



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0038906

(51)⁷ A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 31/4184; (13) B
A61K 31/4422

(21) 1-2015-02473

(22) 19/12/2013

(86) PCT/IB2013/061138 19/12/2013

(87) WO2014/097209 26/06/2014

(30) P.402191 21/12/2012 PL

(45) 26/02/2024 431

(43) 25/09/2015 330A

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

Mariana Adamkiewicza 6A, Pienkow, 05-152 Czosnow, Poland

(72) CIEPLUCHA, Agnieszka (PL).

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

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CANDESARTAN CILEXETIL VÀ AMLODIPINE VÀ
QUY TRÌNH BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp chứa candesartan cilexetil và amlodipine hoặc muối dược dụng của nó, quy trình bào chế dược phẩm này và dạng liều đơn vị chứa dược phẩm này. Dược phẩm nêu trên chứa hạt chứa candesartan cilexetil, polyetylen glycol và các tá dược khác, trong đó tỷ lệ khối lượng của candesartan cilexetil so với polyetylen glycol nằm trong khoảng từ 5:1 đến 2:1, và pha ngoài hạt của hỗn hợp bột chứa amlodipine hoặc muối dược dụng của nó và các tá dược. Dược phẩm nêu trên được bào chế bằng cách trộn hạt được tạo ra bằng cách tạo hạt ướt và pha ngoài hạt.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp chứa candesartan cilexetil và amlodipine hoặc muối dược dụng của nó, quy trình bào chế dược phẩm này, dạng liều đơn vị chứa dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Candesartan cilexetil là danh pháp quốc tế (INN - International Nonproprietary Name) của 2-[[[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl 2-etoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazol-7-carboxylat.

Candesartan là chất đối kháng không điển hình của thụ thể angiotensin II có tính chọn lọc đặc hiệu đối với thụ thể AT1 và được bộc lộ lần đầu trong EP459136A. Este cilexetil của candesartan là một tiền dược chất, và khi được hấp thu trong đường tiêu hóa nó bị thủy phân thành candesartan. Candesartan cilexetil được chỉ định dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp vô căn ở người trưởng thành và dùng để điều trị cho các bệnh nhân là người trưởng thành bị suy tim và có chức năng tâm thu thất trái bị suy giảm (phân suất tổng máu của tâm thất trái $\leq 40\%$) dưới dạng liệu pháp điều trị bổ sung trong điều trị sử dụng chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (angiotensin converting enzyme inhibitor - chất ức chế ACE) hoặc khi các chất ức chế này không được dung nạp.

Amlodipine là tên INN của 3-ethyl 5-methyl (4RS)-2-[(2-amino-etoxy)methyl]-6-methyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat. Nó là chất chẹn kênh canxi có tác dụng kéo dài được bộc lộ lần đầu trong EP89167A và được dùng trong các chế phẩm thương mại dưới dạng muối của axit benzensulfonic (EP244944B1). Các chỉ định điều trị được chấp thuận của amlodipine là bệnh tăng huyết áp, đau thắt ngực ổn định mạn tính và đau thắt ngực do co thắt mạch vành (kiểu Prinzmetal). Amlodipine benzensulfonat tan nhẹ trong nước, và có độ sinh khả dụng tuyệt đối nằm trong khoảng từ 64 đến 90%.

Bệnh tăng huyết áp là một trong số những vấn đề sức khỏe nghiêm trọng nhất trên thế giới. Nó được coi là yếu tố nguy cơ gây tử vong chính và yếu tố nguy cơ phổ biến nhất cho các bệnh tim mạch. Các thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra hiệu quả hạn chế của liệu pháp đơn dược sử dụng theo truyền thống.

Việc sử dụng kết hợp hai dược chất thuộc các nhóm điều trị khác nhau mà tác động theo các cơ chế sinh lý bệnh khác nhau cho phép thu được tác dụng chống tăng huyết áp tốt hơn và tạo ra tác dụng bảo vệ chống tổn thương cơ quan hiệu quả hơn. Ngoài ra, việc sử dụng các sản phẩm kết hợp cho hiệu quả cao hơn so với liệu pháp đơn do có thể đơn giản hóa các phác đồ điều trị và làm tăng sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân cũng như làm giảm tổng chi phí của việc điều trị và thuận lợi cho bệnh nhân.

Tuy nhiên, việc bào chế các chế phẩm kết hợp của các hoạt chất thường gây ra nhiều vấn đề nghiêm trọng do cần phải đảm bảo tính ổn định của chế phẩm này, và kích thước thích hợp của các dạng liều đơn vị, trong khi vẫn phải giữ được các đặc tính mong muốn của chế phẩm này, như tính đồng đều về hàm lượng, độ cứng (viên nén), các chiều của đơn vị liều, v.v...

Cả candesartan cilexetil và amlodipine và muối được dụng của nó, do tính chất vật lý và hóa học đặc trưng nên cần các điều kiện chuyên dụng để bào chế chế phẩm này và cần sử dụng các tá dược có tác dụng làm ổn định, hoặc ít nhất là các tá dược không thúc đẩy quá trình biến chất của các hoạt chất này.

Một trong số những vấn đề chính khi sử dụng candesartan cilexetil qua đường miệng là độ sinh khả dụng thấp và độ tan kém của hoạt chất này. Đã đánh giá được rằng chỉ 15-40% lượng candesartan có mặt trong thương phẩm là khả dụng về mặt sinh lý, và do đó có hoạt tính. Vấn đề khác là tính nhạy của phân tử, nó có thể bị thủy phân và loại nhóm alkyl.

Trong giải pháp kỹ thuật đã biết, một số giải pháp cho các vấn đề nêu trên đã được đề xuất. Ví dụ, trong EP546358A1, các hợp chất dầu như polyetylen glycol được dùng để làm ổn định chế phẩm chứa candesartan cilexetil. WO2009/121871 mô tả chế phẩm chứa candesartan cilexetil và copolyme của rượu polyvinyllic và polyetylen glycol, mà tạo ra độ ổn định và độ sinh khả dụng mong muốn cho candesartan. WO2008/065097 mô tả tác dụng làm ổn định của các hợp chất như dietylen glycol monoetyl ete, DL-pantenol và kali palmitat. EP1985287A mô tả ảnh hưởng của các chất phụ gia dầu, và EP2050440A mô tả việc sử dụng các chất hóa dẻo nhất định để làm ổn định candesartan cilexetil.

Amlodipine, nhất là khi ở dạng muối của axit benzensulfonic được mô tả là có khả năng "hút ẩm cao" mà có thể gây biến chất (WO2004075825).

Trong phân tử amlodipine, có thể xảy ra phản ứng thủy phân/chuyển este hóa của nhóm este hoặc oxy hóa vòng dihydropyridin. Ngoài ra, amlodipine dưới dạng hợp chất amin thể hiện tính không tương hợp với các tá dược thường được dùng như lactoza và polyetylen glycol. Chế phẩm chứa amlodipine được làm ổn định bằng silic dioxid dạng keo được mô tả trong WO/0351364.

Ngoài ra, trong các thử nghiệm bào chế theo công thức, đã quan sát thấy bột của cả candesartan cilexetil và amlodipine benzensulfonat dễ bị nhiễm tĩnh điện và thể hiện tính chảy kém. Tính chất vật lý này thường gây ra các vấn đề không đồng đều về hàm lượng của thành phần có hoạt tính trong chế phẩm và các vấn đề về công nghệ trong khi tạo viên nén hoặc bao nang.

Ngoài tính ổn định, tính tương đương sinh học của chế phẩm kết hợp với các chế phẩm tương ứng chứa từng hoạt chất riêng lẻ cũng cần thiết.

Một số chế phẩm kết hợp chứa candesartan cilexetil và amlodipine benzensulfonat đã được mô tả trong giải pháp đã biết.

EP2165702A mô tả chế phẩm của candesartan cilexetil và amlodipine benzensulfonat được bào chế bằng phương pháp tạo hạt ướt sử dụng nước làm chất lỏng tạo hạt. Amlodipine có thể được bổ sung vào chất lỏng tạo hạt hoặc vào hỗn hợp bột và được tạo hạt ướt hoặc được bổ sung vào sản phẩm tạo hạt. Chế phẩm này chứa natri docusat làm chất hoạt động bề mặt.

EP2106789A mô tả chế phẩm chứa candesartan cilexetil và amlodipine benzensulfonat chứa copolyme ghép của rượu polyvinyllic với polyetylen glycol. Copolyme nêu trên được dùng để làm ổn định về mặt hóa học và vật lý cho chế phẩm. WO2010/126168 mô tả chế phẩm kết hợp của candesartan và amlodipine, trong đó cả hai hoạt chất nêu trên được tạo hạt ướt riêng biệt và sau đó, cả hai loại hạt này được trộn với nhau và tạo viên nén.

CN102764258 mô tả chế phẩm kết hợp chứa candesartan và amlodipine, trong đó tỷ lệ của candesartan so với PEG 6000 nằm trong khoảng từ 1:0,5 đến 1:0,8. Tuy nhiên, chế phẩm này được bào chế ở dạng hỗn hợp đơn giản, và lượng polyetylen glycol không đủ để làm ổn định các thành phần có hoạt tính mà không được tách rời nhau.

CN102670603 mô tả chế phẩm kết hợp chứa candesartan và amlodipine, trong đó candesartan được tạo hạt ướt trước khi nén cùng với amlodipine. Tuy nhiên, chế

phẩm này thiếu các glycol có tác dụng làm ổn định.

CN102688236 mô tả chế phẩm kết hợp chứa candesartan, amlodipine và PEG 6000 với lượng bằng 2-4% so với tổng khối lượng của chế phẩm. Trong chế phẩm này, candesartan và amlodipine ở dạng hỗn hợp bột trước khi được tạo viên nén. Việc tiếp xúc giữa các thành phần có hoạt tính cũng như giữa các tá dược nhất định không bị hạn chế. Do đó, amlodipine được cho tiếp xúc trực tiếp với các yếu tố mà có thể làm cho nó biến chất, nghĩa là tiếp xúc với polyetylen glycol, dẫn tới tạp chất D tăng, và tiếp xúc với lactoza, dẫn tới việc tạo ra các tạp chất có màu (phản ứng Maillard). Ngoài ra, khoảng hàm lượng polyetylen glycol ảnh hưởng đáng kể và bất lợi đến độ sinh khả dụng của chế phẩm và do đó, khó đạt được tương đương sinh học đối với các thành phần có hoạt tính, nhất là với candesartan.

Như nêu trên, do đặc tính của các hoạt chất cũng như chỉ định điều trị của chế phẩm kết hợp chứa candesartan cilexetil và amlodipine nên trong quá trình sản xuất cần tránh các điều kiện (độ ẩm, nhiệt độ) cũng như tránh việc sử dụng các tá dược có bản chất hoặc với lượng mà có thể ảnh hưởng bất lợi đến chế phẩm bằng cách làm tăng quá trình biến chất của các hoạt chất hoặc theo cách khác, không mong muốn có mặt trong chế phẩm này, ví dụ như các tá dược ở dạng muối natri độc hại có mặt trong chế phẩm dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm kết hợp chứa candesartan cilexetil và amlodipine hoặc muối dược dụng của nó, trong đó cả hai hoạt chất đều giữ được tính ổn định, cả trong quá trình bào chế lẫn trong quá trình bảo quản, và đề xuất quy trình đơn giản về mặt công nghệ để bào chế dược phẩm nêu trên, trong đó các hoạt chất không tiếp xúc với các yếu tố gây ra biến chất chúng. Hơn thế nữa, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm kết hợp có độ sinh khả dụng phù hợp, gần nhất có thể với độ sinh khả dụng của các chế phẩm riêng lẻ chứa từng thành phần hoạt chất tương ứng.

Mục đích của sáng chế đạt được bởi sáng chế được mô tả ở đây.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm kết hợp chứa candesartan cilexetil và amlodipine bao gồm:

a) hạt chứa candesartan cilexetil, polyetylen glycol và các tá dược, trong đó tỷ lệ khối lượng của candesartan cilexetil so với polyetylen glycol nằm trong khoảng từ

5:1 đến 2:1, và

b) pha ngoài hạt là hỗn hợp bột chứa amlodipine hoặc muối được dụng của nó và các tá dược.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "dược phẩm kết hợp", như được dùng ở đây, chỉ dược phẩm chứa hỗn hợp của hai thành phần hoạt chất có trong dạng liều đơn.

Thuật ngữ "hỗn hợp bột", như được dùng ở đây, chỉ hỗn hợp bột thu được bằng cách trộn đơn giản mà không cần các bước xử lý bất kỳ trong số các bước tạo hạt, ép, cắt nhỏ, và các bước tương tự trước khi trộn đơn giản hoặc sau khi trộn đơn giản.

Theo phương án được ưu tiên của dược phẩm theo sáng chế, các tá dược trong hạt a) được chọn từ nhóm bao gồm chất độn, chất gây rã, chất kết dính, và hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn nếu các tá dược trong hạt a) là hỗn hợp chứa 80,0-90,0% khối lượng chất độn, 0-3,0% khối lượng chất gây rã, và 2,5-12,0% khối lượng chất kết dính, tính trên tổng khối lượng của hạt a).

Tốt hơn nữa nếu các tá dược trong hạt a) là hỗn hợp chứa 83,0-90,0% khối lượng chất độn, tốt nhất là 85,0-90,0%; 0,5 -2,5% khối lượng chất gây rã, tốt nhất là 1,0% hoặc 2,0%; và 5,0-8,0% khối lượng chất kết dính, tốt nhất là 6,0% - 6,5%.

Chất độn trong hạt a) và trong pha ngoài hạt b) của chế phẩm theo sáng chế có thể, ví dụ được chọn từ nhóm bao gồm các oligosacarit như lactoza khan hoặc lactoza monohydrat, sucroza, các polysacarit như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa trước, và hỗn hợp của chúng, cũng như hỗn hợp được xử lý đồng thời của chúng như xenluloza vi tinh thể được phủ silic dioxit dạng keo.

Theo phương án được ưu tiên của dược phẩm theo sáng chế, chất độn trong hạt a) được chọn từ nhóm bao gồm lactoza khan, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa trước, và hỗn hợp của chúng.

Theo biến thể được ưu tiên của phương án nêu trên của dược phẩm theo sáng chế, chất độn trong hạt a) là hỗn hợp chứa monohydrat lactoza và tinh bột, và tỷ lệ khối lượng của candesartan cilexetil so với polyetylen glycol nằm trong khoảng từ 4,8:1,0 hoặc 2,4:1,0.

Theo biến thể được ưu tiên khác của phương án nêu trên của dược phẩm theo sáng chế, chất độn trong hạt a) là hỗn hợp của tinh bột, tinh bột được gelatin hóa trước

và xenluloza vi tinh thể, và tỷ lệ khối lượng của candesartan cilexetil so với polyetylen glycol là 4,8:1,0 hoặc 2,4:1,0.

Chất gây rã trong hạt a) của chế phẩm theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm muối carboxymetylxenluloza canxi, muối carboxymetylxenluloza natri, muối carboxymetyl tinh bột natri, xenluloza vi tinh thể, silic dioxit khan dạng keo, crospovidone, ví dụ, crospovidone loại A (Polyplasdone XL ®), và tinh bột ngô.

Theo phương án được ưu tiên của dược phẩm theo sáng chế, chất gây rã trong hạt a) là muối carboxymetylxenluloza canxi.

Chất kết dính trong hạt a) của chế phẩm theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm các dẫn xuất của xenluloza như hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, hydroxyxenluloza và hydroxyetylxenluloza, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidone, và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên của dược phẩm theo sáng chế, chất kết dính trong hạt a) là hydroxypropylxenluloza.

Theo phương án được ưu tiên đặc biệt của dược phẩm theo sáng chế, chất kết dính trong hạt a) là hỗn hợp của hydroxypropylxenluloza, tốt hơn là của ít nhất hai loại hydroxypropylxenluloza, trong đó ít nhất một trong số các loại hydroxypropylxenluloza này ở dạng dung dịch nước. Ví dụ về các dẫn xuất hydroxypropylxenluloza thích hợp để sử dụng ở dạng dung dịch nước là các dẫn xuất mà đặc trưng bởi độ nhớt động học thấp trong môi trường nước, ví dụ trong nước, nghĩa là độ nhớt khoảng 400 mPa*giây, hoặc nhỏ hơn 150 mPa*giây đo được ở 25°C cho dung dịch nước 2%.

Ngoài ra, các dẫn xuất hydroxypropylxenluloza thích hợp để sử dụng ở dạng dung dịch được đặc trưng bởi phân tử lượng thấp, tốt hơn là trong khoảng từ 50000-150000. Ví dụ về các dẫn xuất hydroxypropylxenluloza này là các sản phẩm Aqualon như Klucel LF, Klucel EF hoặc Klucel JF, và các sản phẩm của Nippon Soda như Nisso HPC-L. Ví dụ về các dẫn xuất hydroxypropylxenluloza thích hợp để sử dụng theo phương án được ưu tiên của dược phẩm theo sáng chế trong hỗn hợp với dẫn xuất hydroxypropylxenluloza ở dạng dung dịch là hydroxypropylxenluloza có cỡ hạt mịn. Ví dụ về các hydroxypropylxenluloza này là loại Klucel EF có cỡ hạt thông thường hoặc theo cách khác, các loại EXF hoặc EXAF được Aqualon bán trên thị trường. Ưu

tiên hơn là các hydroxypropylxenluloza có độ nhớt thấp trong môi trường nước, nghĩa là độ nhớt nằm trong khoảng từ 300 đến 600 mPa*giây, tốt nhất là có độ nhớt nhỏ hơn 100 mPa*giây đo được ở 25°C cho dung dịch nước 2%. Hỗn hợp của hydroxypropylxenluloza Klucel LF ở dạng dung dịch nước và hydroxypropylxenluloza Klucel EXF ở dạng bột khô được ưu tiên nhất làm chất kết dính.

Việc sử dụng hỗn hợp hydroxypropylxenluloza sẽ đảm bảo độ sinh khả dụng mong muốn và tính ổn định của chế phẩm kết hợp và không cần bổ sung chất lỏng tạo hạt bổ sung trong bước riêng biệt.

Hydroxypropylxenluloza ở dạng dung dịch có thể được bổ sung vào hỗn hợp của các thành phần khô, và sau đó, thực hiện quy trình tạo hạt ướt. Trong trường hợp này, chất lỏng tạo hạt bổ sung như nước hoặc dung môi khác không được bổ sung vào.

Hàm lượng chất gây rã và chất độn trong hạt a) phụ thuộc vào lượng/tỷ lệ phần trăm thành phần hoạt chất candesartan cilexetil. Tỷ lệ phần trăm candesartan cilexetil lại thay đổi phụ thuộc vào lượng mong muốn của thành phần hoạt chất trong một đơn vị liều (hoạt lực).

Pha ngoài hạt b) là hỗn hợp bột chứa amlodipine hoặc muối được dụng của nó và các tá dược.

Theo một biến thể, các tá dược trong pha ngoài hạt b) được chọn từ nhóm bao gồm chất độn, chất làm trơn, và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên của biến thể thứ nhất, các tá dược trong pha ngoài hạt b) là hỗn hợp chứa 80,0-95,0% khối lượng chất độn và 1,0-3,0% khối lượng chất làm trơn.

Theo phương án được ưu tiên hơn của biến thể thứ nhất, các tá dược trong pha ngoài hạt b) là hỗn hợp chứa 88,0% khối lượng chất độn và 1,8% khối lượng chất làm trơn.

Theo phương án được ưu tiên khác của biến thể thứ nhất, các tá dược trong pha ngoài hạt b) là hỗn hợp chứa 93,0% khối lượng chất độn và 1,8% khối lượng chất làm trơn.

Theo biến thể thứ hai, các tá dược trong pha ngoài hạt b) là hỗn hợp chứa chất gây rã và chất làm trơn.

Theo phương án được ưu tiên của biến thể thứ hai này, các tá dược trong pha

ngoài hạt b) là hỗn hợp chứa 22,0-66,0% khối lượng chất gây rã và 5,0-15,0% khối lượng chất làm trơn.

Tốt nhất nếu theo biến thể thứ hai này, pha ngoài hạt b) chứa 42,0-44,0% khối lượng chất gây rã và 10-13% chất làm trơn.

Hàm lượng chất làm trơn và chất độn trong pha ngoài hạt b) phụ thuộc vào lượng/tỷ lệ phần trăm thành phần hoạt chất amlodipine hoặc muối được dụng của nó. Tỷ lệ phần trăm này lại thay đổi phụ thuộc vào lượng amlodipine mong muốn trong một đơn vị liều.

Do đó, theo một phương án của biến thể thứ nhất, để bào chế đơn vị liều chứa liều 10 mg amlodipine, cụ thể là ở dạng muối benzensulfonat, các tá dược trong pha ngoài hạt b) tốt hơn là hỗn hợp chứa 88% khối lượng chất độn và 1,8% khối lượng chất làm trơn. Để bào chế đơn vị liều chứa liều 5 mg amlodipine, cụ thể là ở dạng muối benzensulfonat, các tá dược trong pha ngoài hạt b) tốt hơn là hỗn hợp chứa 93,0% khối lượng chất độn và 1,8% khối lượng chất làm trơn.

Chất độn trong pha ngoài hạt b) theo phương án này của biến thể thứ nhất được chọn từ nhóm như được mô tả ở trên cho hạt a).

Tốt hơn, nếu chất độn trong pha ngoài hạt b) theo phương án này của biến thể thứ nhất là xenluloza vi tinh thể.

Chất làm trơn trong pha ngoài hạt b) của chế phẩm theo sáng chế theo phương án này của biến thể thứ nhất có thể được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, natri stearyl fumarat, canxi stearat, và dầu thực vật được hydro hóa, ví dụ dầu thầu dầu được hydro hóa. Tốt hơn, nếu chất làm trơn trong pha ngoài hạt b) là magie stearat.

Trong phương án được ưu tiên này của biến thể thứ nhất của dược phẩm theo sáng chế, tỷ lệ khối lượng của hạt a) so với pha ngoài hạt b) nằm trong khoảng từ 1,0:1,0 đến 2,0:1,0.

Tốt hơn, nếu trong phương án được ưu tiên này của biến thể thứ nhất, tỷ lệ khối lượng của hạt a) so với pha ngoài hạt b) là 1,5:1,0.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của biến thể thứ hai của dược phẩm theo sáng chế, để bào chế đơn vị liều chứa liều 10 mg amlodipine, cụ thể là ở dạng benzensulfonat, các tá dược trong pha ngoài hạt b) tốt hơn là hỗn hợp chứa 43,7% khối lượng chất gây rã và 10,0% khối lượng chất làm trơn. Trong dược phẩm theo sáng chế để bào chế đơn vị liều chứa liều 5 mg amlodipine, cụ thể là ở dạng benzensulfonat, các

tá được trong pha ngoài hạt b) tốt hơn là hỗn hợp chứa 56,9% khối lượng chất gây rã và 13,0% khối lượng chất làm trơn.

Chất gây rã trong pha ngoài hạt b) trong phương án được ưu tiên hơn nữa này của biến thể thứ hai có thể được chọn từ nhóm như được mô tả ở trên cho hạt a).

Chất gây rã được ưu tiên trong pha ngoài hạt b) là muối carboxymetylxenluloza canxi.

Chất làm trơn trong pha ngoài hạt b) trong phương án được ưu tiên hơn nữa của biến thể thứ hai có thể được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, natri stearyl fumarat, canxi stearat, và dầu thực vật được hydro hóa, ví dụ dầu thầu dầu được hydro hóa.

Tốt nhất, nếu chất làm trơn trong pha ngoài hạt b) trong phương án được ưu tiên hơn nữa của biến thể thứ hai là magie stearat.

Trong phương án được ưu tiên hơn nữa của biến thể thứ hai của dược phẩm theo sáng chế, tỷ lệ khối lượng của hạt a) so với pha ngoài hạt b) nằm trong khoảng từ 13,0:1,0 đến 10,0:1,0.

Tốt hơn, nếu theo phương án này của biến thể thứ hai của dược phẩm theo sáng chế, tỷ lệ khối lượng của hạt a) so với pha ngoài hạt b) là 10,0:1,0 hoặc 13,0:1,0.

Đối với các trị số thể hiện tỷ lệ phần trăm của hạt a) so với pha ngoài hạt b), tỷ lệ khối lượng của candesartan cilexetil so với polyetylen glycol và tỷ lệ phần trăm của từng tá dược trong chế phẩm theo sáng chế, nên áp dụng quy tắc làm tròn thông thường. Ví dụ, nếu trong dược phẩm theo sáng chế, tỷ lệ khối lượng của hạt a) so với pha ngoài hạt b) là 1,48:1,0 hoặc 1,54:1,0 thì nó nên được làm tròn và được thể hiện là 1,5:1,0.

Tốt hơn, nếu muối dược dụng của amlodipine trong pha ngoài hạt b) là amlodipine benzensulfonat.

Quy trình để điều chế cả hai hoạt chất là đã biết trong giải pháp kỹ thuật đã biết. Amlodipine benzensulfonat có thể được điều chế, ví dụ bằng phương pháp được mô tả trong EP0993447B1, và candesartan cilexetil – bằng phương pháp được mô tả trong EP459136B1.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình bào chế dược phẩm kết hợp như được mô tả ở trên bao gồm các bước sau:

- trộn các thành phần của hạt a) để thu được hỗn hợp bột đồng nhất

- tạo hạt ướt từ hỗn hợp đồng nhất này,
- làm khô hạt thu được,
- làm đồng đều hạt để tạo ra hạt a).
- trộn hạt a) thu được với các thành phần của pha ngoài hạt b).

Bước trộn các thành phần của hạt a) để thu được hỗn hợp đồng nhất có thể được tiến hành bằng các phương pháp chuẩn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ trong thùng chứa của máy tạo hạt lực cắt cao. Hỗn hợp thu được theo cách này được tạo hạt. Chất lỏng tạo hạt có thể là dung dịch nước của chất kết dính hoặc dung dịch nước của chất kết dính và polyetylen glycol, hoặc huyền phù đồng nhất chứa hoạt chất candesartan cilexetil trong dung dịch nước của chất kết dính hoặc huyền phù đồng nhất của hoạt chất candesartan cilexetil trong dung dịch nước của chất kết dính và polyetylen glycol. Tất cả các tùy chọn nêu trên đối với chất lỏng tạo hạt đều tạo ra tác dụng liên kết các thành phần của hỗn hợp bột tương đương nhau.

Người có hiểu biết trung bình sẽ hiểu rằng, theo cách khác, chất lỏng tạo hạt có thể là nước nhưng biến thể này phức tạp hơn về mặt công nghệ do cần phải cung cấp nguồn nước có chất lượng theo quy định và do cần phải thực hiện bước xử lý nữa, đó là bổ sung nước và trộn nó với các thành phần còn lại.

Hạt ướt sau đó được làm khô, tốt hơn là làm khô trong thiết bị tăng sôi để thu được hạt khô. Thuật ngữ "hạt khô" chỉ hạt, trong đó hàm lượng nước gần tương đương với hàm lượng nước trong hỗn hợp ban đầu của các thành phần trước khi tạo hạt. Việc làm đồng đều hạt khô để tạo ra hạt cuối cùng a) có thể được thực hiện sử dụng các phương pháp thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tốt hơn, nếu việc làm đồng đều hạt khô được tiến hành bằng cách định cỡ trong máy rung lắc tạo hạt hoặc máy quay tạo hạt.

Thành phẩm theo sáng chế thu được bằng cách trộn hạt a) với các thành phần của pha ngoài hạt b) sử dụng thiết bị và các thông số xử lý cho phép bào chế hỗn hợp cuối cùng của tất cả các thành phần đã được làm đồng đều, mà có thể được xác nhận, ví dụ bằng phân tích độ đồng đều về lượng của từng hoạt chất.

Dược phẩm kết hợp theo sáng chế là hỗn hợp rắn chứa hạt a) và pha ngoài hạt b).

Chế phẩm theo sáng chế sau khi bào chế được dùng để bào chế các dạng liều

đơn vị.

Do đó, mục đích khác của sáng chế là dạng liều đơn vị chứa được phẩm theo sáng chế hoặc được bào chế bằng phương pháp theo sáng chế. Được phẩm theo sáng chế được bao gồm trong dạng liều đơn vị này.

Cụ thể, dạng liều đơn vị được chọn từ các viên nén, viên nang, túi, túi dạng thổi dài và ống tiêm. Các dạng liều đơn vị được ưu tiên là viên nén và viên nang cứng, ví dụ viên nang gelatin hoặc hydroxypropylmetylxenluloza. Theo phương án được ưu tiên nhất, dạng liều đơn vị là viên nén. Các viên nén này có thể không được bao hoặc được bao.

Người có hiểu biết trung bình biết rõ rằng lượng chế phẩm theo sáng chế mà được dập thành viên nén hoặc được bao trong viên nang phải đủ để đảm bảo các liều thích hợp của các thành phần hoạt chất trong mỗi đơn vị liều.

Kích thước của dạng liều, tốt hơn là viên nén, phụ thuộc vào liều của thành phần hoạt chất và lượng được phẩm theo sáng chế chứa liều này.

Lượng candesartan cilexetil bằng 8 hoặc 16 mg trong một đơn vị liều của được phẩm kết hợp theo sáng chế, và lượng amlodipine (tính trên bazơ tự do) bằng 5 hoặc 10 mg trong một đơn vị liều của được phẩm kết hợp theo sáng chế. Tốt hơn, nếu amlodipine ở dạng muối benzensulfonat, và các lượng của muối nêu trên trong một đơn vị liều bằng 13,87 g và 6,94 g tương ứng.

Việc bào chế các viên nén và nạp các viên nang bằng chế phẩm theo sáng chế là các thao tác công nghệ đã biết trong lĩnh vực công nghệ được phẩm và có thể được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị tiêu chuẩn.

Ví dụ, việc tạo viên nén được phẩm theo sáng chế có thể được thực hiện bằng cách sử dụng máy dập viên kiểu quay tròn.

Ví dụ, các viên nang có thể được nạp bằng cách sử dụng phễu trọng lực hoặc các kiểu bộ phận cấp liệu khác nhau tùy thuộc vào loại máy bao nang.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm vi của nó.

Ví dụ 1

Các thành phần của chế phẩm kết hợp trong một đơn vị liều (viên nén) được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

Các thành phần	Liều của candesartan cilexetil/amlodipine được tính theo dạng bazơ tự do [mg/mg] trong một đơn vị liều			
	8/5	16/10	8/10	16/5
<i>Các thành phần của hạt [mg]</i>				
Candesartan cilexetil	8	16	8	16
Tinh bột được gelatin hóa trước	48,6	97,2	105,2	97,2
Xenluloza vi tinh thể	24,75	49,5	49,5	49,5
Tinh bột	9,9	19,8	19,8	19,8
Carboxymethylxenluloza canxi	2,48	4,95	4,95	4,95
Polyetylen glycol PEG 8000	3,3	6,6	6,6	6,6
Hydroxypropylxenluloza	2,97	5,95	5,95	5,95
Nước tinh khiết	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
<i>Khối lượng hạt</i>	100,0	200,0	200,0	200,0
<i>Các thành phần của pha ngoài hạt [mg]</i>				
Amlodipine benzensulfonat	6,94	13,87	13,87	6,94
Xenluloza vi tinh thể	56,9	113,8	113,8	120,73
Magie stearat	1,16	2,33	2,33	2,33
<i>Khối lượng của pha ngoài hạt</i>	65,0	130,0	130,0	130,0
<i>Tổng khối lượng [mg]</i>	165,0	330,0	330,0	330,0

Lõi của viên nén chứa candesartan cilexetil và amlodipine benzensulfonat được bào chế bằng cách dập hỗn hợp chứa hạt của candesartan cilexetil cùng với pha ngoài hạt đã trộn chứa amlodipine benzensulfonat.

Các thành phần khô của hạt, nghĩa là candesartan cilexetil, tinh bột được gelatin hóa trước, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, muối carboxymethylxenluloza canxi, polyetylen glycol và hydroxypropylxenluloza với lượng trong một viên nén như được thể hiện trong Bảng 1 ở trên được trộn trong máy tạo hạt lực cắt cao cho đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất, sau đó làm ẩm bằng nước tinh khiết và được tạo hạt. Hạt ướt này sau đó được làm khô trong thiết bị tăng sôi để thu được độ ẩm gần tương ứng với hàm ẩm ban đầu của hỗn hợp các thành phần khô.

Hạt khô này sau đó được làm đồng đều bằng cách định cỡ sử dụng máy rung lắc tạo hạt. Hạt thu được chứa candesartan cilexetil được trộn với các thành phần của pha ngoài hạt: amlodipine benzensulfonat, xenluloza vi tinh thể và magie stearat theo quy trình trộn chuẩn trong thùng, và sau đó, được tạo viên nén sử dụng thiết bị dập viên kiểu quay tròn có chày lõi hai mặt đường kính 8 mm cho liều 8/5 và đường kính 10 mm cho các liều còn lại.

Ví dụ 2

Các thành phần của chế phẩm kết hợp trong một đơn vị liều (viên nén) được thể

hiện trong Bảng 2.

Bảng 2.

<i>Thành phần</i>	Liều của candesartan cilexetil/amlodipine được tính theo dạng bazơ tự do [mg/mg] trong một đơn vị liều			
	8/5	16/10	8/10	16/5
<i>Các thành phần của hạt [mg]</i>				
Candesartan cilexetil	8	16	8	16
Lactosa monohydrat	70,0	140,1	148,1	140,1
Tinh bột	14,9	29,7	29,7	29,7
Carboxymethylxenluloza canxi	2,48	4,95	4,95	4,95
Polyetylen glycol PEG 8000	1,65	3,3	3,3	3,3
Hydroxypropylxenluloza	2,97	5,95	5,95	5,95
Nước tinh khiết	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
<i>Khối lượng của hạt</i>	100,0	200,0	200,0	200,0
<i>Các thành phần của pha ngoài hạt [mg]</i>				
Amlodipine benzensulfonat	6,94	13,87	13,87	6,94
Xenluloza vi tinh thể	56,9	113,8	113,8	120,73
Magie stearat	1,16	2,33	2,33	2,33
<i>Khối lượng của pha ngoài hạt</i>	65,0	130,0	130,0	130,0
<i>Tổng khối lượng của dạng liều [mg]</i>	165,0	330,0	330,0	330,0

Lõi của viên nén chứa candesartan cilexetil và amlodipine benzensulfonat được bào chế bằng cách dập hỗn hợp chứa hạt của candesartan cilexetil với pha ngoài hạt đã trộn chứa amlodipine benzensulfonat.

Các thành phần khô của hạt, nghĩa là candesartan cilexetil, lactosa monohydrat, tinh bột, muối carboxymethylxenluloza canxi, polyetylen glycol và hydroxypropylxenluloza với các lượng cho một viên nén như được thể hiện trong Bảng 2 ở trên được trộn và tạo hạt. Hạt ướt này sau đó được làm khô trong thiết bị tầng sôi để thu được độ ẩm gần tương ứng với hàm ẩm ban đầu của hỗn hợp các thành phần khô.

Hạt khô này sau đó được làm đồng đều bằng cách định cỡ sử dụng máy rung lắc tạo hạt. Hạt thu được chứa candesartan cilexetil được trộn với các thành phần của pha ngoài hạt: amlodipine benzensulfonat, xenluloza vi tinh thể và magie stearat theo quy trình trộn chuẩn trong thùng, và sau đó, được tạo viên nén sử dụng thiết bị dập viên kiểu quay tròn có chày lõi hai mặt đường kính 8 mm cho liều 8/5 và đường kính 10 mm cho các liều còn lại.

Ví dụ 3

Các thành phần của chế phẩm kết hợp trong một đơn vị liều (viên nang) được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3.

<i>Thành phần</i>	Liều của candesartan cilexetil/amlodipine được tính theo dạng bazơ tự do [mg/mg] trong một đơn vị liều: 16/10
<i>Các thành phần của hạt [mg]</i>	
Candesartan cilexetil	16
Tinh bột được gelatin hóa trước	90,0
Xenluloza vi tinh thể	39,35
Tinh bột	20,0
Carboxymetylxenluloza canxi	4,95
Polyetylen glycol PEG 8000	6,7
Hydroxypropylxenluloza	3,0
Nước tinh khiết	vừa đủ
<i>Khối lượng của hạt</i>	180,0
<i>Các thành phần của pha ngoài hạt [mg]</i>	
Amlodipine benzensulfonat	13,87
Xenluloza vi tinh thể	133,8
Magie stearat	2,33
<i>Khối lượng của pha ngoài hạt</i>	150
<i>Tổng khối lượng [mg]</i>	330,0

Các viên nang chứa candesartan cilexetil và amlodipine benzensulfonat được bào chế bằng cách bao nang hỗn hợp chứa hạt của candesartan cilexetil với pha ngoài hạt đã trộn chứa amlodipine benzensulfonat.

Các thành phần khô của hạt: candesartan cilexetil, tinh bột được gelatin hóa trước, xenluloza vi tinh thể, muối carboxymetylxenluloza canxi, polyetylen glycol và hydroxypropylxenluloza với các lượng trong 1 viên nang như được thể hiện trong Bảng 3 nêu trên được trộn trong máy tạo hạt lực cắt cao cho đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất, sau đó làm ẩm bằng nước tinh khiết và tạo hạt. Hạt ướt này sau đó được làm khô trong thiết bị tăng sôi để thu được độ ẩm gần tương ứng với hàm ẩm ban đầu của hỗn hợp các thành phần khô.

Hạt khô sau đó được làm đồng đều bằng cách tạo cỡ sử dụng máy tạo hạt rung lắc. Hạt thu được chứa candesartan cilexetil được trộn với các thành phần của pha ngoài hạt: amlodipine benzensulfonat, xenluloza vi tinh thể và magie stearat theo quy trình trộn chuẩn trong thùng. Hỗn hợp thu được theo cách này được dùng để nạp vào các viên nang gelatin cứng cỡ 0, sử dụng máy bao nang MG COMPACT do công ty

MG2 cung cấp.

Ví dụ 4

Các thành phần của chế phẩm kết hợp trong một đơn vị liều (viên nén) được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

Thành phần	Liều của candesartan cilexetil/amlodipine được tính theo dạng bazơ tự do [mg/mg] trong một đơn vị liều					
	16/10 biến thể A	16/5 biến thể A	16/10 biến thể B	16/5 biến thể B	8/10 biến thể A	8/10 biến thể B
Các thành phần của hạt [mg]						
Candesartan cilexetil	16	16	16	16	8	8
Lactosa monohydrat	203,9	203,9	193,2	193,2	211,9	201,2
Tinh bột ngô	52,8	52,8	65,0	65,0	52,8	65,0
Hydroxypropylxenluloza Klucel LF/ trong dung dịch	4,5	4,5	5,5	5,5	4,5	5,5
Hydroxypropylxenluloza Klucel EXF	13,5	13,5	14,0	14,0	13,5	14,0
Polyetylen glycol PEG 8000	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
Muối carboxymethylxenluloza canxi	6,0	6,0	3,0	3,0	6,0	3,0
Khối lượng của hạt	300,0					
Các thành phần của pha ngoài hạt [mg]						
Amlodipine benzensulfonat	13,87	6,94	13,87	6,94	13,87	13,87
Carboxymethylxenluloza canxi	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1
Magie stearat	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Khối lượng của pha ngoài hạt	30	23,1	30	23,1	30	30
Tổng khối lượng [mg]	330,0	323,1	330,0	323,1	330,0	330,0

Lõi của viên nén chứa candesartan cilexetil và amlodipine benzensulfonat được bào chế bằng cách dập hỗn hợp chứa hạt của candesartan cilexetil với pha ngoài hạt đã trộn chứa amlodipine benzensulfonat. Các thành phần khô của hạt: candesartan cilexetil, lactosa monohydrat, tinh bột ngô, carboxymethylxenluloza canxi, polyetylen glycol, và hydroxypropylxenluloza Klucel EXF và dung dịch của hydroxypropylxenluloza Klucel LF với các lượng cho mỗi một viên nén như được thể hiện trong Bảng 4 nêu trên được trộn trong máy tạo hạt lực cắt cao cho đến khi thu

được hỗn hợp đồng nhất, và tạo hạt. Hạt ướt này sau đó được làm khô trong thiết bị tầng sôi để thu được thể thu được độ ẩm gần tương ứng với hàm ẩm ban đầu của hỗn hợp các thành phần khô.

Hạt khô sau đó được làm đồng đều bằng cách định cỡ sử dụng máy quay tạo hạt. Hạt thu được chứa candesartan cilexetil được trộn với các thành phần của pha ngoài hạt: amlodipine benzensulfonat, carboxymetylxenluloza canxi và magie stearat trong quy trình trộn chuẩn trong thùng, và sau đó, được tạo viên nén sử dụng máy dập viên quay tròn có chày lõi hai mặt có đường kính 10 mm.

Ví dụ 5.

Nghiên cứu về độ ổn định ở các điều kiện lão hóa cấp tốc cho các viên nén của Ví dụ 1, đối với các liều 16/10 và 16/5; các viên nén của Ví dụ 2, đối với các liều 16/10 và 16/5 và cho các viên nang của Ví dụ 3 được thực hiện. Các chế phẩm này được phân tích sau 3 tháng bảo quản ở 40°C, độ ẩm tương đối (RH - relative humidity) 75% trong vỉ bấm Alu/Alu. Mức tạp chất được xác định bằng HPLC.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

	Các viên nén 16/10 của Ví dụ 1		Các viên nén 16/5 của Ví dụ 1		Các viên nén 16/10 của Ví dụ 2		Các viên nén 16/5 của Ví dụ 2		Các viên nang 16/10 của Ví dụ 3	
	Ban đầu [%]	3 tháng [%]	Ban đầu [%]	3 tháng [%]	Ban đầu [%]	3 tháng [%]	Ban đầu [%]	3 tháng [%]	Ban đầu [%]	3 tháng [%]
<i>Tạp chất amlodipine (giới hạn)</i>										
D*-AML ($\leq 0,5\%$)	$< 0,05$	0,20	$< 0,05$	0,25	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	0,07
<i>Tạp chất candesartan cilexetil (giới hạn)</i>										
B*-CAN ($\leq 1,0\%$)	0,09	0,54	0,10	0,60	0,09	0,32	0,09	0,33	0,09	0,33
C*-CAN ($\leq 0,2\%$)	n.d.	$< 0,05$	n.d.	0,06	n.d.	$< 0,05$	n.d.	$< 0,05$	n.d.	$< 0,05$
D*-CAN ($\leq 0,2\%$)	n.d.	0,08	n.d.	0,10	n.d.	0,05	n.d.	0,05	n.d.	n.d.
E*-CAN ($\leq 0,5\%$)	$< 0,05$	0,16	$< 0,05$	0,19	$< 0,05$	0,10	$< 0,05$	0,11	$< 0,05$	0,11
F*-CAN ($\leq 0,5\%$)	0,07	0,33	0,07	0,36	0,06	0,2	0,06	0,2	0,06	0,24
G*-CAN ($\leq 0,5\%$)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Tạp chất chưa biết, đơn lẻ, tối đa ($\leq 0,5\%$)</i>	$< 0,05$	0,06	0,09	0,09	0,05	0,15	0,09	0,22	$< 0,05$	0,10
Tổng lượng tạp chất ($\leq 3,5\%$)	0,16	1,40	0,33	1,9	0,20	0,89	0,35	1,1	0,17	0,86
*Chữ cái ký hiệu các tạp chất phù hợp với danh pháp trong được điển châu Âu, ấn phẩm xuất bản lần thứ 7; n.d: không phát hiện thấy										

Ví dụ 6

Nghiên cứu về độ ổn định trong các điều kiện lão hóa cấp tốc cho các viên nén của Ví dụ 4, đối với các liều 16/10 biến thể A và 16/5 biến thể A; các viên nén của Ví dụ 4. Các chế phẩm này được phân tích sau 3 tháng bảo quản ở 40°C, RH bằng 75% trong vỉ bấm Alu/Alu. Mức tạp chất được xác định bằng HPLC.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 6

	Các viên nén 16/10 của Ví dụ 4, biến thể A		Các viên nén 16/5 của Ví dụ 4, biến thể A	
	Ban đầu [%]	3 tháng [%]	Ban đầu [%]	3 tháng [%]
<i>Các tạp chất amlodipine (giới hạn)</i>				
D*-AML ($\leq 0,5\%$)	<0,05	<0,05	<0,05	0,07
<i>Tạp chất AML chưa biết, riêng lẻ, tối đa ($\leq 0,5\%$)</i>	<0,05	0,12	<0,05	0,24
<i>Các tạp chất candesartan cilexetil (giới hạn)</i>				
B*-CAN ($\leq 1,0\%$)	0,10	0,31	0,11	0,32
C*-CAN ($\leq 0,2\%$)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
D*-CAN ($\leq 0,2\%$)	n.d.	0,05	n.d.	<0,05
E*-CAN ($\leq 0,5\%$)	<0,05	0,10	<0,05	0,11
F*-CAN ($\leq 0,5\%$)	0,09	0,24	0,09	0,24
G*-CAN ($\leq 0,5\%$)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Tạp chất CAN chưa biết, riêng lẻ, tối đa ($\leq 0,5\%$)</i>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Tổng lượng tạp chất ($\leq 3,5\%$)	0,19	0,83	0,20	1,18
* Chữ cái ký hiệu các tạp chất là phù hợp với danh pháp được nêu trong dược điển châu Âu, ấn phẩm xuất bản lần thứ 7				

Ví dụ 7. Nghiên cứu so sánh - ảnh hưởng của việc không có sự tách các thành phần hoạt chất thành hai pha đối với độ ổn định của chế phẩm kết hợp chứa candesartan cilexetil và amlodipine.

Các viên nén của chế phẩm được trình bày trong Bảng 7 nêu trên với candesartan cilexetil và amlodipine benzensulfonat được kết hợp vào cùng một hạt được bào chế.

Bảng 7

Thành phần	Liều của candesartan cilexetil/amlodipine được tính theo dạng bazơ tự do [mg/mg] trong một đơn vị liều	
	16/10	16/5
Candesartan cilexetil	16	16
Amlodipine benzensulfonat	13,87	6,94
Lactosa monohydrat	203,9	203,9
Tinh bột ngô	52,8	52,8
Hydroxypropylxenluloza Klucel LF/ trong dung dịch	4,5	4,5
Hydroxypropylxenluloza Klucel EXF	13,5	13,5
Polyetylen glycol PEG 8000	3,3	3,3
Muối carboxymethylxenluloza canxi	19,1	19,1
Magie stearat	3,0	3,0
Tổng khối lượng [mg]	330,0	323,1

Lõi của viên nén chứa candesartan cilexetil và amlodipine benzensulfonat được bào chế bằng cách dập hỗn hợp chứa candesartan cilexetil, amlodipine benzensulfonat và các tá dược. Candesartan cilexetil, amlodipine benzensulfonat lactosa monohydrat, tinh bột ngô, carboxymethylxenluloza canxi, polyetylen glycol, và hydroxypropylxenluloza Klucel EXF với lượng trong mỗi một viên nén như được nêu trong Bảng 4 nêu trên được trộn trong máy tạo hạt lực cắt cao cho đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất và tạo hạt bằng dung dịch nước hydroxypropylxenluloza Klucel LF. Hạt ướt này sau đó được làm khô trong thiết bị tăng sôi để thu được độ ẩm gần như tương ứng với hàm ẩm ban đầu của hỗn hợp các thành phần khô.

Hạt khô sau đó được làm đồng đều bằng cách định cỡ và tạo viên nén bằng cách sử dụng máy dập viên quay tròn có chày lõi hai mặt có đường kính 10 mm. Các chế phẩm thu được được phân tích sau 3 tháng bảo quản ở 40°C, RH = 75% trong vỉ bấm Alu/Alu. Mức tạp chất được xác định bằng HPLC. Các nghiên cứu về độ ổn định ở điều kiện lão hóa cấp tốc cho các viên nén thu được, đối với các liều 16/10 và 16/5 được thể hiện trong Bảng 8.

Bảng 8

	Các viên nén 16/10 của Ví dụ 7		Các viên nén 16/5 của Ví dụ 7	
	Ban đầu [%]	3 tháng [%]	Ban đầu [%]	3 tháng [%]
<i>Các tạp chất amlodipine (giới hạn)</i>				
D*-AML ($\leq 0,5\%$)	0,05	0,28	0,07	0,57
<i>Tạp chất AML chưa biết đơn lẻ, tối đa ($\leq 0,5\%$)</i>	0,05	0,59	0,05	1,08
<i>Các tạp chất candesartan cilexetil (giới hạn)</i>				
B*-CAN ($\leq 1,0\%$)	0,10	0,72	0,11	0,84
C*-CAN ($\leq 0,2\%$)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
D*-CAN ($\leq 0,2\%$)	n.d.	0,05	n.d.	0,05
E*-CAN ($\leq 0,5\%$)	0,05	0,10	0,05	0,11
F*-CAN ($\leq 0,5\%$)	0,10	0,55	0,11	0,60
G*-CAN ($\leq 0,5\%$)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Tạp chất AML chưa biết, đơn lẻ, tối đa ($\leq 0,5\%$)</i>	0,05	0,65	0,05	0,45
Tổng lượng tạp chất ($\leq 3,5\%$)	0,43	3,13	0,49	3,82

Ví dụ 8

Các nghiên cứu về tương đương sinh học được thực hiện theo các hướng dẫn 2010 về nghiên cứu tương đương sinh học trong tài liệu có số tham chiếu: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** được Ủy ban về sản phẩm thuốc dùng trên người (Committee for Medicinal Products - CHMP) phát hành. Các nghiên cứu được động học được thực hiện trên các viên nén AML/CAN được bào chế theo Ví dụ 4, biến thể A và Ví dụ 7 (ví dụ so sánh). Kết quả của các nghiên cứu này được thể hiện trong Bảng 9-12.

Bảng 9. Số liệu được động học của các viên nén AML/CAN được bào chế theo Ví dụ 4; yêu cầu $80\% < T/R < 125\%$, tham chiếu: amlodipine 10 mg.

Thông số	N	Thử nghiệm CAN-AML 16/10 mg Ví dụ 4 biến thể A		Tham chiếu AML 10 mg		Tỷ lệ
		Trung bình	CV (%)	Trung bình	CV (%)	T/R (%)
AUC _{0-t} (ng giờ/mL)	16	113,34	23,60	112,25	26,86	100,98
AUC _{0-∞} (ng giờ/mL)	16	161,50	26,71	166,13	26,67	97,22
C _{max} (ng/mL)	16	2,92	28,07	2,86	30,61	102,05
t _{max} (giờ)	16	6,88	19,06	7,81	25,70	87,98

Bảng 10. Số liệu dược động học của các viên nén AML/CAN được bào chế theo Ví dụ 4; yêu cầu $80\% < T/R < 125\%$, tham chiếu: candesartan cilexetil 16 mg.

Thông số	N	Thử nghiệm CAN-AML 16/10 mg Ví dụ 4, biến thể A		Tham chiếu CAN 16 mg		Tỷ lệ
		Trung bình	CV (%)	Trung bình	CV (%)	T/R (%)
AUC _{0-t} (ng giờ/mL)	16	1322,9	41,71	1265,0	42,05	104,58
AUC _{0-∞} (ng giờ/mL)	16	1466,8	43,53	1449,2	50,79	101,21
C _{max} (ng/mL)	16	110,8	30,74	105,0	38,78	105,52
t _{max} (giờ)	16	5,72	26,80	5,63	33,96	101,59

Bảng 11. Số liệu dược động học của các viên nén AML/CAN được bào chế theo Ví dụ 7; yêu cầu $80\% < T/R < 125\%$, tham chiếu: amlodipine 10 mg.

Thông số	N	Thử nghiệm CAN-AML 16/10 mg CAN-AML 16/10 mg Ví dụ 7		Tham chiếu AML 10 mg		Tỷ lệ
		Trung bình	CV (%)	Trung bình	CV (%)	T/R (%)
AUC _{0-t} (ng giờ/mL)	16	90,34	28,12	121,78	26,86	74,15
AUC _{0-∞} (ng giờ/mL)	16	161,50	20,99	170,19	26,67	94,89
C _{max} (ng/mL)	16	1,92	27,01	2,77	30,61	69,31
t _{max} (giờ)	16	8,10	22,76	7,34	28,98	110,35

Bảng 12. Số liệu dược động học của các viên nén AML/CAN được bào chế theo Ví dụ 7; yêu cầu $80\% < T/R < 125\%$, tham chiếu: candesartan cilexetil 16 mg.

Thông số	N	Thử nghiệm CAN-AML 16/10 mg của Ví dụ 7		Tham chiếu CAN 16 mg		Tỷ lệ
		Trung bình	CV (%)	Trung bình	CV (%)	T/R (%)
AUC _{0-t} (ng giờ/mL)	16	1412,9	42,22	1310,0	44,09	107,85
AUC _{0-∞} (ng giờ/mL)	16	1491,8	40,99	1550,2	45,90	96,23
C _{max} (ng/mL)	16	108,2	33,08	105,0	40,13	103,05
t _{max} (giờ)	16	5,50	30,22	6,02	32,98	91,36

Ví dụ 9

Thử nghiệm hòa tan được tiến hành trong các điều kiện sau (dựa trên các phương pháp hòa tan được FDA khuyến cáo)

Nguồn:

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolution.s.cfm.

	Các điều kiện thử nghiệm hòa tan cho candesartan cilexetil	Các điều kiện thử nghiệm hòa tan cho amlodipine
Môi trường	Polysorbate 20 0,35% trong đệm phosphat 0,05M	HCl 0,1M
Vòng/phút	50	75
Thể tích	900	900
Loại thiết bị	2	2

Các nghiên cứu hòa tan được thực hiện đối với các viên nén của AML/CAN được bào chế theo Ví dụ 4, biến thể A và Ví dụ 7 (ví dụ so sánh). Các kết quả của thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 13-16.

Bảng 13. Thử nghiệm hòa tan đối với các viên nén AML/CAN được bào chế theo Ví dụ 4, biến thể A, tham chiếu: candesartan cilexetil 16 mg.

Số liệu hòa tan - Polysorbate 20 0,35% trong đệm phosphat 0,05M					
Các viên nén CAN/AML, 16/10 mg của Ví dụ 4, biến thể A			Các viên nén tham chiếu CAN, 16 mg		
Thời điểm	Trung bình	RSD	Thời điểm	Trung bình	RSD
0	0,0	-	0	0,0	-
5	13,6	9,4	5	10,5	16,0
10	30,6	6,2	10	29,5	8,5
15	45,3	5,9	15	47,6	8,0
20	65,3	5,1	20	64,0	9,9
30	83,9	4,5	30	86,6	4,9
45	91,5	3,6	45	96,4	2,1
60	95,6	3,2	60	98,2	1,3
Vô cùng	99,1	0,8	Vô cùng	98,7	1,1

Bảng 14. Thử nghiệm hòa tan đối với các viên nén AML/CAN được bào chế theo Ví dụ 4 biến thể A, tham chiếu: amlodipine 10 mg.

Số liệu hòa tan – HCl 0,1M					
Các viên nén CAN/AML, 16/10 mg của Ví dụ 4, biến thể A			Các viên nén AML tham chiếu, 10 mg		
Thời điểm	Trung bình	RSD	Thời điểm	Trung bình	RSD
0	0,0	-	0	0,0	-
5	78,3	4,5	5	98,9	1,2
10	91,8	4,0	10	99,5	1,0

15	96,5	1,5	15	99,6	0,9
20	98,0	1,1	20	99,6	0,8
30	98,7	1,3	30	99,5	0,6
Vô cùng	99,0	1,3	Vô cùng	99,1	1,1

Bảng 15. Thử nghiệm hòa tan cho các viên nén AML/CAN được bào chế theo Ví dụ 7, tham chiếu: candesartan cilexetil 16 mg.

Số liệu hòa tan – 0,35% Polysorbate 20 trong đệm phosphat 0,05M					
Các viên nén CAN/AML, 16/10 mg Ví dụ 7			Các viên nén tham chiếu CAN, 16 mg		
Thời điểm	Trung bình	RSD	Thời điểm	Trung bình	RSD
0	0,0	-	0	0,0	-
5	16,2	8,1	5	10,5	16,0
10	35,0	7,0	10	29,5	8,5
15	48,1	4,4	15	47,6	8,0
20	67,0	4,6	20	64,0	9,9
30	82,1	2,5	30	86,6	4,9
45	96,6	1,9	45	96,4	2,1
60	98,7	2,9	60	98,2	1,3
Vô cùng	100,7	1,3	Vô cùng	98,7	1,1

Bảng 14. Thử nghiệm hòa tan cho các viên nén AML/CAN được bào chế theo Ví dụ 7, tham chiếu: amlodipine 10 mg.

Số liệu hòa tan – HCl 0,1M					
Các viên nén CAN/AML. 16/10 mg Ví dụ 7			Các viên nén AML tham chiếu, 10 mg		
Thời điểm	Trung bình	RSD	Thời điểm	Trung bình	RSD
0	0,0	-	0	0,0	-
5	38,3	19,5	5	98,9	1,2
10	51,8	9,2	10	99,5	1,0
15	56,5	8,5	15	99,6	0,9
20	63,0	6,0	20	99,6	0,8
30	68,7	6,3	30	99,5	0,6
Vô cùng	97,7,0	3,0	Vô cùng	99,1	1,1

Các kết quả thu được từ nghiên cứu so sánh chỉ rõ rằng trong trường hợp chế phẩm kết hợp trong đó việc tiếp xúc giữa các thành phần hoạt chất cũng như giữa các tá dược nhất định không bị hạn chế – các thành phần hoạt chất được cho tiếp xúc trực tiếp với các yếu tố gây biến chất chúng – và kết quả là, quan sát thấy lượng tạp chất của cả amlodipine và candesartan tăng lên. Cụ thể là, sự tiếp xúc của amlodipine với polyetylen glycol dẫn đến lượng tạp chất D tăng và sự biến màu của các viên nén đã được bào chế được quan sát thấy do việc tiếp xúc với lactoza, gây ra sự tạo thành các

tạp chất có màu (phản ứng Maillard). Ngoài ra, việc candesartan tiếp xúc với muối amlodipine (có tính axit) dẫn đến sự chuyển nhóm etyl từ vòng benzimidazol sang nguyên tử nitơ trong vòng tetrazol và do đó, làm tăng lượng tạp chất B, C và D.

Thử nghiệm về độ ổn định trong các điều kiện lão hóa cấp tốc cho các chế phẩm ví dụ cho thấy dược phẩm theo sáng chế tuân theo các giới hạn được quy định đối với độ tinh khiết hóa học của dược phẩm. Mức tăng của lượng tạp chất, là các sản phẩm biến chất của amlodipine và candesartan cilexetil, là nhỏ và sản phẩm này đáp ứng yêu cầu đối với sản phẩm thuốc. Đã phát hiện ra rằng dược phẩm ở các dạng liều đơn vị theo sáng chế thể hiện đặc tính giải phóng thích hợp, tương đương với các chế phẩm bán trên thị trường chứa các thành phần hoạt chất đơn lẻ tương ứng. Hơn thế nữa, quy trình bào chế chế phẩm và các đơn vị liều theo sáng chế đơn giản và kinh tế.

Quy trình để bào chế chế phẩm và các dạng liều đơn vị không cần thiết bị tinh vi phức tạp mà thường cần, ví dụ để sản xuất các viên nén nhiều lớp. Quy trình bào chế chế phẩm này tránh được vấn đề amlodipine tiếp xúc trực tiếp với các yếu tố có thể làm biến chất nó: polyetylen glycol có thể dẫn đến làm tăng tạp chất D; lactoza có thể làm hình thành các tạp chất có màu (phản ứng Maillard), và nước có thể gây ra sự thủy phân nhóm este trong phân tử amlodipine.

Mặc dù sự có mặt polyetylen glycol hoặc trong một số phương án là lactoza trong hạt a), và do đó, khả năng tiếp xúc của các tá dược này với amlodipine được bao gồm trong pha ngoài hạt b) làm tăng mức tạp chất, mà là các sản phẩm biến chất của amlodipine, cụ thể là tạp chất D, không được quan sát thấy. Do đó, chế phẩm theo sáng chế tạo ra tính an toàn khi sử dụng dược phẩm kết hợp. Ngoài ra, tỷ lệ phần trăm polyetylen glycol thấp cho phép bào chế ra dược phẩm kết hợp mà ổn định và tương đương sinh học với các thành phần hoạt chất được sử dụng.

Các kết quả từ nghiên cứu tương đương sinh học cho thấy việc không có sự tách các thành phần hoạt chất thành hai pha ảnh hưởng xấu đến tương đương sinh học của chế phẩm được bào chế có chứa các thành phần hoạt chất tham chiếu thích hợp. Ngược lại, chế phẩm theo sáng chế tạo ra các kết quả tương đương sinh học thích hợp. Do đó, chế phẩm theo sáng chế tốt hơn so với các chế phẩm amlodipine/candesartan kết hợp đã biết được làm ổn định bằng polyetylen glycol, trong đó các thành phần hoạt chất không được tách thành hai pha.

Số liệu tương quan thu được từ các nghiên cứu *in vitro*: các kết quả thử nghiệm

hòa tan cho thấy rõ ràng rằng các đặc tính hòa tan thu được cho các viên nén được bào chế theo Ví dụ 7 không phù hợp với các đặc tính hòa tan của dược phẩm tham chiếu. Ngược lại - đối với chế phẩm của Ví dụ 4, biến thể A, các nghiên cứu về đặc tính hòa tan được thực hiện đối với chế phẩm kết hợp theo sáng chế chứng minh hiệu quả *in vitro* tương tự với cả hai dược phẩm tham chiếu.

Ngoài ra, việc sử dụng hai loại hydroxypropylxenluloza khác nhau ở dạng hỗn hợp cho phép thu được độ ổn định, đặc tính giải phóng và độ sinh khả dụng của chế phẩm kết hợp theo sáng chế như mong đợi đồng thời giảm bớt các bước xử lý.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm kết hợp ở dạng hỗn hợp rắn đồng nhất chứa:

a) hạt chứa candesartan cilexetil, polyetylen glycol và các tá dược được chọn từ nhóm bao gồm chất độn, chất gây rã, chất kết dính và hỗn hợp của chúng, trong đó tỷ lệ khối lượng của candesartan cilexetil so với polyetylen glycol nằm trong khoảng từ 5,0:1,0 đến 2,0:1,0, và

b) pha ngoài hạt là hỗn hợp bột chứa amlodipine hoặc muối dược dụng của nó và các tá dược được chọn từ nhóm bao gồm chất độn, chất làm trơn và hỗn hợp của chúng, hoặc từ nhóm bao gồm chất gây rã, chất làm trơn và hỗn hợp của chúng.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó các tá dược trong hạt a) là hỗn hợp chứa chất độn với lượng từ 83,0-89,0%, tốt hơn là từ 85,0-90,0% khối lượng, chất gây rã với lượng từ 0,5-2,5%, tốt hơn là 1,0% hoặc 2,0% khối lượng, và chất kết dính với lượng từ 5,0-8,0%, tốt hơn là từ 6,0-6,5% khối lượng tính trên tổng khối lượng hạt a).

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất độn là hỗn hợp của lactoza monohydrat và tinh bột, và tỷ lệ khối lượng của candesartan cilexetil so với polyetylen glycol bằng 4,8:1,0.

4. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất độn là hỗn hợp của lactoza monohydrat và tinh bột, và tỷ lệ khối lượng của candesartan cilexetil so với polyetylen glycol bằng 2,4:1,0.

5. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất độn là hỗn hợp của tinh bột, tinh bột đã gelatin hóa trước và xenluloza vi tinh thể, và tỷ lệ khối lượng của candesartan cilexetil so với polyetylen glycol bằng 4,8:1,0 hoặc 2,4:1,0.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó chất gây rã trong hạt a) là muối carboxymetylxenluloza natri, muối carboxymetyl tinh bột natri hoặc muối carboxymetylxenluloza canxi, tốt hơn là muối carboxymetylxenluloza canxi.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó chất kết dính trong hạt a) là hydroxypropylxenluloza.
8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó hydroxypropylxenluloza là hỗn hợp của hydroxypropylxenluloza ở dạng dung dịch và hydroxypropylxenluloza ở dạng bột.
9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó các tá dược trong pha ngoài hạt b) được chọn từ nhóm bao gồm chất độn, chất làm trơn và hỗn hợp của chúng.
10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó các tá dược trong pha ngoài hạt b) là hỗn hợp của chất độn với lượng từ 80,0-95,0% khối lượng và chất làm trơn với lượng từ 1,0-3,0% khối lượng.
11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó các tá dược trong pha ngoài hạt b) là hỗn hợp của chất độn với lượng là 88,0% hoặc 93% khối lượng và chất làm trơn với lượng từ 1,0-3,0%, tốt hơn là 1,8% khối lượng.
12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 8, trong đó các tá dược trong pha ngoài hạt b) được chọn từ nhóm bao gồm chất gây rã, chất làm trơn và hỗn hợp của chúng.
13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó các tá dược trong pha ngoài hạt b) là hỗn hợp của chất gây rã với lượng từ 22,0-66,0%, tốt hơn là từ 42,0-44,0% khối lượng và chất làm trơn với lượng từ 5,0-15,0%, tốt hơn là từ 10,0-13,0% khối lượng.
14. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 11, trong đó chất độn trong pha ngoài hạt b) là xenluloza vi tinh thể.
15. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 13, trong đó chất gây rã trong pha ngoài hạt b) là muối canxi của carboxymetylxenluloza.

16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 15, trong đó chất làm trơn trong pha ngoài hạt b) là natri stearyl fumarat hoặc magie stearat, tốt hơn là magie stearat.

17. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó tỷ lệ khối lượng của hạt a) so với pha ngoài hạt b) nằm trong khoảng từ 1,0:1,0 đến 2,0:1,0 hoặc từ 13,0:1,0 đến 10,0:1,0.

18. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó tỷ lệ khối lượng của hạt a) so với pha ngoài hạt b) bằng 1,5:1,0 hoặc 10,0:1,0 hoặc 13,0:1,0.

19. Quy trình bào chế dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó quy trình này bao gồm các bước sau:

- trộn các thành phần của hạt a) để thu được hỗn hợp bột đồng nhất
- tạo hạt ướt từ hỗn hợp đồng nhất này,
- làm khô hạt thu được,
- làm đồng đều hạt này để tạo ra hạt a),
- trộn hạt a) thu được với các thành phần của pha ngoài hạt b).

20. Dược phẩm dạng liều đơn vị chứa dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 hoặc được bào chế bằng quy trình theo điểm 19.