



(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)



1-0044247

(51)^{2020.01} A61K 9/24; A61K 31/41; A61P 9/12;
A61K 31/40; A61K 9/20

(13) B

(21) 1-2021-04193

(22) 30/12/2019

(86) PCT/KR2019/018684 30/12/2019

(87) WO2020/141825 09/07/2020

(30) 10-2018-0173649 31/12/2018 KR

(45) 25/03/2025 444

(43) 27/09/2021 402A

(71) Boryung Pharmaceutical Co., Ltd (KR)

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

(72) KIM, Yunsam (KR); KIM, Myung Sic (KR); SHIN, Dong Chul (KR); HWANG, Yongyoun (KR).

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

(54) THUỐC VIÊN NÉN VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ THUỐC VIÊN NÉN NÀY

(21) 1-2021-04193

(57) Sáng chế đề cập đến thuốc viên nén và phương pháp bào chế thuốc viên nén này, trong đó các hạt atorvastatin được điều chỉnh để có sự phân bố kích thước hạt theo giá trị xác định trước hoặc cao hơn, do đó cải thiện đáng kể các đặc điểm đóng viên trong quá trình dập viên với fimasartan, dẫn đến sự đồng đều về hàm lượng tốt, để viên nén có thể được sản xuất hàng loạt một cách dễ dàng và có hiệu quả kinh tế cao.

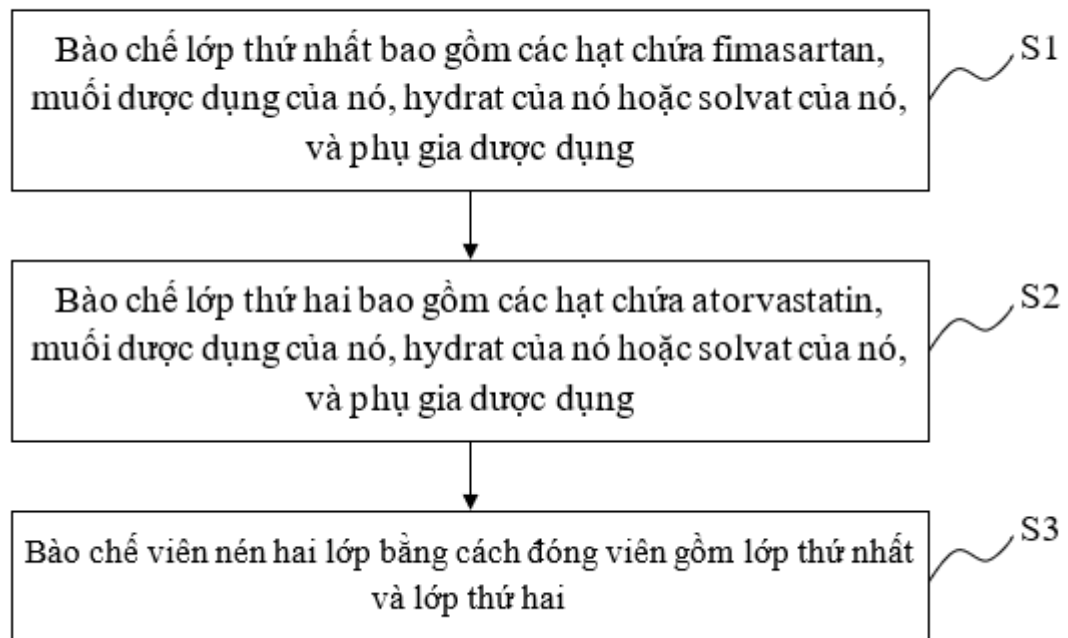


Fig.1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thuốc viên nén và phương pháp bào chế thuốc viên nén này.

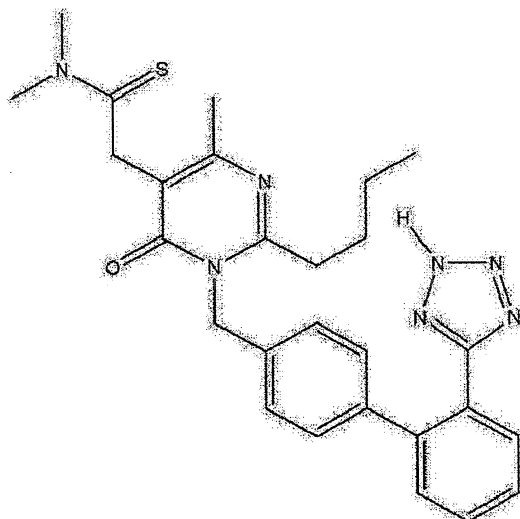
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đối với bệnh cao huyết áp, điều quan trọng là phải phòng ngừa các bệnh mạch vành và các biến chứng tim mạch như đột quỵ đe dọa tính mạng, suy tim, nhồi máu cơ tim... bằng cách duy trì huyết áp ở mức bình thường chứ không phải điều trị chính huyết áp. Do đó, cần tập trung nhiều hơn vào việc kiểm soát huyết áp dưới mức áp suất không đổi.

Nhìn chung, bệnh nhân cao huyết áp thường kèm theo các bệnh lý tim mạch khác trong đó có bệnh máu nhiễm mỡ, nên tỷ lệ kê đơn phối hợp hai thuốc trở lên chiếm tỷ lệ cao. Ngoài ra, những bệnh nhân này phải dùng thuốc trong thời gian dài. Vì vậy, việc lựa chọn thuốc điều trị cần được chú ý hơn. Do đó, cần phải giảm các tác dụng phụ tiềm ẩn do sử dụng thuốc trong thời gian dài bằng cách sử dụng đồng thời các thuốc có cơ chế khác nhau và giảm lượng thuốc sử dụng thay vì chỉ chọn một loại thuốc.

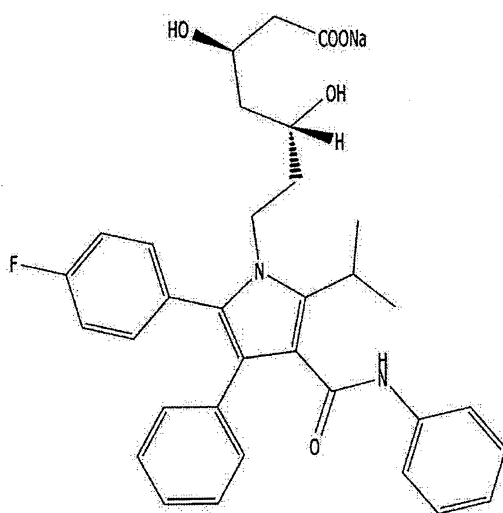
Fimasartan có Công thức 1 dưới đây được biết đến là chất đối kháng thụ thể angiotensin II được phát triển để điều trị bệnh cao huyết áp và các dấu hiệu y tế khác (sáng chế Hàn Quốc có số đăng ký 10-1058284). Fimasartan là 2-n-butyl-5-dimethylaminothiocarbonylmethyl-6-methyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]pyrimidin-4(3H)-on, là phân tử hóa học được mô tả là phi peptit. Công thức thực nghiệm là C₂₇H₃₀N₇O₃S và trọng lượng phân tử là 501,65. Fimasartan có bán trên thị trường ở Hàn Quốc với dược phẩm phê duyệt là fimasartan kali trihydrat.

[Công thức 1]



Trong khi đó, atorvastatin có công thức 2 dưới đây là chất ức chế HMG-CoA reductaza có chọn lọc và cạnh tranh. Là muối điển hình của atorvastatin, muối canxi atorvastatin (muối canxi của axit có tên hóa học: axit $[R-(R^*,R^*)]$ -2-(4-flophenyl)- β,δ -dihydroxy-5-(1-metyletyl)-3-phenyl-4-[(phenylamin)carbonyl]-1H-pyrol-1-heptanoic (2: 1)) được biết đến là chất làm giảm lipid vốn làm giảm nồng độ cholesterol lipoprotein mật độ thấp, và rất hữu ích trong điều trị bệnh máu nhiễm mỡ. Ngoài ra, canxi atorvastatin được biết đến là có tác dụng giảm tỷ lệ tử vong do các bệnh liên quan đến tim mạch, cũng như đột quy.

[Công thức 2]



Để điều trị hiệu quả hơn các bệnh tim mạch trong đó có bệnh cao huyết áp,... có thể xem xét viên nén chứa fimasartan và atorvastatin có cơ chế tác dụng khác nhau như đã

trình bày ở trên. Tuy nhiên, quá trình đóng viên có thể thất bại do hiện tượng dính atorvastatin xảy ra.

Do đó, cần phải phát triển viên nén chứa fimasartan và atorvastatin, có thể điều trị hiệu quả hơn các bệnh tim mạch bao gồm bệnh cao huyết áp, v.v..., bằng cách khắc phục sự cố xảy ra trong quá trình đóng viên atorvastatin.

Tài liệu kỹ thuật có liên quan

Tài liệu kỹ thuật phi sáng chế

Tài liệu 1: Nghiên cứu khả năng tương thích của canxi atorvastatin và telmisartan với các tá dược được chọn và công thức của viên nén hai lớp sử dụng thiết kế hộp behnkein, Bajracharya và cộng sự, Am. J. PharmTech Res. Năm 2015; 5 (3) ISSN: 2249-3387.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất thuốc viên nén có khả năng cải thiện đáng kể các đặc tính đóng viên trong quá trình tạo viên với fimasartan bằng cách điều chỉnh sự phân bố kích thước hạt của các hạt atorvastatin đến một giá trị nhất định, và phương pháp bào chế thuốc viên nén này.

Cụ thể, sáng chế đề xuất viên nén bao gồm: phần hạt fimasartan chứa fimasartan, muối dược dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó, và phụ gia dược dụng; và phần hạt atorvastatin có chứa atorvastatin, muối dược dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, và chất phụ gia dược dụng, trong đó phần hạt fimasartan và phần hạt atorvastatin có mặt trong khi tách biệt với nhau.

Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất viên nén bao gồm: lớp thứ nhất bao gồm các hạt chứa fimasartan, muối dược dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó, và phụ gia dược dụng; và lớp thứ hai bao gồm các hạt chứa atorvastatin, muối dược dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, và chất phụ gia dược dụng, trong đó các hạt của lớp thứ hai thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{50} từ 80 μm trở lên.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế thuốc viên nén, bao gồm các bước: (S1) bào chế lớp thứ nhất bao gồm các hạt chứa fimasartan, muối dược dụng của nó, hydrat

hoặc solvat của nó, và phụ gia được dụng; (S2) bào chế lớp thứ hai bao gồm các hạt chứa atorvastatin, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, và phụ gia được dụng; và (S3) bào chế thuốc viên nén hai lớp bằng cách đóng viên lớp thứ nhất cùng lớp thứ hai.

Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất được phẩm có chứa viên nén.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất thuốc viên nén dùng cho phòng hoặc điều trị các bệnh tim mạch, chứa lượng thuốc viên nén có hiệu quả điều trị, cho động vật có vú bao gồm cả con người.

Để giải quyết các vấn đề trên, theo sáng chế, viên nén chứa thành phần hoạt tính fimasartan và thành phần hoạt tính atorvastatin đã được phát triển bằng cách khắc phục lỗi đóng viên của atorvastatin trong quá trình tạo viên với fimasartan với việc áp dụng kỹ thuật kiểm soát kích thước hạt đối với hạt atorvastatin, và khi độ lệch trọng lượng của atorvastatin nằm trong một phạm vi thích hợp, viên nén có thể được bào chế phù hợp với trọng lượng mục tiêu, và do đó kết quả khẳng định rằng viên nén thể hiện sự đồng nhất về hàm lượng tốt.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình minh họa lưu đồ minh họa phương pháp bào chế thuốc viên nén theo sáng chế;

Fig.2 là hình minh họa bề mặt của viên nén theo Ví dụ so sánh 1;

Fig.3 là hình minh họa bề mặt của viên nén theo Ví dụ 1;

Fig.4 là hình minh họa bề mặt của viên nén theo Ví dụ 2;

Fig.5 là hình minh họa bề mặt của viên nén theo Ví dụ 3.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế này sẽ được mô tả chi tiết hơn.

Viên nén

Sáng chế đề xuất viên nén bao gồm: phần hạt fimasartan có chứa fimasartan, muối được dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó, và phụ gia được dụng; và phần hạt atorvastatin có chứa atorvastatin, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, và chất phụ gia được dụng, trong đó phần hạt fimasartan và phần hạt atorvastatin có mặt trong khi tách biệt với nhau.

Sáng chế đề xuất viên nén bao gồm: lớp thứ nhất bao gồm các hạt chứa fimasartan, muối được dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó, và phụ gia được dụng; và lớp thứ hai bao gồm các hạt chứa atorvastatin, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, và chất phụ gia được dụng, trong đó các hạt của lớp thứ hai thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{50} từ 80 μm trở lên.

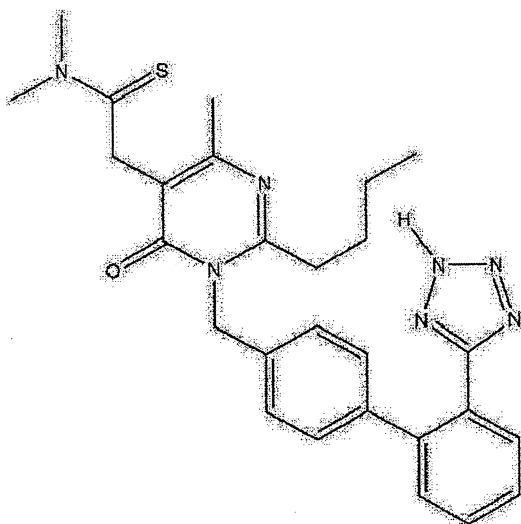
Trong trường hợp thuốc hỗn hợp được bào chế với fimasartan, thì rất khó tạo công thức có chứa atorvastatin. Vì atorvastatin có độ ổn định thấp, một lượng lớn canxi cacbonat kết tủa nghiền thành bột được thêm vào làm chất ổn định. Atorvastatin gây ra lỗi đóng viên trong quá trình tạo viên nén fimasartan và atorvastatin thành viên nén hai lớp, dẫn đến việc đúc không thành công do thiếu một số công thức. Trong trường hợp bào chế trên quy mô sản xuất, sự cố đóng viên cũng được cho là có thể khiến máy bị dừng, do đó gây khó khăn cho quá trình sản xuất. Ngoài ra, ngay cả khi mã nhận dạng được in chìm trên bề mặt của viên nén, việc in chìm như vậy có thể bị sót do lỗi đóng viên, và là vấn đề lớn. Hơn nữa, khi xảy ra hiện tượng dính trên bề mặt dập trong quá trình sản xuất thực tế, cần phải dừng sản xuất và loại bỏ vật liệu bám trên bề mặt dập. Nếu sự cố này xảy ra nhiều trong quá trình sản xuất, nó có thể phát triển thành nhiều vấn đề khác nhau như giảm hiệu quả sản xuất và giảm chất lượng do sự gia tăng các viên bị lỗi (giảm năng suất). Trong một số trường hợp, chất làm trơn như bột tan (talc) được sử dụng để giải quyết các lỗi đóng viên này, nhưng nếu thêm chất làm trơn nhiều hơn, bản thân khả năng tạo khuôn của công thức có thể giảm, dẫn đến độ cứng hoặc độ chịu mài mòn kém hơn. Như vậy, phương pháp này không trực tiếp giải quyết được vấn đề.

Ngoài ra, có thể ngăn ngừa lỗi đóng viên bằng cách đánh bóng bề mặt của khuôn dập được sử dụng trong quá trình đóng viên. Tuy nhiên, vì tác dụng của việc đánh bóng không lâu dài, nên lỗi dập viên có thể xảy ra do mài mòn, và do đó phương pháp này có thể không trực tiếp giải quyết được vấn đề.

Do đó, để giải quyết vấn đề trên, theo sáng chế này, sự phân bố kích thước hạt của các hạt atorvastatin có trong lớp thứ hai có thể được điều chỉnh đến một giá trị nhất định, do đó tạo đặc tính dễ đóng viên trong quá trình đóng viên để bào chế loại thuốc kết hợp với fimasartan. Ngoài ra, có thể duy trì tốt sự đồng nhất về hàm lượng của từng thành phần có trong mỗi viên thuốc, và do đó, dễ dàng đạt được hiệu quả kinh tế khi tiến hành sản xuất hàng loạt.

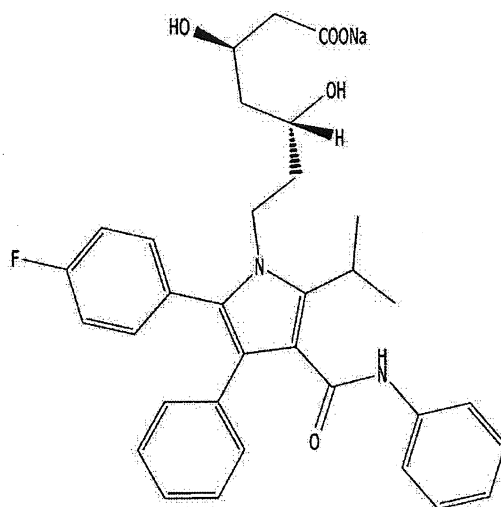
Theo sáng chế, thuật ngữ “fimasartan,” là 2-n-butyl-5-dimethylaminothiocarbonylmethyl-6-methyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]pyrimidin-4(3H)-on, có công thức 1 dưới đây, đề cập đến chất đối kháng thụ thể angiotensin II được phát triển để điều trị bệnh cao huyết áp và các dấu hiệu y tế khác.

[Công thức 1]



Theo sáng chế, thuật ngữ “atorvastatin” là chất làm giảm lipid để làm giảm nồng độ của cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp có công thức 2 dưới đây, là chất ức chế HMG-CoA reductaza có chọn lọc và cạnh tranh, vốn hữu ích trong điều trị bệnh máu nhiễm mỡ.

[Công thức 2]



Theo sáng chế, thuật ngữ “dược dụng” được dùng để chỉ thuật ngữ có thể chấp nhận được về mặt sinh lý và không gây ra phản ứng dị ứng theo quy ước như rối loạn tiêu hóa và chóng mặt, hoặc các phản ứng tương tự khác, khi được sử dụng cho người, và thuật ngữ “muối” có nghĩa là muối cộng axit được tạo thành bởi axit tự do dược dụng.

Trong các ví dụ của sáng chế, muối dược dụng của fimasartan có thể được chọn từ nhóm bao gồm muối ion vô cơ, muối của axit vô cơ, muối của axit hữu cơ, muối của axit sulfonic, muối của axit amin và muối amin. Cụ thể, muối dược dụng của fimasartan có thể là muối ion vô cơ được bào chế từ canxi, kali, natri, magiê hoặc tương tự; muối của axit vô cơ được bào chế từ axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iotic, axit pecloric, axit sunfuric hoặc tương tự; muối của axit hữu cơ được bào chế từ axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit succinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit propionic, axit xitric, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit cacbonic, axit vanilic, axit mandelic, axit mucic, axit pamoic, axit panthothenic, axit succinic hoặc tương tự; muối của axit sulfonic được bào chế từ axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit etandisulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit naphtalendisulfonic, axit naphtalensulfonic hoặc tương tự; muối của axit amin được bào chế từ glyxin, arginin, lysin hoặc tương tự; muối amin được bào chế từ trimetylamin, meglumin, trietylamin, amoniac, pyridin, picolin, cholin hoặc tương tự; hoặc tương tự, nhưng các loại muối được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn bởi các

loại được liệt kê trên đây. Cụ thể, muối được dụng của fimasartan có thể là kali fimasartan, muối của axit fimasartan toluensulfonic hoặc muối amoniac fimasartan, cụ thể hơn là muối kali fimasartan.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, muối được dụng của atorvastatin có thể là muối ion vô cơ được bào chế từ canxi, stronti, natri, kali, magiê, amoni, v.v...; muối của axit vô cơ được bào chế từ axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iotic, axit pecloric, axit sunfuric hoặc tương tự; v.v..., nhưng các loại muối được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn bởi các loại được liệt kê trên đây. Cụ thể, muối được dụng của atorvastatin có thể là muối canxi atorvastatin.

Theo sáng chế, thuật ngữ “hydrat” dùng để chỉ tổ hợp của thành phần hoạt tính và nước bằng lực liên kết phân tử không cộng hóa trị, chứa một lượng nước theo tỷ lệ hoặc không theo tỷ lệ. Cụ thể, hydrat có thể chứa nước với tỷ lệ khoảng 0,25 đến khoảng 10 mol so với 1 mol thành phần hoạt tính, cụ thể hơn là khoảng 0,5, khoảng 1, khoảng 1,5, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 5 mol, v.v...

Theo phương án thực hiện của sáng chế, fimasartan hydrat có thể là loại bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm fimasartan kali trihydrat, fimasartan hydroclorua trihydrat, fimasartan canxi trihydrat, fimasartan sulfat trihydrat, fimasartan adipat trihydrat, fimasartan camsylat trihydrat và fimasartan besylat trihydrat, cụ thể là fimasartan trihydrat có thể là fimasartan kali trihydrat, nhưng không giới hạn.

Trong các ví dụ của sáng chế, hydrat của fimasartan hoặc muối được dụng của nó có thể là monohydrat hoặc trihydrat, cụ thể là monohydrat hoặc trihydrat của kali fimasartan, và cụ thể hơn là trihydrat của kali fimasartan.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, hydrat của atorvastatin hoặc muối được dụng của nó có thể là trihydrat, cụ thể là trihydrat của canxi atorvastatin, nhưng không giới hạn.

Trong sáng chế, thuật ngữ “solvat” dùng để chỉ tổ hợp của các thành phần hoạt tính và dung môi bằng lực liên phân tử không cộng hóa trị, có chứa một lượng dung môi phân vị hoặc không phân vị. Tốt nhất là, dung môi có thể dễ bay hơi, không độc và có thể được sử dụng cho con người với một lượng rất nhỏ. Ví dụ, có thể là metanol, etanol, 1-propanol,

2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-axetat, axeton, axit axetic, anisol, tetrahydrofuran, metyl axetat, etyl axetat, propyl axetat, isopropyl axetat, isobutyl axetat, n-butyl axetat, dimetyl sulfoxit, pentan, heptan, v.v..., nhưng solvat theo sáng chế không bị giới hạn bởi các loại trên. Cụ thể, hydrat có thể chứa nước với tỷ lệ khoảng 0,25 đến khoảng 10 mol so với 1 mol thành phần hoạt tính, cụ thể hơn là khoảng 0,5, khoảng 1, khoảng 1,5, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 5 mol, v.v...

Theo sáng chế, thuật ngữ “khoảng” dùng để chỉ độ lệch 10% so với giá trị được chỉ định (ví dụ: 1 mol%, 2 mol%, 3 mol%, v.v...) hoặc độ lệch 10% so với cả giới hạn dưới và trên của một phạm vi số. Ví dụ: “khoảng 1 mol” là phạm vi từ 0,9 đến 1,1 mol.

Theo sáng chế, thuật ngữ “hạt” dùng để chỉ hạt sơ cấp nhỏ hơn hoặc hạt rắn được hình thành từ hạt sơ cấp. Thuật ngữ “hạt chứa fimasartan, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, và phụ gia được dụng” dùng để chỉ hạt sơ cấp được tạo thành với hỗn hợp của fimasartan, muối được dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat hóa của nó, và phụ gia được dụng, hoặc hạt rắn được hình thành từ hạt sơ cấp. Thuật ngữ “hạt chứa atorvastatin, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, và phụ gia được dụng” dùng để chỉ hạt sơ cấp được tạo thành với hỗn hợp atorvastatin, muối được dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó, và phụ gia được dụng, hoặc một hạt rắn được hình thành từ hạt sơ cấp.

Trong phần mô tả, “kích thước hạt” có thể được biểu thị bằng phân bố kích thước hạt như $D(X) = Y$ (ở đây, X và Y là các số dương). $D(X) = Y$ có thể có nghĩa là, khi sự phân bố kích thước hạt của thuốc thu được bằng cách đo đường kính hạt của thuốc trong công thức được biểu thị bằng đường cong tích lũy, thì các kích thước hạt được tích lũy theo thứ tự tăng dần và đạt đến X% (% được tính dựa trên số lượng, thể tích hoặc trọng lượng), tại thời điểm mà kích thước hạt là Y. Ví dụ, $D(10)$ có thể đề cập đến đường kính của hạt, tại điểm mà kích thước hạt đạt đến 10%, khi các kích thước hạt của thuốc được tích lũy theo thứ tự tăng dần. $D(50)$ có thể đề cập đến đường kính của hạt, tại điểm mà kích thước hạt đạt tới 50%, khi các kích thước hạt của thuốc được tích lũy theo thứ tự tăng dần. $D(90)$ có thể đề cập đến đường kính của hạt, tại điểm mà kích thước hạt đạt tới 90%, khi các kích thước hạt của thuốc được tích lũy theo thứ tự tăng dần.

Trong phần mô tả, $D(X)$ có thể được biểu thị theo cách khác là $D(0.X)$, và $D(X)$ và $D(0.X)$ có thể được sử dụng thay thế cho nhau. Ví dụ, $D(50)$ cũng có thể được biểu thị bằng $D(0,5)$, và $D(10)$ và $D(90)$ cũng có thể được biểu thị tương ứng bằng $D(0,1)$ và $D(0,9)$.

Việc phân bố kích thước hạt $D(X)$ thể hiện phần trăm tổng số hạt tích lũy dựa trên số lượng, thể tích hoặc trọng lượng có thể phụ thuộc vào phương pháp được sử dụng để đo phân bố kích thước hạt. Các phương pháp đo lường sự phân bố kích thước hạt và các loại tỷ lệ phần trăm liên quan đến chúng được hiểu rõ bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, khi đo sự phân bố kích thước hạt bằng phương pháp nhiễu xạ laser điển hình, giá trị của X trong $D(X)$ có thể đại diện cho phần trăm được tính bằng trung bình thể tích. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng kết quả đo sự phân bố kích thước hạt theo một phương pháp cụ thể có thể tương quan với kết quả thu được từ các kỹ thuật khác dựa trên kinh nghiệm của các thí nghiệm thông thường. Ví dụ, phương pháp nhiễu xạ laser có thể cung cấp kích thước hạt trung bình theo thể tích tương ứng với thể tích của hạt, tương ứng với kích thước hạt trung bình theo trọng lượng khi mật độ không đổi.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, các hạt của lớp thứ hai có thể có phân bố kích thước hạt với D_{50} là 80 μm trở lên, nhưng không giới hạn, và cụ thể là 80 đến 260 μm , 90 đến 240 μm , hoặc 100 đến 235 μm . Khi các hạt của lớp thứ hai có D_{50} trong phạm vi trên, có thể dễ dàng tạo viên trong quá trình đóng viên với fimasartan thành viên nén hai lớp. Ngoài ra, có thể duy trì tốt sự đồng nhất về hàm lượng của từng thành phần có trong mỗi viên thuốc, và do đó đạt hiệu quả về mặt kinh tế khi tiến hành sản xuất hàng loạt.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, các hạt của lớp thứ hai có thể có D_{10} từ 14 đến 70 μm , nhưng không giới hạn, và cụ thể là các hạt của lớp thứ hai có thể là 14 đến 50 μm . Khi các hạt của lớp thứ hai có D_{10} trong phạm vi trên, đặc tính dễ đóng viên có thể đạt được trong quá trình đóng viên với fimasartan thành viên hai lớp. Ngoài ra, có thể duy trì tốt sự đồng nhất về hàm lượng của từng thành phần có trong mỗi viên thuốc, và do đó làm cho việc sản xuất hàng loạt đạt hiệu quả về mặt kinh tế.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, các hạt của lớp thứ hai có thể có D_{90} là 290 đến 600 μm , nhưng không giới hạn, và cụ thể là các hạt của lớp thứ hai có thể có D_{90} là 300 đến 550 μm , hoặc 300 đến 500 μm . Khi các hạt của lớp thứ hai có D_{90} trong phạm vi trên, đặc tính dễ đóng viên có thể đạt được trong quá trình đóng viên với fimasartan thành viên hai lớp. Ngoài ra, có thể duy trì tốt sự đồng nhất về hàm lượng của từng thành phần có trong mỗi viên thuốc, và do đó, đạt được hiệu quả kinh tế khi tiến hành sản xuất hàng loạt chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, viên nén có thể ở dạng viên nén hai lớp bao gồm lớp thứ nhất chứa các hạt fimasartan và lớp thứ hai chứa các hạt atorvastatin, nhưng không giới hạn.

Theo sáng chế, thuật ngữ “viên nén” có thể đề cập đến loại thuốc bao gồm dạng bào chế được phẩm được nén với tất cả các hình dạng và kích cỡ, và thuật ngữ “viên nén hai lớp” có thể đề cập đến loại thuốc kết hợp trong đó hai hoặc nhiều thành phần khác nhau được kết hợp với nhau theo cách chúng không bị trộn lẫn với nhau, mà mỗi loại hiện diện độc lập trong các ngăn riêng biệt. Theo sáng chế, lớp thứ nhất của viên nén hai lớp có thể chứa các hạt fimasartan và lớp thứ hai có thể chứa các hạt atorvastatin, trong đó các hạt fimasartan và các hạt atorvastatin hiện diện độc lập ở lớp thứ nhất và thứ hai không được trộn lẫn với nhau, mà hiện diện độc lập trong các ngăn riêng biệt, nhờ đó điều trị hiệu quả hơn các bệnh tim mạch trong đó có bệnh cao huyết áp.

Theo sáng chế, thuật ngữ “hạt fimasartan” có thể dùng để chỉ hạt chứa fimasartan, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, và phụ gia được dụng. Theo sáng chế, thuật ngữ “hạt atorvastatin” có thể đề cập đến hạt chứa atorvastatin, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, và phụ gia được dụng.

Theo sáng chế, thuật ngữ “thứ nhất và thứ hai” chỉ được sử dụng để phân biệt các lớp, màng, bước khác nhau với nhau, mà không nhằm chỉ ra trình tự hoặc mức độ quan trọng của chúng, và các tính năng của lớp, màng, bước, v.v... không bị giới hạn bởi các thuật ngữ đã nói như thứ nhất, thứ hai, v.v... Do đó, các thuật ngữ đã nói như thứ nhất, thứ hai, v.v..., có thể không được sử dụng như nhau trong toàn bộ phần mô tả sáng chế, và chỉ đủ nếu các lớp, màng, bước, v.v... đó có thể được phân biệt với nhau bằng các thuật ngữ như thứ nhất, thứ hai, v.v...

Theo phương án thực hiện của sáng chế, fimasartan, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó có thể chiếm hàm lượng 0,5 đến 240,0 mg trên một đơn vị liều lượng, cụ thể hơn là chiếm hàm lượng 10 đến 180 mg hoặc 20 đến 120 mg, nhưng không giới hạn.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, atorvastatin, muối được dụng của nó, và hydrat hoặc solvat của nó có thể chiếm hàm lượng 1,0 đến 100,0 mg trên một đơn vị liều lượng, cụ thể là chiếm hàm lượng 10 đến 80 mg, nhưng không giới hạn.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, các chất phụ gia của lớp thứ nhất và lớp thứ hai có thể là chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm tá dược, chất làm hòa tan, chất phân rã, chất kết dính, chất làm trơn và hỗn hợp của chúng, nhưng không giới hạn.

Theo sáng chế, thuật ngữ “tá dược” có thể đề cập đến chất bất kỳ không phải là tác nhân điều trị, được sử dụng làm chất mang hoặc môi trường để cung cấp tác nhân điều trị hoặc được thêm vào dược phẩm. Do đó, tá dược có thể cải thiện các đặc tính gia công và bảo quản hoặc có thể cho phép và thúc đẩy sự hình thành chế phẩm với một lượng đơn vị liều lượng. Ví dụ, tá dược có thể được chọn ít nhất một loại từ nhóm bao gồm canxi cacbonat kết tủa, lactoza hoặc hydrat của nó, xenluloza vi tinh thể, manitol và silic dioxit dạng keo, và cụ thể hơn là canxi cacbonat kết tủa, xenluloza vi tinh thể và lactoza, nhưng không giới hạn.

Theo sáng chế, thuật ngữ “chất làm hòa tan” dùng để chỉ chất được thêm vào với mục đích làm tăng khả năng hòa tan của một loại thuốc kém hòa tan để dễ dàng hòa tan trong dung môi (chủ yếu là nước). Ví dụ, chất làm hòa tan có thể là các dung dịch đẳng trương bao gồm dung dịch muối sinh lý, glucoza và các chất bổ trợ khác như D-sorbitol, D-manoza, D-manitol và natri clorua; rượu như etanol; polyol như propylen glycol và polyetylen glycol; và chất hoạt động bề mặt không ion như polysorbat 80 và HCO-50; v.v..., nhưng không giới hạn.

Theo sáng chế, thuật ngữ “chất phân rã” đề cập đến chất được thêm vào với mục đích thúc đẩy sự phân rã của viên nén, viên nang, hạt, v.v..., trong dịch tiêu hóa. Ví dụ, chất phân rã có thể được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon (polyvinylpyrrolidon liên kết chéo), natri croscarmeloza (natri cacboxymetylxenluloza liên kết chéo), natri tinh bột

glycolat, tinh bột ngô, tinh bột biến tính, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp và xenluloza vi tinh thể, nhưng không giới hạn.

Theo sáng chế, thuật ngữ “chất kết dính” dùng để chỉ chất được thêm vào để tạo dạng thuốc khi sản xuất viên nén hoặc thuốc viên. Ví dụ, chất kết dính có thể được chọn từ nhóm bao gồm polyvinylpyrrolidon (povidon), chất đồng trùng hợp của vinylpyrrolidon và các dẫn xuất vinyl khác (copovidon), hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza và tinh bột đã được tiền gelatin hóa, nhưng không giới hạn.

Theo sáng chế, thuật ngữ “chất làm trơn” đề cập đến chất phụ gia được sử dụng để tạo độ lưu động cho các hạt và làm cho các viên nén dễ dàng thoát ra khỏi khuôn khi sản xuất viên nén. Ví dụ, chất làm trơn có thể là bột tan (talc), magie stearat, natri stearyl fumarat, hoặc silic dioxit dạng keo, nhưng không giới hạn.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, các hạt của lớp thứ hai có thể bao gồm hỗn hợp hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể, và hỗn hợp này có thể chiếm hàm lượng 40 đến 50% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của các hạt của lớp thứ hai, nhưng không giới hạn. Cụ thể, hỗn hợp của lactoza hydrat và xenluloza vi tinh thể có thể ảnh hưởng đến đặc tính đóng viên của hạt atorvastatin trong quá trình đóng viên khi bào chế loại thuốc kết hợp có chứa atorvastatin và fimasartan làm thành phần hoạt tính. Bằng cách chứa hỗn hợp hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể với lượng 40 đến 50% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của các hạt của lớp thứ hai, có thể gây ảnh hưởng đến sự phân bố kích thước hạt của các hạt atorvastatin của lớp thứ hai, và ngăn ngừa sự cố đóng viên cục bộ như dính trong quá trình đóng viên với fimasartan, do đó tạo điều kiện cho việc đóng viên. Ngoài ra, có thể duy trì tốt sự đồng nhất về hàm lượng của từng thành phần có trong mỗi viên thuốc, và do đó, đạt được hiệu quả kinh tế khi tiến hành sản xuất hàng loạt chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, các hạt của lớp thứ hai có thể chứa thêm canxi cacbonat kết tủa, nhưng không giới hạn. Cụ thể, khi bào chế thuốc kết hợp atorvastatin và fimasartan, một lượng lớn canxi cacbonat kết tủa có thể được thêm vào để ổn định atorvastatin trong quá trình đóng viên.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể có thể thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{50} là 75 μm trở lên, nhưng không giới hạn, và cụ thể là 75 đến 200 μm , 85 đến 180 μm , hoặc 95 đến 170 μm . Bằng cách sử

dụng hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể có sự phân bố kích thước hạt trong phạm vi trên, kích thước hạt của các hạt của lớp thứ hai có thể được tăng lên, do đó đặc tính dễ đóng viên có thể đạt được trong quá trình đóng viên khi bào chế thuốc hỗn hợp với fimasartan. Ngoài ra, có thể duy trì tốt sự đồng nhất về hàm lượng của từng thành phần có trong mỗi viên thuốc, và do đó, đạt được hiệu quả kinh tế khi tiến hành sản xuất hàng loạt chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể có thể thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{10} từ 15 đến 50 μm , nhưng không giới hạn, và cụ thể là 20 đến 40 μm , hoặc 23 đến 35 μm . Bằng cách sử dụng hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể có sự phân bố kích thước hạt trong phạm vi trên, kích thước hạt của các hạt của lớp thứ hai có thể được tăng lên, do đó đặc tính dễ đóng viên có thể đạt được trong quá trình đóng viên khi bào chế thuốc hỗn hợp với fimasartan. Ngoài ra, có thể duy trì tốt sự đồng nhất về hàm lượng của từng thành phần có trong mỗi viên thuốc, và do đó, đạt được hiệu quả kinh tế khi tiến hành sản xuất hàng loạt chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể có thể thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{90} là 150 đến 400 μm , nhưng không giới hạn, và cụ thể là 180 đến 350 μm , hoặc 200 đến 300 μm . Bằng cách sử dụng hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể có sự phân bố kích thước hạt trong phạm vi trên, kích thước hạt của các hạt của lớp thứ hai có thể được tăng lên, do đó đặc tính dễ đóng viên có thể đạt được trong quá trình đóng viên khi bào chế thuốc hỗn hợp với fimasartan. Ngoài ra, có thể duy trì tốt sự đồng nhất về hàm lượng của từng thành phần có trong mỗi viên thuốc, và do đó, đạt được hiệu quả kinh tế khi tiến hành sản xuất hàng loạt chúng.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, các hạt của lớp thứ hai có thể bao gồm 1 đến 10 phần tính theo trọng lượng của atorvastatin, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, 50 đến 99,9 phần theo trọng lượng của tá dược, 0,1 đến 2 phần theo trọng lượng chất làm hòa tan, 0,5 đến 15 phần trọng lượng chất phân rã, 0,1 đến 10 phần trọng lượng chất kết dính, và 0,1 đến 5 phần trọng lượng chất làm trơn, nhưng không giới hạn.

Theo sáng chế, đơn vị “phần trọng lượng” có thể đề cập đến tỷ lệ trọng lượng giữa các thành phần tương ứng trừ khi có quy định khác. Ví dụ, các hạt của lớp thứ hai bao gồm

1 đến 10 phần trọng lượng atorvastatin, muối dược dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó,

50 đến 99,9 phần trọng lượng tá dược, 0,1 đến 2 phần trọng lượng chất làm hòa tan, 0,5 đến 15 phần trọng lượng chất phân rã, 0,1 đến 10 phần trọng lượng chất kết dính, và 0,1 đến 5 phần trọng lượng chất làm trơn có thể có nghĩa là các hạt của lớp thứ hai được hình thành bằng cách trộn atorvastatin, muối dược dụng của nó, hydrat hoặc hòa tan của nó; tá dược vừa đủ; chất làm hòa tan; chất phân rã; chất kết dính; và chất làm trơn với tỷ lệ trọng lượng 1~10: 50~99,9: 0,1~2: 0,5~15: 0,1~10: 0,1~5. Cụ thể, các hạt của lớp thứ hai có thể có nghĩa là phần hạt atorvastatin được hình thành bằng cách trộn atorvastatin, muối dược dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó; tá dược vừa đủ; chất làm hòa tan; chất phân rã; chất kết dính; và chất làm trơn với tỷ lệ trọng lượng 3~7: 70~85: 0,1~0,5: 1~10: 0,5~2: 0,1~0,5.

Theo một khía cạnh khác, các hạt của lớp thứ hai có thể có nghĩa là các hạt của lớp thứ hai được hình thành bằng cách trộn 1 đến 20% trọng lượng của atorvastatin, muối dược dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, 50 đến 98,2% trọng lượng của tá dược, 0,1 đến 5% trọng lượng của chất làm hòa tan, 0,5 đến 15% trọng lượng của chất phân rã, 0,1 đến 10% trọng lượng của chất kết dính, và 0,1 đến 5% trọng lượng của chất làm trơn. Cụ thể, các hạt của lớp thứ hai có thể có nghĩa là các hạt của lớp thứ hai được hình thành bằng cách trộn 5 đến 15% trọng lượng của atorvastatin, muối dược dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, 70 đến 85% trọng lượng của tá dược, 0,1 đến 1 % trọng lượng của chất làm hòa tan, 1 đến 10% trọng lượng của chất phân rã, 0,5 đến 5% trọng lượng của chất kết dính, và 0,1 đến 3% trọng lượng của chất làm trơn.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, tá dược có thể là loại bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm canxi cacbonat kết tủa, hydrat lactoza, xenluloza vi tinh thể, hoặc hỗn hợp của chúng, nhưng không giới hạn.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, hỗn hợp tá dược có thể bao gồm 30 đến 50 phần trọng lượng canxi cacbonat kết tủa, 20 đến 40 phần trọng lượng hydrat lactoza, và 15 đến 35 phần trọng lượng xenluloza vi tinh thể, nhưng không giới hạn. Cụ thể, hỗn hợp có thể có nghĩa là hỗn hợp tá dược được tạo thành bằng cách trộn canxi cacbonat kết tủa, hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể theo tỷ lệ trọng lượng 30~50: 20~40: 15~35.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, viên nén có thể được dùng để điều trị các bệnh tim mạch. Theo sáng chế, thuật ngữ “bệnh tim mạch” có thể đề cập đến bệnh bất kỳ xảy ra ở tim và/hoặc hệ thống mạch máu (tất cả các mạch máu như động mạch, mao mạch và tĩnh mạch).

Theo phương án thực hiện của sáng chế, bệnh tim mạch có thể là bệnh bất kỳ được chọn từ bệnh cao huyết áp, tiểu đường, béo phì, máu nhiễm mỡ, bệnh mạch vành, đau thắt ngực ổn định mạn tính, đau thắt ngực co thắt mạch, đột quỵ, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ tạm thời, suy tim sung huyết, kháng insulin, rối loạn dung nạp glucoza, tiền tiểu đường, đái tháo đường type 2, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn lipid máu, suy giảm nhận thức, sa sút trí tuệ, hỗn hợp của chúng, nhưng không giới hạn.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, viên nén có thể ở dạng viên nén được bọc thêm bao gồm cả lớp bọc bên ngoài, nhưng không giới hạn. Cụ thể, Opadry (Colorcon; 415 Moyer Blvd., P.O. Box 4, West Point, PA 19486-0024, U.S.A.) có thể được sử dụng làm lớp bọc.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, viên bao gồm thêm lớp bọc bên ngoài có thể bao gồm thêm chất đánh bóng bên ngoài, nhưng không giới hạn. Theo sáng chế, thuật ngữ “chất đánh bóng” có thể đề cập đến chất đánh bóng bề mặt của chế phẩm để cải thiện các đặc tính của chế phẩm. Ví dụ, chất đánh bóng có thể là sáp ong hoặc sáp carnauba, nhưng không giới hạn.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, các hạt của lớp thứ nhất và lớp thứ hai có thể là hạt khô hoặc hạt ướt, cụ thể là hạt ướt.

Phương pháp bào chế thuốc viên nén

Sáng chế đề xuất phương pháp bào chế thuốc viên nén, bao gồm các bước: (S1) bào chế lớp thứ nhất bao gồm các hạt chứa fimasartan, muối dược dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó, và phụ gia dược dụng; (S2) bào chế lớp thứ hai bao gồm các hạt chứa atorvastatin, muối dược dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, và phụ gia dược dụng; và (S3) bào chế thuốc viên nén hai lớp bằng cách đóng viên bao gồm lớp thứ nhất và lớp thứ hai.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, bước đóng viên bao gồm lớp thứ nhất và thứ hai có thể được thực hiện bằng cách tác dụng áp suất đóng viên từ 5 đến 15 KN, nhưng không giới hạn.

Dược phẩm có chứa viên nén

Sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa viên nén. Dược phẩm theo sáng chế cho thấy có tác dụng đáng kể trong phòng và điều trị các bệnh tim mạch.

Dược phẩm theo sáng chế có thể dùng để uống. Theo sáng chế, thuật ngữ “sử dụng để uống” có nghĩa là chất được bào chế để cho phép hoạt chất được tiêu hóa được đưa vào đường tiêu hóa để hấp thu. Một ví dụ không giới hạn về công thức để uống có thể bao gồm viên nén, viên dẹt tròn, viên ngậm, hỗn dịch hòa tan trong nước, hỗn dịch dầu, bột đã chế biến, hạt, nhũ tương, viên nang cứng, viên nang mềm, xi-rô, thuốc tiên hoặc tương tự. Để tạo dược phẩm theo sáng chế để dùng qua đường miệng, có thể sử dụng các chất sau: chất kết dính như lactoza, sacaroza, sorbitol, manitol, tinh bột, amylopectin, xenluloza, gelatin hoặc tương tự; tá dược như dicanxi phosphat, v.v.; chất phân rã như tinh bột ngô, tinh bột khoai lang hoặc tương tự; chất làm trơn như magie stearat, canxi stearat, natri stearyl fumarat, sáp polyetylen glycol hoặc tương tự; vv..., trong đó chất tạo ngọt, chất điều vị, xi-rô, v.v... cũng có thể được sử dụng. Hơn nữa, trong trường hợp viên nang, chất mang lỏng như dầu béo, v.v... có thể được sử dụng ngoài các vật liệu nêu trên.

Theo sáng chế, thuật ngữ “phòng” đề cập đến sự trì hoãn sự xuất hiện của bệnh tật, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh. Nếu sự xuất hiện của bệnh tật, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh được trì hoãn trong một khoảng thời gian dự kiến, việc phòng ngừa có thể được coi là đạt mục tiêu.

Theo sáng chế, thuật ngữ “điều trị” đề cập đến phương pháp làm giảm một phần hoặc hoàn toàn, cải thiện, giảm bớt, ức chế, hoặc trì hoãn sự xuất hiện của bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng nhất định, làm giảm mức độ nghiêm trọng của nó, hoặc giảm sự xuất hiện của ít nhất một triệu chứng hoặc đặc điểm của nó.

Theo sáng chế, thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị” có thể là một lượng viên thuốc theo sáng chế, có hiệu quả trong việc phòng hoặc điều trị các bệnh tim mạch, trong đó lượng đó có thể bao gồm tất cả các lượng của viên thuốc, giúp ngăn ngừa sự xuất hiện

hoặc tái phát của các bệnh tim mạch, làm giảm bớt một triệu chứng, ngăn chặn kết quả bệnh lý trực tiếp hoặc gián tiếp, ngăn ngừa di căn, giảm tốc độ tiến triển, làm giảm hoặc giảm nhẹ tạm thời tình trạng hoặc cải thiện tiên lượng. Nói cách khác, lượng có hiệu quả điều trị có thể được hiểu là bao gồm tất cả các liều lượng mà triệu chứng của các bệnh tim mạch chuyển biến thuận lợi hoặc được chữa khỏi hoàn toàn thông qua viên nén.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, các bệnh tim mạch bao gồm bệnh cao huyết áp, hoặc tất cả các bệnh cao huyết áp, các biến chứng, và các bệnh tương tự của những người mắc phải hội chứng chuyển hóa, phát triển bệnh tiểu đường, béo phì, tăng lipit máu, bệnh mạch vành, v.v..., theo cách phức tạp và cũng có thể bao gồm đau thắt ngực ổn định mạn tính, đau thắt ngực co thắt mạch, đột quy, nhồi máu cơ tim, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, suy tim sung huyết, kháng insulin, rối loạn dung nạp glucoza, đái tháo đường tuýp 2, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn lipit máu, suy giảm nhận thức, sa sút trí tuệ và tương tự.

Phương pháp phòng hoặc điều trị theo sáng chế không chỉ bao gồm việc đối phó với bản thân bệnh trước khi biểu hiện các triệu chứng của nó, mà còn ức chế hoặc loại bỏ các triệu chứng đó bằng cách sử dụng viên nén. Trong việc quản lý bệnh, liều phòng hoặc điều trị của một thành phần hoạt tính nhất định có thể khác nhau tùy thuộc vào tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng và cách sử dụng thành phần hoạt tính. Liều và tần suất sử dụng liều có thể khác nhau tùy thuộc vào tuổi tác, cân nặng, và đáp ứng của từng bệnh nhân. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể dễ dàng lựa chọn liều lượng và cách sử dụng phù hợp, có xem xét các yếu tố trên. Ngoài ra, phương pháp điều trị theo sáng chế còn có thể bao gồm việc sử dụng một lượng thành phần hoạt tính bổ sung có hiệu quả điều trị, hữu ích trong việc điều trị bệnh, cùng với viên nén, trong đó thành phần hoạt tính bổ sung có thể đạt được hiệu ứng tổng hợp hoặc hiệu quả cộng gộp cùng với dược phẩm.

Theo sáng chế, thuật ngữ “động vật có vú” dùng để chỉ từng động vật thuộc lớp động vật có vú về mặt phân loại sinh học. Cụ thể, động vật có vú bao gồm con người bao gồm động vật có vú như người, khỉ, bò, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột, v.v...

Viên nén theo sáng chế trong sản xuất thuốc có thể được bào chế bằng cách trộn phụ gia dược dụng nêu trên, v.v..., ví dụ, bằng cách chứa các chất phụ gia như chất ổn định

được dụng, chất kết dính, chất phân rã, chất làm trơn, chất pha loãng, chất bọc, chất điều chỉnh pH, chất làm hòa tan, chất hoạt động bề mặt, v.v..., trong phạm vi không làm giảm tác dụng của sáng chế.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, các bệnh tim mạch bao gồm bệnh cao huyết áp, hoặc tất cả các bệnh cao huyết áp, các biến chứng, và các bệnh tương tự của những người mắc phải hội chứng chuyển hóa, phát triển bệnh tiểu đường, béo phì, tăng lipit máu, bệnh mạch vành, v.v..., theo cách phức tạp, và cũng bao gồm đau thắt ngực ổn định mạn tính, đau thắt ngực co thắt mạch, đột quỵ, nhồi máu cơ tim, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, suy tim sung huyết, kháng insulin, rối loạn dung nạp glucoza, đái tháo đường tuýp 2, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn lipit máu, suy giảm nhận thức, sa sút trí tuệ và tương tự.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, các bệnh tim mạch bao gồm bệnh cao huyết áp, hoặc tất cả các bệnh cao huyết áp, các biến chứng, và các bệnh tương tự của những người mắc phải hội chứng chuyển hóa, phát triển bệnh tiểu đường, béo phì, tăng lipit máu, bệnh mạch vành, v.v..., theo cách phức tạp, và cũng bao gồm đau thắt ngực ổn định mạn tính, đau thắt ngực co thắt mạch, đột quỵ, nhồi máu cơ tim, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, suy tim sung huyết, kháng insulin, rối loạn dung nạp glucoza, đái tháo đường tuýp 2, bệnh thận do đái tháo đường, rối loạn lipit máu, suy giảm nhận thức, sa sút trí tuệ và tương tự.

Các nguyên liệu được đề cập trong viên nén, thành phần, phương pháp điều trị và sử dụng theo sáng chế được áp dụng giống nhau, nếu không mâu thuẫn với nhau.

Sáng chế đề xuất thuốc viên nén và phương pháp bào chế thuốc viên nén này, có khả năng cải thiện đáng kể các đặc tính của viên nén trong quá trình tạo viên với fimasartan bằng cách điều chỉnh sự phân bố kích thước hạt của các hạt atorvastatin đến một giá trị nhất định, do đó cho phép quá trình sản xuất hàng loạt đạt được hiệu quả kinh tế có độ đồng đều thành phần cao.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ thực hiện phương án mẫu. Tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án thực hiện

cũng như các ví dụ được mô tả. Các ví dụ được cung cấp để mô tả đầy đủ hơn sáng chế để cho phép người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu rõ sáng chế.

Fimasartan canxi trihydrat được sử dụng trong các ví dụ bào chế sau đây được mua từ công ty TNHH Boryung Pharmaceutical, atorvastatin canxi trihydrat được mua từ Dr. Reddy's, canxi cacbonat kết tủa được mua từ Bihoku, hydrat lactoza được mua từ DFE Pharma, xenluloza vi tinh thể được mua từ Asahi kasei, polysorbat 80 được mua từ Croda, natri croscarmeloza được mua từ DPE Pharma, hydroxypropyl xenluloza được mua từ Nippon soda, magie stearat được mua từ FACI, Opadry được mua từ Colorcon và các chất phản ứng khác được mua từ Sigma-aldrich.

Ví dụ bào chế 1: Bào chế phần hạt fimasartan

Phần hạt có chứa fimasartan kali trihydrat là thành phần hữu hiệu được bào chế theo phương pháp sau sao cho các thành phần và hàm lượng trên một đơn vị bào chế (350 mg) tuân theo dữ liệu được mô tả trên bảng 1 dưới đây.

Fimasartan kali trihydrat, xenluloza vi tinh thể và natri croscarmeloza được trộn với nhau trong khoảng 10 phút, sau đó hỗn hợp thu được được đưa vào máy trộn tốc độ cao và tiếp tục trộn trong khoảng ba phút, theo đó tạo ra hỗn hợp có chứa fimasartan là thành phần hữu hiệu.

Ngoài ra, hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 41,7 ml nước tinh khiết, theo đó tạo ra dung dịch kết dính.

Dung dịch chất kết dính đã chuẩn bị được đưa vào hỗn hợp tốc độ cao, sau đó được tạo hạt ướt với hỗn hợp có chứa fimasartan là thành phần hữu hiệu, được điều chỉnh kích thước trong rây 20 mesh, và sau đó được làm khô. Sau khi làm khô, natri croscarmeloza được thêm vào và được trộn trong máy trộn hình nón kép trong khoảng năm phút, sau đó magie stearat được thêm vào và tiếp tục được trộn trong khoảng năm phút, theo đó bào chế phần hạt fimasartan.

Bảng 1

Hạt chứa fimasartan làm thành phần hữu hiệu	
mg/trên viên nén	
Fimasartan kali trihydrat	66
Xenluloza vi tinh thể	72,75
Natri croscarmeloza	7,5
Hydroxypropyl xenluloza	1,5
Magie stearat	2,25

Ví dụ bào chế 2-1. Bào chế phân hạt atorvastatin 1

Phân hạt atorvastatin được bào chế sao cho hàm lượng trên một đơn vị bào chế (350 mg) tuân theo dữ liệu được mô tả trên bảng 2 dưới đây.

Atorvastatin canxi trihydrat (D_{50} : 3 μm), canxi cacbonat kết tủa (D_{50} : dưới 45 μm), lactoza hydrat (D_{50} : 40 μm), xenluloza vi tinh thể (D_{50} : 50 μm) và polysorbat 80 được trộn với nhau trong khoảng 10 phút, sau đó hỗn hợp thu được được đưa vào máy trộn tốc độ cao và tiếp tục trộn trong máy trộn tốc độ cao trong khoảng ba phút, theo đó chuẩn bị hỗn hợp có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu. Đồng thời, trong trường hợp phân bố kích thước hạt của hỗn hợp hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể, D_{10} là 12,33 μm , D_{50} là 53,56 μm và D_{90} là 128,86 μm .

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

Dung dịch chất kết dính đã chuẩn bị được đưa vào hỗn hợp tốc độ cao, sau đó được tạo hạt ướt với hỗn hợp có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu, được điều chỉnh kích thước trong rây 18 mesh, và sau đó được làm khô, theo đó tạo ra hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu. Đồng thời, trong trường hợp phân bố kích thước hạt của hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu, D_{10} là 13,37 μm , D_{50} là 71,66 μm và D_{90} là 288,58 μm .

Sau khi làm khô, natri croscarmeloza được thêm vào và được trộn trong máy trộn hình nón kép trong khoảng năm phút, sau đó magie stearat được thêm vào và được trộn thêm trong khoảng năm phút, theo đó bào chế phân hạt atorvastatin.

Bảng 2

Hạt chứa atorvastatin làm thành phần hữu hiệu	
mg/trên viên nén	
Atorvastatin canxi trihydrat	21,7
Canxi cacbonat kết tủa	66
Lactoza 200 (PHARMATOSE® 200M)	54,5
Xenluloza vi tinh thể (CEOLUS® PH101)	40
Polysorbat 80	0,8
Natri croscarmelozơ	12
Hydroxypropyl xenluloza	4
Magie stearat	1

Ví dụ bào chế 2-2. Bào chế phần hạt atorvastatin 2

Phần hạt atorvastatin đã được bào chế sao cho hàm lượng trên một đơn vị bào chế (350 mg) tuân theo dữ liệu được mô tả trên bảng 3 dưới đây.

Atorvastatin canxi trihydrat (D_{50} : 3 μm), canxi cacbonat kết tủa (D_{50} : dưới 45 μm), lactoza hydrat (D_{50} : 150 μm), xenluloza vi tinh thể (D_{50} : 50 μm) và polysorbat 80 được trộn với nhau trong khoảng 10 phút, sau đó hỗn hợp thu được được đưa vào máy trộn tốc độ cao và tiếp tục trộn trong khoảng ba phút, theo đó chuẩn bị hỗn hợp có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu. Đồng thời, trong trường hợp phân bố kích thước hạt của hỗn hợp lactoza hydrat và xenluloza vi tinh thể, ảnh hưởng đến quá trình đóng viên của hạt atorvastatin, D_{10} là 28,00 μm , D_{50} là 97,70 μm và D_{90} là 229,38 μm .

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

Dung dịch chất kết dính đã chuẩn bị được đưa vào hỗn hợp tốc độ cao, sau đó được tạo hạt ướt với hỗn hợp có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu, được điều chỉnh kích thước trong rây 18 mesh, và sau đó được làm khô, theo đó tạo ra hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu. Đồng thời, trong trường hợp phân bố kích thước hạt của hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu, D_{10} là 15,79 μm , D_{50} là 111,06 μm và D_{90} là 423,35 μm .

Sau khi làm khô, natri croscarmeloza được thêm vào và được trộn trong máy trộn hình nón kép trong khoảng năm phút, sau đó magie stearat được thêm vào và được trộn thêm trong khoảng năm phút, theo đó bào chế phần hạt atorvastatin.

Bảng 3

Hạt chứa atorvastatin làm thành phần hữu hiệu	
mg/trên viên nén	
Atorvastatin canxi trihydrat	21,7
Canxi cacbonat kết tủa	66
Lactosa 100 (PHARMATOSE® 100M)	54,5
Xenluloza vi tinh thể (CEOLUS® PH101)	40
Polysorbat 80	0,8
Natri croscarmeloza	12
Hydroxypropyl xenluloza	4
Magie stearat	1

Ví dụ bào chế 2-3. Bào chế phần hạt atorvastatin 3

Phần hạt atorvastatin được bào chế sao cho hàm lượng trên một đơn vị bào chế (350 mg) tuân theo dữ liệu được mô tả trên bảng 4 dưới đây.

Atorvastatin canxi trihydrat (D_{50} : 3 μm), canxi cacbonat kết tủa (D_{50} : dưới 45 μm), lactosa hydrat (D_{50} : 150 μm), xenluloza vi tinh thể (D_{50} : 90 μm) và polysorbat 80 được trộn với nhau trong khoảng 10 phút, sau đó hỗn hợp thu được được đưa vào máy trộn tốc độ cao và tiếp tục trộn trong khoảng ba phút, theo đó chuẩn bị hỗn hợp có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu. Đồng thời, trong trường hợp phân bố kích thước hạt của hỗn hợp lactosa hydrat và xenluloza vi tinh thể, ảnh hưởng đến quá trình đóng viên của hạt atorvastatin, D_{10} là 25,88 μm , D_{50} là 115,11 μm và D_{90} là 234,22 μm .

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

Dung dịch chất kết dính đã chuẩn bị được đưa vào hỗn hợp tốc độ cao, sau đó được tạo hạt ướt với hỗn hợp có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu, được điều chỉnh kích thước trong rây 18 mesh, và sau đó được làm khô, theo đó tạo ra hạt có

chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu. Đồng thời, trong trường hợp phân bố kích thước hạt của hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu, D_{10} là 24,59 μm , D_{50} là 160,02 μm và D_{90} là 494,80 μm .

Sau khi làm khô, natri croscarmeloza được thêm vào và được trộn trong máy trộn hình nón kép trong khoảng năm phút, sau đó magie stearat được thêm vào và được trộn thêm trong khoảng năm phút, theo đó bào chế phần hạt atorvastatin.

Bảng 4

Hạt chứa atorvastatin làm thành phần hữu hiệu	
mg/trên viên nén	
Atorvastatin canxi trihydrat	21,7
Canxi cacbonat kết tủa	66
Lactoza 100 (PHARMATOSE® 100M)	54,5
Xenluloza vi tinh thể (CEOLUS® PH102)	40
Polysorbat 80	0,8
Natri croscarmeloza	12
Hydroxypropyl xenluloza	4
Magie stearat	1

Ví dụ bào chế 2-4. Bào chế phần hạt atorvastatin 4

Phần hạt atorvastatin được bào chế sao cho hàm lượng trên một đơn vị bào chế (350 mg) tuân theo dữ liệu được mô tả trên bảng 5 dưới đây.

Atorvastatin canxi trihydrat (D_{50} : 3 μm), canxi cacbonat kết tủa (D_{50} : dưới 45 μm), lactoza hydrat (D_{50} : 150 μm), xenluloza vi tinh thể (D_{50} : 170 μm) và polysorbat 80 được trộn với nhau trong khoảng 10 phút, sau đó hỗn hợp thu được được đưa vào máy trộn tốc độ cao và tiếp tục trộn trong khoảng ba phút, theo đó chuẩn bị một hỗn hợp có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu. Đồng thời, trong trường hợp phân bố kích thước hạt của hỗn hợp hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể, ảnh hưởng đến quá trình đóng viên của hạt atorvastatin, D_{10} là 52,99 μm , D_{50} là 115,11 μm và D_{90} là 282,48 μm .

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

Dung dịch chất kết dính đã chuẩn bị được đưa vào hỗn hợp tốc độ cao, sau đó được tạo hạt ướt với hỗn hợp có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu, được điều chỉnh kích thước trong rây 18 mesh, và sau đó được làm khô, theo đó tạo ra hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu. Đồng thời, trong trường hợp phân bố kích thước hạt của hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu, D_{10} là 47,40 μm , D_{50} là 230,84 μm và D_{90} là 460,13 μm .

Sau khi làm khô, natri croscarmeloza được thêm vào và được trộn trong máy trộn hình nón kép trong khoảng năm phút, sau đó magie stearat được thêm vào và được trộn thêm trong khoảng năm phút, theo đó bào chế phần hạt atorvastatin.

Bảng 5

Hạt chứa atorvastatin làm thành phần hữu hiệu	
mg/trên viên nén	
Atorvastatin canxi trihydrat	21,7
Canxi cacbonat kết tủa	66
Lactoza 100 (PHARMATOSE® 100M)	54,5
Xenluloza vi tinh thể (CEOLUS® PH200)	40
Polysorbat 80	0,8
Natri croscarmeloza	12
Hydroxypropyl xenluloza	4
Magie stearat	1

Ví dụ bào chế 2-5. Bào chế phần hạt atorvastatin 5

Phần hạt atorvastatin được bào chế sao cho hàm lượng trên một đơn vị bào chế (350 mg) tuân theo dữ liệu được mô tả trên bảng 2.

Atorvastatin canxi trihydrat (D_{50} : 3 μm), canxi cacbonat kết tủa (D_{50} : dưới 45 μm), lactoza hydrat (D_{50} : 40 μm), xenluloza vi tinh thể (D_{50} : 50 μm) và polysorbat 80 được trộn với nhau trong khoảng 10 phút, sau đó hỗn hợp thu được được đưa vào máy trộn tốc độ cao và tiếp tục trộn trong khoảng ba phút, theo đó chuẩn bị một hỗn hợp có chứa

atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu. Đồng thời, trong trường hợp phân bố kích thước hạt của hỗn hợp hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể, D_{10} là 12,33 μm , D_{50} là 53,56 μm và D_{90} là 128,86 μm .

Ngoài ra, hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 70 ml nước tinh khiết, theo đó tạo ra dung dịch kết dính.

Dung dịch chất kết dính đã chuẩn bị được đưa vào hỗn hợp tốc độ cao, sau đó được tạo hạt ướt với hỗn hợp có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu, được điều chỉnh kích thước trong rây 18 mesh, và sau đó được làm khô, theo đó tạo ra hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu. Đồng thời, trong trường hợp phân bố kích thước hạt của hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu, D_{10} là 24,35 μm , D_{50} là 177,98 μm và D_{90} là 507,06 μm .

Sau khi làm khô, natri croscarmellose được thêm vào và được trộn trong máy trộn hình nón kép trong khoảng năm phút, sau đó magie stearat được thêm vào và được trộn thêm trong khoảng năm phút, theo đó bào chế phần hạt atorvastatin.

Ví dụ bào chế 2-6. Bào chế phần hạt atorvastatin 6

Phần hạt atorvastatin đã được bào chế sao cho hàm lượng trên một đơn vị bào chế (350 mg) có thể tuân theo dữ liệu được mô tả trên bảng 2.

Atorvastatin canxi trihydrat (D_{50} : 3 μm), canxi cacbonat kết tủa (D_{50} : dưới 45 μm), lactoza hydrat (D_{50} : 40 μm), xenluloza vi tinh thể (D_{50} : 50 μm) và polysorbat 80 được trộn với nhau trong khoảng 10 phút, sau đó hỗn hợp thu được được đưa vào máy trộn tốc độ cao và tiếp tục trộn trong khoảng ba phút, theo đó chuẩn bị một hỗn hợp có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu. Đồng thời, trong trường hợp phân bố kích thước hạt của hỗn hợp hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể, D_{10} là 12,33 μm , D_{50} là 53,56 μm và D_{90} là 128,86 μm .

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

Dung dịch chất kết dính đã chuẩn bị được đưa vào hỗn hợp tốc độ cao, sau đó được tạo hạt ướt với hỗn hợp có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu, được

điều chỉnh kích thước trong rây 14 mesh, và sau đó được làm khô, theo đó tạo ra hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu. Đồng thời, trong trường hợp phân bố kích thước hạt của hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu, D_{10} là 14,19 μm , D_{50} là 118,77 μm và D_{90} là 303,93 μm .

Sau khi làm khô, natri croscarmelloza được thêm vào và được trộn trong máy trộn hình nón kép trong khoảng năm phút, sau đó magie stearat được thêm vào và được trộn thêm trong khoảng năm phút, theo đó bào chế phần hạt atorvastatin.

Ví dụ 1. Viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin

Hạt chứa fimasartan kali trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 1 và hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-2, tương ứng được đưa vào khuôn dập, và được đóng thành viên dưới áp suất đóng viên từ 5 đến 15 KN, để bào chế thuốc viên nén hai lớp.

Viên hai lớp được bào chế bằng cách sử dụng máy dập viên nhiều lớp (máy ép viên hai lớp Piccola) sao cho độ cứng của viên hai lớp đạt 5~20 kp.

Sau đó, viên nén có bọc ngoài được bào chế bằng cách sử dụng 10,5 mg Opadry (Colorcon; 415 Moyer Blvd., PO Box 4, West Point, PA 19486-0024, Mỹ), và bề mặt của viên có bọc ngoài được đánh bóng bằng cách sử dụng 0,5 mg sáp carnauba, để bào chế thuốc viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin.

Ví dụ 2. Viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin

Hạt chứa fimasartan kali trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 1 và hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-3, tương ứng được đưa vào khuôn dập, và được đóng thành viên dưới áp suất đóng viên từ 5 đến 15 KN, để bào chế thuốc viên nén hai lớp.

Viên hai lớp được bào chế bằng cách sử dụng máy dập viên nhiều lớp (máy dập viên hai lớp Piccola) sao cho độ cứng của viên hai lớp đạt 5~20 kp.

Sau đó, viên nén có bọc ngoài được bào chế bằng cách sử dụng 10,5 mg Opadry (Colorcon; 415 Moyer Blvd., PO Box 4, West Point, PA 19486-0024, Mỹ), và bề mặt của

viên có bọc ngoài được đánh bóng bằng cách sử dụng 0,5 mg sáp carnauba, để bào chế thuốc viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin.

Ví dụ 3. Viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin

Hạt chứa fimasartan kali trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 1 và hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-4, tương ứng được đưa vào khuôn dập, và được đóng thành viên dưới áp suất đóng viên từ 5 đến 15 KN, để bào chế thuốc viên nén hai lớp.

Viên hai lớp được bào chế bằng cách sử dụng máy dập viên nhiều lớp (máy dập viên hai lớp Piccola) sao cho độ cứng của viên hai lớp đạt 5~20 kp.

Sau đó, viên nén có bọc ngoài được bào chế bằng cách sử dụng 10,5 mg Opadry (Colorcon; 415 Moyer Blvd., PO Box 4, West Point, PA 19486-0024, Mỹ), và bề mặt của viên có bọc ngoài được đánh bóng bằng cách sử dụng 0,5 mg sáp carnauba, để bào chế thuốc viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin.

Ví dụ 4. Viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin

Hạt chứa fimasartan kali trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 1 và hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-5, tương ứng được đưa vào khuôn dập, và được đóng thành viên dưới áp suất đóng viên từ 5 đến 15 KN, để bào chế thuốc viên nén hai lớp.

Viên nén hai lớp được bào chế bằng cách sử dụng máy dập viên nhiều lớp (máy dập viên kép Piccola) sao cho độ cứng của viên hai lớp đạt 5-20 kp.

Sau đó, viên nén có bọc ngoài được bào chế bằng cách sử dụng 10,5 mg Opadry (Colorcon; 415 Moyer Blvd., PO Box 4, West Point, PA 19486-0024, Mỹ), và bề mặt của viên có bọc ngoài được đánh bóng bằng cách sử dụng 0,5 mg sáp carnauba, để bào chế thuốc viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin.

Ví dụ 5. Viên nén hai lớp có chứa fimasartan và atorvastatin

Hạt chứa fimasartan kali trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 1 và hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-6, tương

ứng được đưa vào khuôn dập, và được đóng thành viên dưới áp suất đóng viên từ 5 đến 15 KN, để bào chế thuốc viên nén hai lớp.

Viên nén hai lớp được bào chế bằng cách sử dụng máy dập viên nhiều lớp (máy ép viên hai lớp Piccola) sao cho độ cứng của viên hai lớp có thể đạt 5~20 kp.

Sau đó, viên nén có bọc ngoài được bào chế bằng cách sử dụng 10,5 mg Opadry (Colorcon; 415 Moyer Blvd., PO Box 4, West Point, PA 19486-0024, Mỹ), và bề mặt của viên có bọc ngoài được đánh bóng bằng cách sử dụng 0,5 mg sáp carnauba, để bào chế thuốc viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin.

Ví dụ so sánh 1. Viên nén hai lớp có chứa fimasartan và atorvastatin

Hạt chứa fimasartan kali trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 1 và hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-1, tương ứng được đưa vào khuôn dập, và được đóng thành viên dưới áp suất đóng viên từ 5 đến 15 KN, để bào chế thuốc viên nén hai lớp.

Viên hai lớp được bào chế bằng cách sử dụng máy dập viên nhiều lớp (máy dập viên hai lớp Piccola) sao cho độ cứng của viên hai lớp đạt 5~20 kp.

Sau đó, viên nén có bọc ngoài được bào chế bằng cách sử dụng 10,5 mg Opadry (Colorcon; 415 Moyer Blvd., PO Box 4, West Point, PA 19486-0024, Mỹ), và bề mặt của viên có bọc ngoài được đánh bóng bằng cách sử dụng 0,5 mg sáp carnauba, để bào chế thuốc viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin.

Phương pháp kiểm tra

Phương pháp 1. Phương pháp đo kích thước hạt

Kích thước hạt của hạt thu được có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu và hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể ảnh hưởng đến quá trình đóng viên của hạt atorvastatin được đo bằng phương pháp khô sử dụng máy phân tích kích thước hạt HELOS (máy phân tích kích thước hạt laze) của công ty Sumpatec.

Phương pháp 2. Phương pháp đánh giá sự hiện diện của lõi đóng viên

Dấu vết trên bề mặt của viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin theo Ví dụ 1 đến 3 và Ví dụ so sánh 1 được quan sát bằng mắt thường.

Phương pháp 3. Phương pháp đánh giá tính đồng nhất của thành phần

Các hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-1 đến Ví dụ bào chế 2-4 (trọng lượng mục tiêu: 200 mg) được đóng thành viên và bảo quản ở 60°C trong 1 tuần, và do đó trọng lượng của viên nén được đo theo thời gian để tính toán độ lệch trọng lượng.

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ thí nghiệm. Tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi ví dụ thí nghiệm được mô tả. Các ví dụ thí nghiệm của sáng chế được cung cấp để mô tả đầy đủ hơn sáng chế để người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu rõ sáng chế.

Ví dụ thí nghiệm

Ví dụ thí nghiệm 1. Đánh giá sự hiện diện của lỗi đóng viên

Cần đánh giá xem liệu viên nén hai lớp có chứa fimasartan và atorvastatin theo Ví dụ 1 đến 3 và Ví dụ so sánh 1 có bị lỗi đóng viên hay không theo phương pháp 2 ở trên.

Cụ thể, đề tham khảo Fig.2, thực tế đã xác nhận rằng hình in trên bề mặt của viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin theo Ví dụ so sánh 1 bị nứt từng phần đến mức không thể nhận biết rõ được bề mặt bằng mắt thường.

Tuy nhiên, tham khảo Fig.3-5, việc in chìm trên bề mặt của viên nén hai lớp chứa fimasartan và atorvastatin theo Ví dụ 1 đến 3 được duy trì rõ ràng, đủ để nhận biết bằng mắt thường, do đó xác nhận rằng các đặc tính của viên nén là tốt.

Theo đó, khi các hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu được đóng thành dạng viên (trọng lượng mục tiêu: 200 mg), trong trường hợp của Ví dụ so sánh 1, viên nén hai lớp có thể được bào chế bằng cách đóng viên các hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-1, trong đó các hạt thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{50} là 71,66 μm . Tuy nhiên, trong các Ví dụ 1 đến 3, viên nén hai lớp có thể được bào chế bằng cách đóng viên các hạt có chứa atorvastatin canxi

trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-2 đến Ví dụ bào chế 2-4, trong đó các thể hiện sự phân bố kích thước với D_{50} từ 80,00 μm trở lên. Khi sự phân bố kích thước hạt của các hạt bằng hoặc nhỏ hơn một mức nhất định, người thực tế xác nhận rằng sự phân bố kích thước hạt như vậy gây ra hiện tượng hư lỗi đóng viên như bị dính trong quá trình đóng viên, và người ta cũng khẳng định rằng đặc tính của viên nén (in chìm, v.v...) không đáp ứng các tiêu chuẩn dược phẩm.

Nói cách khác, hỗn hợp của lactoza hydrat và xenluloza vi tinh thể ảnh hưởng đến quá trình đóng viên trong quá trình đóng viên có thể chiếm hàm lượng từ 40 đến 50% trọng lượng dựa trên tổng số hạt atorvastatin có trong lớp thứ hai, và do đó kết quả đã được xác nhận rằng sự phân bố kích thước hạt (D_{50}) của các hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu có thể đạt đến một mức độ nhất định hoặc cao hơn bằng cách điều chỉnh sự phân bố kích thước hạt (D_{50}) của hỗn hợp lactoza hydrat và xenluloza vi tinh thể, do đó lỗi đóng viên có thể không xảy ra khi thực hiện quá trình đóng viên trong quá trình đóng viên fimasartan và atorvastatin thành viên nén hai lớp.

Ngoài ra, ngay cả trong trường hợp sử dụng hỗn hợp hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể trong cùng điều kiện, nếu lượng dung dịch chất kết dính tăng lên trong quá trình tạo hạt ướt theo Ví dụ bào chế 2-5, hoặc kích thước hạt được điều chỉnh tăng lên theo Ví dụ bào chế 2-6, kết quả đã xác nhận rằng sự phân bố kích thước hạt thu được (D_{50}) của hạt có thể tăng nhiều hơn sự phân bố kích thước hạt (D_{50}) của hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-1, và kết quả là lỗi đóng viên cụ thể như dính không xảy ra khi quá trình đóng viên được thực hiện trong quá trình đóng viên với fimasartan.

Ví dụ thí nghiệm 2. Đánh giá độ đồng nhất thành phần

Sau khi đóng viên các hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-1 đến Ví dụ bào chế 2-6 theo phương pháp 3 (trọng lượng mục tiêu: 200 mg), độ lệch trọng lượng của viên thuốc được tính toán, và kết quả được thể hiện trên bảng 6 dưới đây.

Bảng 6

	Ví dụ bảo chế 2-1		Ví dụ bảo chế 2-2		Ví dụ bảo chế 2-3		Ví dụ bảo chế 2-4		Ví dụ bảo chế 2-5		Ví dụ bảo chế 2-6	
	Khối lượng viên nén	Hàm lượng %	Khối lượng viên nén	Hàm lượng %	Khối lượng viên nén	Hàm lượng %	Khối lượng viên nén	Hàm lượng %	Khối lượng viên nén	Hàm lượng %	Khối lượng viên nén	Hàm lượng %
Khối lượng viên nén (mg)	199,5	99,6	199,4	99,5	200,4	100,0	194,5	97,1	202,5	101,0	198,6	99,1
	191,6	95,4	201,5	100,5	201,4	100,5	197,8	98,7	201,5	100,5	199,7	99,7
	175,8	87,6	200,2	99,9	199,2	99,4	195,8	97,7	200,5	100,0	199,4	99,5
	186,7	94,8	196,8	98,2	200,3	99,9	198	98,8	198,6	99,1	201,6	100,6
	203,4	101,8	197,4	98,5	198,4	99,0	200,8	100,2	201,5	100,5	200,4	100,0
	179,5	90,1	198,2	98,9	199,7	99,7	204,2	101,9	197,8	98,7	200,6	100,1
	192,3	97,6	201,5	100,5	198,4	99,0	202,8	101,2	198,0	98,8	201,8	100,7
	183,1	90,9	200,4	100,0	200,4	100,0	201,7	100,6	200,9	100,2	202,4	101,0
	195,8	96,7	198,4	99,0	201,4	100,5	200,6	100,1	199,7	99,7	197,6	98,6
	176,5	88,1	199,2	99,4	200,4	100,0	199,7	99,7	201,4	100,5	199,7	99,7
Trung bình	188,4	94,3	199,3	99,5	200,0	99,8	199,6	99,6	200,2	99,9	200,2	99,9
Độ lệch chuẩn	9,7	4,9	1,6	0,8	1,1	0,5	3,1	1,5	1,6	0,8	1,5	0,7
Độ lệch chuẩn tương đối	5,1	5,2	0,8	0,8	0,5	0,5	1,5	1,5	0,8	0,8	0,7	0,7
Giá trị quyết định (tham khảo: trong phạm vi 15)		15,4		1,9		1,2		3,5		2,2		2,0

Tham khảo bảng 6 trên đây, các hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-1 bị lỗi đóng viên như dính trong quá trình đóng viên, và do đó kết quả xác nhận rằng, ngay cả khi điều kiện thiết bị được thiết lập theo trọng lượng mục tiêu (200 mg), trọng lượng viên không đạt trọng lượng mục tiêu và viên bị đánh giá là không phù hợp về độ đồng đều về hàm lượng do sai lệch trọng lượng lớn (giá trị quyết định: 15,4, hệ số quyết định: 2,4, giá trị tham chiếu: 98,5). Tuy nhiên, kết quả xác nhận rằng, đối với các hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-2 (giá trị quyết định: 1,9, hệ số quyết định: 2,4, giá trị tham chiếu: 99,5), các hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-3 (giá trị quyết định: 1,2, hệ số quyết định: 2,4, giá trị tham chiếu: 99,8), và các hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-4 (giá trị quyết định: 3,5, hệ số quyết định: 2,4, giá trị tham chiếu: 99,6), hiện tượng lỗi đóng viên không xảy ra trong quá trình đóng viên, tính chất viên nén tốt, giá trị quyết định cho độ lệch trọng lượng được tính bằng hoặc nhỏ hơn giá trị tham chiếu (giá trị tham chiếu: 15), và do đó viên nén được đánh giá là phù hợp khi đánh giá tính đồng nhất về thành phần.

Ngoài ra, kết quả đã xác nhận rằng, đối với các hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-5 (giá trị quyết định: 2,2, hệ số quyết định: 2,4, giá trị tham chiếu: 99,9), các hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu theo Ví dụ bào chế 2-6 (giá trị quyết định: 2,0, hệ số quyết định: 2,4, giá trị tham chiếu: 99,6), hiện tượng lỗi đóng viên không xảy ra trong quá trình đóng viên, đặc tính viên nén tốt, giá trị quyết định cho độ lệch trọng lượng được tính bằng hoặc nhỏ hơn giá trị tham chiếu (giá trị tham chiếu: 15), và do đó viên nén được đánh giá là phù hợp khi đánh giá tính đồng nhất về thành phần.

Cụ thể, khi bào chế hạt có chứa atorvastatin canxi trihydrat làm thành phần hữu hiệu, cần bổ sung một lượng lớn canxi cacbonat kết tủa làm chất ổn định, vốn là dạng bột mịn, do đó gây ra hiện tượng lỗi đóng viên như bị dính trong quá trình đóng viên của hạt atorvastatin.. Tuy nhiên, thực tế nghiên cứu đã xác nhận rằng kích thước hạt (D_{50}) của hỗn hợp hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể có thể được điều chỉnh trong cùng điều kiện, để phân bố kích thước hạt (D_{50}) của các hạt chứa atorvastatin canxi trihydrat là thành phần hữu hiệu có thể đạt đến một giá trị nhất định hoặc cao hơn, do đó cải thiện đáng kể các đặc tính của viên nén với tính đồng nhất cao về thành phần.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết trên đây, nhưng người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng phần mô tả chỉ được thực hiện nhằm mục đích minh họa để làm rõ sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế. Phạm vi của sáng chế chỉ được xác định bởi phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thuốc viên nén bao gồm:

lớp thứ nhất bao gồm các hạt chứa fimasartan, muối dược dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó, và phụ gia dược dụng; và

lớp thứ hai bao gồm các hạt chứa atorvastatin, muối dược dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó, và phụ gia dược dụng,

trong đó các hạt của lớp thứ hai thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{50} từ 80 μm đến 260 μm .

2. Thuốc viên nén theo điểm 1, trong đó các hạt của lớp thứ hai thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{10} từ 14 đến 70 μm .

3. Thuốc viên nén theo điểm 1, trong đó các hạt của lớp thứ hai thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{90} từ 290 đến 600 μm .

4. Thuốc viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén là viên nén hai lớp.

5. Thuốc viên nén theo điểm 1, trong đó fimasartan, muối dược dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó chiếm hàm lượng từ 0,5 đến 240,0 mg trên một đơn vị liều lượng.

6. Thuốc viên nén theo điểm 1, trong đó atorvastatin, muối dược dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó chiếm hàm lượng từ 1,0 đến 100,0 mg trên một đơn vị liều lượng.

7. Thuốc viên nén theo điểm 1, trong đó các chất phụ gia của lớp thứ nhất và thứ hai là loại bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm tá dược, chất làm hòa tan, chất phân rã, chất kết dính, chất làm trơn và hỗn hợp của chúng.

8. Thuốc viên nén theo điểm 1, trong đó các hạt của lớp thứ hai bao gồm hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể, và trong đó hỗn hợp này chiếm hàm lượng từ 40 đến 50% trọng lượng so với tổng trọng lượng các hạt của lớp thứ hai.

9. Thuốc viên nén theo điểm 8, trong đó các hạt của lớp thứ hai còn bao gồm canxi cacbonat kết tủa.

10. Thuốc viên nén theo điểm 8, trong đó hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{50} là 75 μm đến 200 μm .

11. Thuốc viên nén theo điểm 1, trong đó các hạt của lớp thứ hai bao gồm từ 1 đến 10 phần trọng lượng atorvastatin, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat hóa của nó, từ 50 đến 99,9 phần trọng lượng tá dược, 0,1 đến 2 phần trọng lượng chất làm hòa tan, 0,5 đến 15 phần trọng lượng chất phân rã, 0,1 đến 10 phần trọng lượng chất kết dính, và 0,1 đến 5 phần trọng lượng chất làm trơn.

12. Thuốc viên nén theo điểm 11, trong đó tá dược là chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm canxi cacbonat kết tủa, hydrat lactoza, xenluloza vi tinh thể, hoặc hỗn hợp của chúng.

13. Thuốc viên nén theo điểm 12, trong đó hỗn hợp bao gồm 30 đến 50 phần trọng lượng là canxi cacbonat kết tủa, 20 đến 40 phần trọng lượng hydrat lactoza, và từ 15 đến 35 phần trọng lượng xenluloza vi tinh thể.

14. Thuốc viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén còn bao gồm lớp bọc ngoài.

15. Thuốc viên nén theo điểm 1, trong đó các hạt của lớp thứ nhất và lớp thứ hai là dạng hạt ướt.

16. Thuốc viên nén theo điểm 1, trong đó trong đó các chất phụ gia của lớp thứ hai bao gồm hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể.

17. Thuốc viên nén bao gồm:

lớp thứ nhất bao gồm các hạt chứa fimasartan, muối được dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó, và chất phụ gia được dụng; và

lớp thứ hai bao gồm các hạt chứa atorvastatin, muối được dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó, và phụ gia được dụng,

trong đó các hạt của lớp thứ hai thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{50} từ 80 μm đến 260 μm ,

trong đó các chất phụ gia của lớp thứ hai bao gồm hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể,

hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{50} là 75 μm đến 200 μm .

18. Thuốc viên nén theo điểm 17, trong đó hỗn hợp của hydrat lactoza và xenluloza vi tinh thể chiếm hàm lượng từ 40 đến 50% trọng lượng so với tổng trọng lượng các hạt của lớp thứ hai.

19. Phương pháp bào chế thuốc viên nén, phương pháp bao gồm các bước:

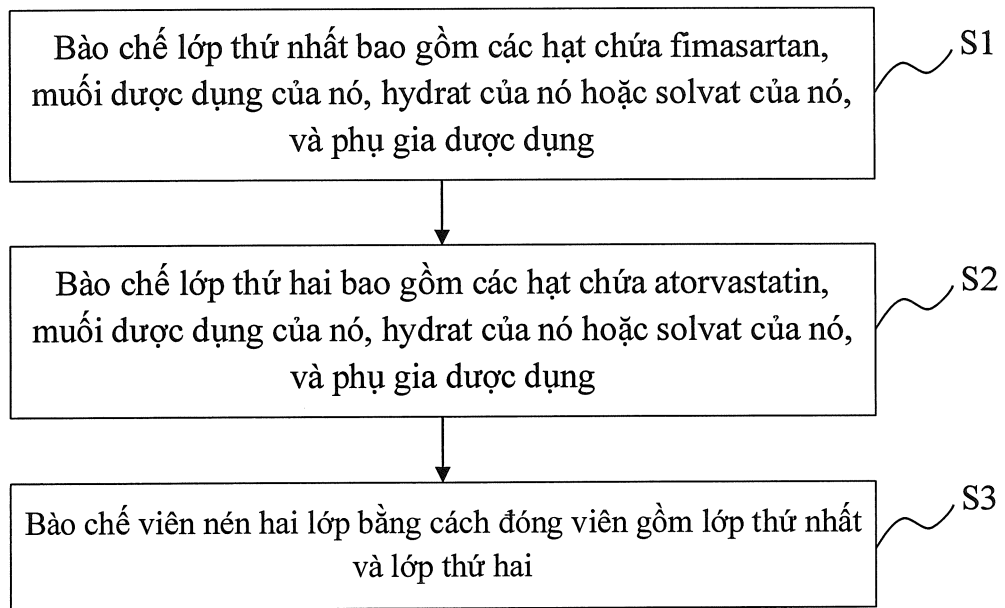
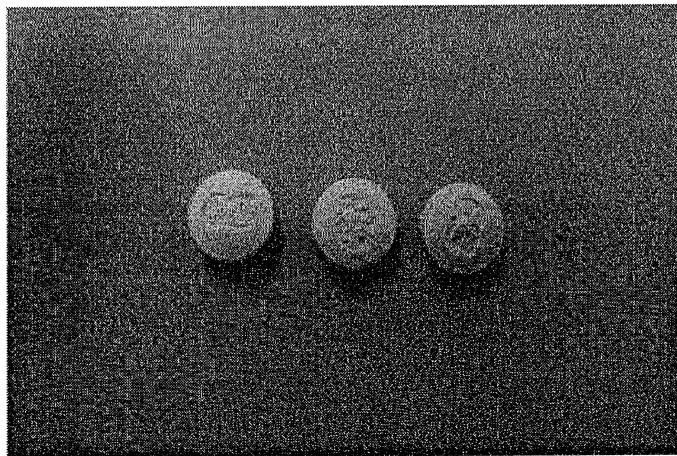
(S1) bào chế lớp thứ nhất bao gồm các hạt chứa fimasartan, muối dược dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó, và phụ gia dược dụng;

(S2) bào chế lớp thứ hai bao gồm các hạt chứa atorvastatin, muối dược dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó, và phụ gia dược dụng; và

(S3) bào chế thuốc viên nén hai lớp bằng cách đóng viên gồm lớp thứ nhất và lớp thứ hai

trong đó các hạt của lớp thứ hai thể hiện sự phân bố kích thước hạt với D_{50} từ 80 μm đến 260 μm ..

20. Phương pháp theo điểm 19, trong đó quá trình đóng viên của lớp thứ nhất và lớp thứ hai được thực hiện bằng cách tác dụng áp suất đóng viên từ 5 đến 15 KN.

**Fig.1****Fig.2**

**Fig.3****Fig.4****Fig.5**