nước (hydrat) hoặc sonvat của nó; và

lớp thứ hai chứa rosuvastatin, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó, hydrat hoặc sonvat của nó, và amlodipin, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó, hydrat hoặc sonvat của nó,

trong đó lớp thứ nhất chứa natri croscarmeloza,

trong đó lớp thứ hai chứa ít nhất một canxi phosphat khan, monocanxi phosphat, dicanxi phosphat, magie phosphat, nhôm phosphat và meglumin; và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp,

trong đó dược phẩm ở dạng viên nén hai lớp.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lớp thứ hai có chứa hydroxypropyl xenluloza được thể thấp chiếm khoảng 3-50% khối lượng lớp thứ hai.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lớp thứ hai còn bao gồm thêm ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, manitol và lactoza.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lớp thứ hai có chứa:

rosuvastatin, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó, hydrat hoặc sonvat của nó; và

amlodipin, muối được dụng của nó, đồng phân quang học của nó, hydrat hoặc sonvat của nó được trộn lẫn với nhau.

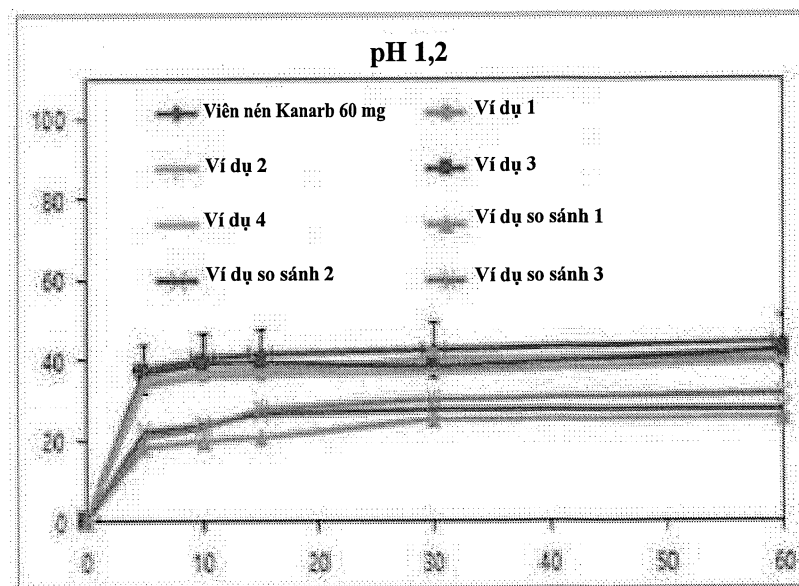


Fig.1

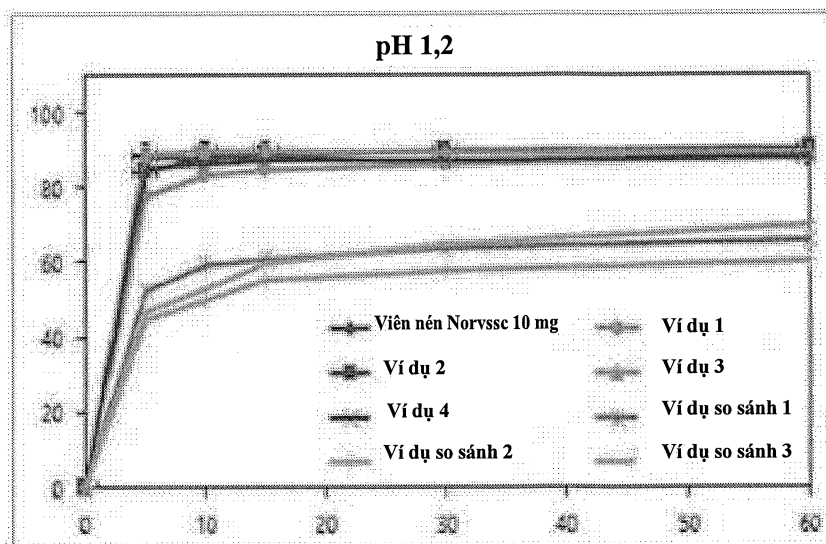


Fig.2

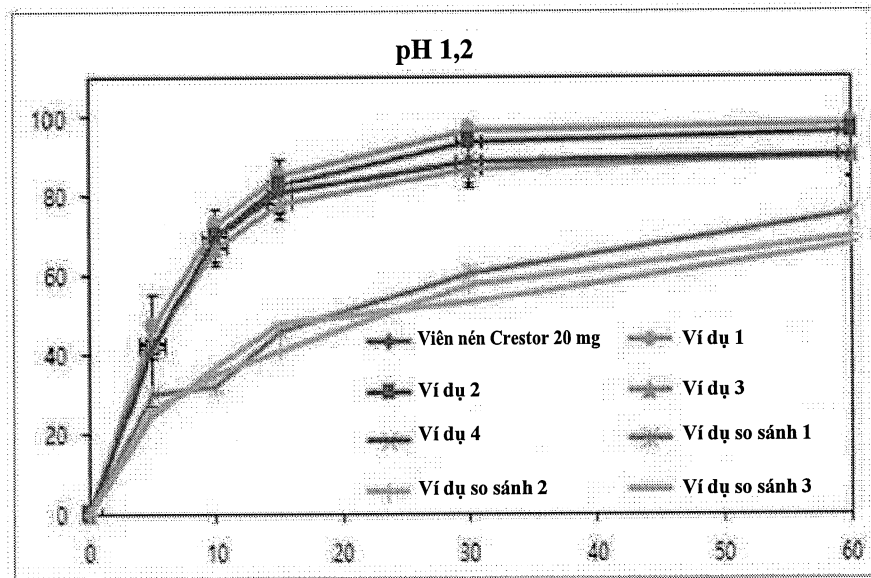


Fig.3