



(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)



1-0048004

(51)^{2021.01} A61K 9/20

(13) B

(21) 1-2022-04782

(22) 01/03/2021

(86) PCT/EP2021/054986 01/03/2021

(87) WO2021/175755 10/09/2021

(30) 2003048.2 03/03/2020 GB

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/11/2022 416A

(73) ALKALOID AD SKOPJE (MK)

12 Blvd. Aleksandar Makedonski, 1000 Skopje, The Republic of North Macedonia

(72) ALI MEMED, Oja (MK); ANEVSKA-STOJANOVSKA, Natasa (MK);

ATANASOVA, Ana (MK); VANOVA, Nadica (MK).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA LISINOPRIL VÀ AMLODIPINE, VÀ QUY TRÌNH BẢO
CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(21) 1-2022-04782

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất ức chế ACE (như lisinopril) và chất phong bế kênh canxi (như amlodipine). Dược phẩm này thể hiện độ ổn định bất ngờ và biên dạng hòa tan có lợi. Sáng chế còn đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm này.

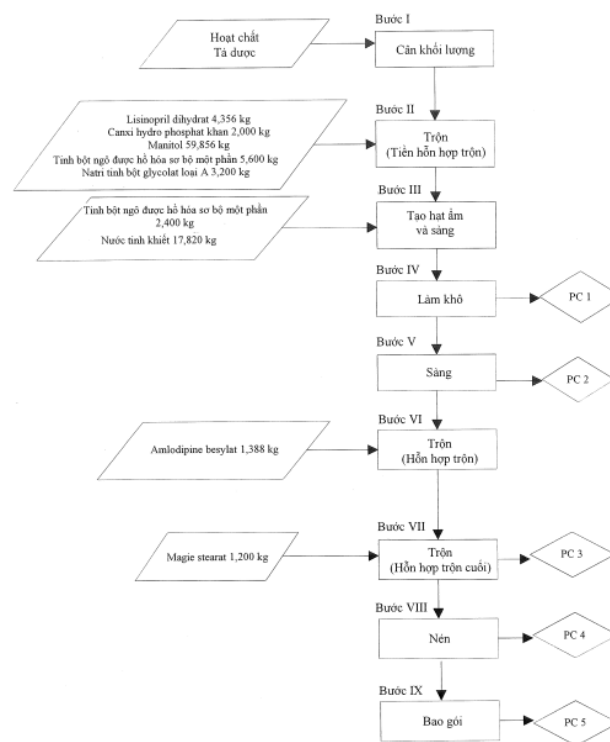


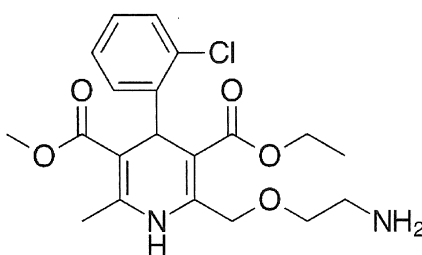
Fig. 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm mới, phương pháp bào chế chúng, phương pháp điều trị bằng cách dùng chúng, và các dạng liều đơn vị kết hợp chúng. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các chế phẩm chứa hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính, trong đó ít nhất một trong số các thành phần hoạt tính này không ổn định.

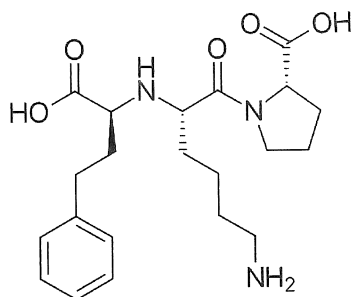
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Amlodipine, được bán dưới tên nhãn hiệu Norvasc trong số các nhãn hiệu khác, là thuốc được sử dụng để điều trị bệnh huyết áp cao và bệnh động mạch vành. Amlodipine có thể được sử dụng nếu các thuốc khác không đủ để điều trị bệnh huyết áp cao hoặc chúng đau ngực liên quan đến tim. Amlodipine đã được cấp bằng sáng chế vào năm 1982 trong, *không kể những tài liệu khác*, patent Hoa Kỳ số 4,572,909 (được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn) và được phê chuẩn để sử dụng trong y tế vào năm 1990. Tên IUPAC của amlodipine là 3-ethyl 5-methyl este của axit ± 2 -[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-clophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindicarboxylic, và nó có cấu trúc hóa học:



Lisinopril là thuốc thuộc nhóm chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (angiotensin-converting enzyme - ACE) được sử dụng để điều trị bệnh huyết áp cao, bệnh suy tim, và sau cơn đau tim. Hợp chất này, cũng như các muối có thể chấp nhận được về mặt trị liệu của chúng, được mô tả trong, *không kể những tài liệu khác*, patent Hoa kỳ số seri 4,374,829 (Merck & Co. Inc.), được kết hợp vào bản mô tả này bằng

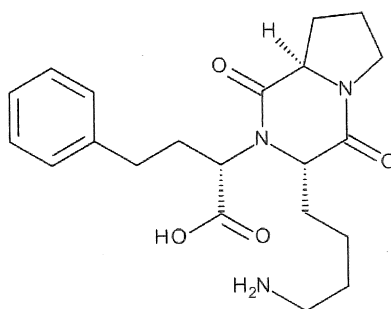
cách viện dẫn. Tên IUPAC của lisinopril là N²-[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-prolin. Công thức cấu trúc của nó là như sau:



Giải pháp kỹ thuật đã biết

Các chế phẩm kết hợp của lisinopril và amlodipine đã biết, ví dụ, từ *J Hypertens.* 1993 Aug;11(8):839-47. Kết hợp liều cố định được bán dưới tên nhãn hiệu “Lisonorm” (trong số các nhãn hiệu khác), và được sử dụng để điều trị bệnh huyết áp cao.

Việc bào chế của các chế phẩm chứa lisinopril đã biết là thách thức. Khi bảo quản trong thời gian dài, đặc biệt là với các chế phẩm liều lượng thấp, lisinopril có xu hướng tạo thành diketopiperazin (S,S,S-DKP), sản phẩm thoái biến hoặc chất chuyển hóa của lisinopril, mà hạn chế thời hạn sử dụng đối với các chế phẩm liều thấp.



EP1765342B1 đề cập đến dược phẩm chứa 0,3-30% khối lượng (khối lượng/khối lượng) amlodipine besylat và 0,1-75% khối lượng (khối lượng/khối lượng) lisinopril dihydrat dưới dạng các thành phần hoạt tính trộn lẫn với một hoặc nhiều tá dược được

sử dụng phổ biến trong ngành công nghiệp dược phẩm với điều kiện là tá dược này không phải là muối canxi của axit phosphoric. Tài liệu này giải thích rằng canxi phosphat không nên được sử dụng trong trường hợp bào chế lisinopril dihydrat dưới dạng dược chất do sự khác biệt lớn về tỷ trọng khối. Tỷ trọng khối đặc trưng của canxi phosphat lớn hơn nhiều so với tỷ trọng khối đặc trưng của lisinopril dihydrat. Trong tài liệu này cũng nêu rõ rằng khối được tạo hạt ướt phải được làm khô *trong chân không* ở nhiệt độ dưới 35-40°C để tránh làm thoái biến sản phẩm.

Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 20(1) bộc lộ chế phẩm chứa lisinopril và amlodipine với canxi phosphat dibazơ khan (bảng 3, Chế phẩm M2). Lượng canxi phosphat dibazơ khan trong chế phẩm này là cao (xấp xỉ 66%).

US6,462,022B1 bộc lộ dược phẩm chứa canxi phosphat dibazơ dihydrat (dibasic calcium phosphate dihydrate - DCPD) và lisinopril. Việc sử dụng DCPD kích thước hạt lớn được cho là làm chậm sự tạo thành sản phẩm thoái biến của lisinopril DKP. DCPD có mặt với lượng từ 30-95% khối lượng.

Vẫn có nhu cầu chưa được đáp ứng đối với các chế phẩm chứa lisinopril và amlodipine mà không yêu cầu làm khô có kiểm soát nhiệt *trong chân không* như một phần của quá trình bào chế.

Vẫn có nhu cầu chưa được đáp ứng đối với các chế phẩm chứa lisinopril và amlodipine mà hòa tan nhanh hơn so với các chế phẩm đã biết.

Vẫn có nhu cầu đối với chế phẩm chứa lisinopril và amlodipine mà có thể được nén dễ dàng hơn thành viên nén có hình dạng và kích thước yêu cầu, ở lực nén thấp hơn.

Vẫn có nhu cầu đối với chế phẩm chứa lisinopril và amlodipine mà ổn định hơn khi bảo quản so với các chế phẩm đã biết trong lĩnh vực này.

Sáng chế nhằm vào các vấn đề này và các vấn đề khác của giải pháp kỹ thuật đã biết.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất được phẩm chứa

- a) thành phần hoạt tính thứ nhất mà không ổn định;
- b) thành phần hoạt tính thứ hai;
- c) chất độn pha loãng;
- d) tùy ý, một hoặc nhiều chất bổ trợ và/hoặc tá dược khác; và
- e) canxi phosphat dibazơ khan với lượng từ 0,1 đến 10% khối

lượng/khối lượng.

Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong trị liệu.

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề xuất được phẩm để điều trị bệnh tăng huyết áp.

Theo phương án thứ hai, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế được phẩm như được xác định trên đây, bao gồm các bước

- a) kết hợp thành phần hoạt tính thứ nhất, chất độn pha loãng, và tùy ý, một hoặc nhiều chất bổ trợ và/hoặc tá dược khác và đồng nhất hóa;
- b) bổ sung dung dịch tá dược dính;
- c) tạo hạt sản phẩm của bước b);
- d) làm khô ở áp suất khí quyển;
- e) bổ sung thành phần hoạt tính thứ hai.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ tiến trình.

Các Fig. 2-4 là các đồ thị so sánh mức độ hòa tan của các viên nén theo sáng chế với các viên nén của giải pháp kỹ thuật đã biết.

Mô tả chi tiết các phương án ưu tiên thực hiện sáng chế

Đáng ngạc nhiên, đã phát hiện ra rằng việc bao gồm canxi phosphat dibazơ khan với các lượng tương đối thấp có thể có tác dụng làm ổn định và bảo vệ nhiệt ngạc nhiên đối với thành phần hoạt tính được, đặc biệt là thành phần nhạy cảm với nhiệt.

Canxi phosphat dibazơ là canxi phosphat với công thức CaHPO_4 . Nó còn được gọi là dicanxi phosphat, canxi monohydro phosphat, và Dicafos. Ba dạng dicanxi phosphat là đã biết: dihydrat, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ('DPCD'), khoáng vật brushit; hemihydrat, $\text{CaHPO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ và CaHPO_4 khan, ('DCPA'), khoáng vật monetit. Trong số các chất này, sáng chế liên quan đến CaHPO_4 khan.

Canxi phosphat dibazơ khan có sẵn ở các loại khác nhau, được phân biệt bởi kích thước hạt. Kích thước hạt trung vị của canxi phosphat dibazơ khan mong muốn là không vượt quá 20 μm và theo các phương án khác của sáng chế là không vượt quá 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8 hoặc 7 μm . Theo một phương án, kích thước hạt trung vị của canxi phosphat dibazơ khan là khoảng 1 đến khoảng 10 μm , ví dụ, khoảng 7 μm . Kích thước hạt của canxi phosphat dibazơ khan có thể được thay đổi theo ý muốn bằng cách sử dụng kỹ thuật bất kỳ trong số các kỹ thuật thông thường như xay, nghiền, cọ mòn, và/hoặc sàng. Kích thước hạt trung vị có thể được đo bằng cách sử dụng, ví dụ, máy phân tích sự phân bố kích thước hạt nhiễu xạ/tán xạ laze (ví dụ, Mastersizer 2000, do Malvern Instruments sản xuất) và có thể được tính là điểm giữa của sự phân bố kích thước hạt, sao cho một nửa các hạt có kích thước lớn hơn trị số D50 và một nửa các hạt có kích thước nhỏ hơn trị số D50. Theo một phương án được ưu tiên, ít hơn 1% các hạt canxi phosphat dibazơ khan có kích thước là 45 μm hoặc lớn hơn khi được đo bằng cách sử dụng rây 325 Mesh (45 μm). Theo một phương án được ưu tiên hơn, ít hơn 0,1% các hạt canxi phosphat dibazơ khan có kích thước là 45 μm hoặc lớn hơn khi được đo bằng cách sử dụng rây 325 Mesh (45 μm).

Lượng canxi phosphat dibazơ có mặt trong dược phẩm là thấp so với các trường hợp trong đó nó được sử dụng dưới dạng chất độn pha loãng. Tốt hơn là, lượng này là từ 0,1 đến 10% tính theo khối lượng của toàn bộ chế phẩm (khối lượng/khối lượng). Với các lượng lớn hơn, nó có thể có tác dụng có hại đến đặc tính hòa tan, trong khi với các lượng nhỏ hơn, tác dụng làm ổn định là không rõ ràng. Tốt hơn nữa là, lượng này là từ 0,5 đến 5% (khối lượng/khối lượng). Còn tốt hơn nữa, lượng này là từ 1 đến 3% (khối lượng/khối lượng). Tốt nhất là, lượng này là khoảng 2,5% (khối lượng/khối lượng).

Các chế phẩm theo sáng chế cũng chứa chất độn pha loãng hoặc chất làm đầy. Các chất pha loãng có vai trò như các chất làm đầy trong viên nén dược phẩm để làm tăng khối lượng và cải thiện độ đồng đều hàm lượng. Các chất pha loãng tự nhiên bao gồm tinh bột, tinh bột thủy phân, và tinh bột được hồ hóa sơ bộ một phần. Các chất pha loãng thông thường bao gồm lactoza khan, lactoza monohydrat, và các rượu đường (các polyol) như sorbitol, xylitol và manitol. Tốt hơn là, chất độn pha loãng là polyol. Tốt hơn nữa là, polyol được chọn từ nhóm bao gồm isomalt, lactitol, manitol, sorbitol và xylitol. Tốt nhất là, chất độn pha loãng là manitol.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm các chất bổ trợ và các tá dược được dụng khác nhau khác. Các tá dược được dụng là đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và được bộc lộ, ví dụ, trong Staniforth, U.S. Pat. No. 6,936,277, and Lee, U.S. Pat. No. 6,936,628, mỗi tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn nhằm tất cả các mục đích. Các tá dược như chất pha loãng, chất kết dính, chất làm chảy, và chất làm trơn được bổ sung vào dưới dạng chất trợ xử lý để làm cho công đoạn dập viên hiệu quả hơn. Các loại tá dược khác nữa tăng cường hoặc làm chậm tốc độ phân rã của viên nén, cải thiện vị của viên nén (ví dụ, chất làm ngọt), hoặc tạo màu hoặc mùi cho viên nén.

Một hoặc nhiều chất làm trơn có thể được bổ sung vào chế phẩm dạng viên nén chứa sản phẩm hạt theo sáng chế để ngăn ngừa chế phẩm khỏi dính vào chày trong quá

trình sản xuất viên nén. Các chất làm trơn thích hợp bao gồm, ví dụ, các axit béo, các muối của axit béo, và các este của axit béo như magie stearat, canxi stearat, axit stearic, natri stearyl fumarat, dầu thực vật được hydro hóa và các chất tương tự. Các chất làm trơn thông thường có thể bao gồm từ khoảng 0,1% khối lượng đến khoảng 3,0% khối lượng hoặc từ khoảng 0,5% khối lượng đến khoảng 2% khối lượng, tốt nhất là khoảng 1,4% đến khoảng 1,6%, như khoảng 1,5% chế phẩm. Magie stearat là được ưu tiên.

Các chất chống dính có thể được dùng để ngăn ngừa việc dính của chế phẩm dạng viên nén vào mặt chày và thành khuôn. Chúng được sử dụng kết hợp với magie stearat khi có vấn đề về việc dính. Các chất chống dính được sử dụng phổ biến là tinh bột ngô và bột talc.

Một hoặc nhiều chất kết dính ngoài sản phẩm hạt theo sáng chế có thể được bổ sung vào để biến đổi thêm chất lượng dính kết của (các) nguyên liệu bột. Các chất kết dính bổ sung thích hợp bao gồm tinh bột, xenluloza vi tinh thể, và các đường như sucroza, glucoza, dextroza, và lactoza. Tinh bột ngô được hồ hóa sơ bộ một phần là được ưu tiên.

Lượng chất kết dính tốt hơn là từ 1 đến 20%, tốt hơn nữa là từ 5 đến 15%, tốt hơn nữa là từ 8 đến 12% như khoảng 10% khối lượng/khối lượng.

Ngoài ra, một hoặc nhiều chất gây rã cũng có thể được chứa trong chế phẩm dạng viên nén để đảm bảo rằng viên nén có tốc độ hòa tan chấp nhận được trong môi trường sử dụng (như đường dạ dày-ruột). Chất gây rã làm tan rã viên nén và các hạt cốm thành các hạt của thành phần hoạt tính và tá dược. Các chất siêu rã như croscarmelloza natri, natri tinh bột glycolat, hoặc crospovidon cũng có thể được dùng. Trong số các chất này, natri tinh bột glycolat là được ưu tiên.

Lượng chất gây rã tốt hơn là từ 1 đến 10%, tốt hơn nữa là từ 2 đến 8%, tốt hơn nữa là từ 3 đến 5% như khoảng 4% khối lượng/khối lượng.

Một hoặc nhiều chất làm chảy có thể được sử dụng trong chế phẩm dạng viên nén để cải thiện sự chảy. Do hình dạng và kích thước của các hạt, chất làm chảy cải thiện sự chảy ở các nồng độ thấp. Chúng có thể được trộn trong chế phẩm dạng viên nén cuối cùng ở dạng khô. Các chất làm chảy thích hợp bao gồm, ví dụ, kim loại kiềm stearat, silic dioxit keo (bao gồm các nguyên liệu được bán dưới các tên nhãn hiệu CAB-O-SIL®, SYLOID®, và AEROSIL®), và bột talc.

Thành phần hoạt tính thứ nhất của chế phẩm là không ổn định. “Không ổn định” trong ngữ cảnh này có nghĩa là thành phần hoạt tính dễ bị phân hủy hoặc phản ứng ở các nhiệt độ trên 20°C và dưới 30°C, 40°C, 50°C, hoặc 100°C, và/hoặc nó thể hiện sự phân hủy đáng kể sau khi bảo quản ở 20°C trong nhiều hơn 12 tháng, như nhiều hơn 24 tháng. “Sự phân hủy đáng kể” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là phân hủy nhiều hơn 0,05%, như nhiều hơn 0,1%.

Nhóm các thành phần hoạt tính đã biết là không ổn định là các peptit hoặc các dẫn xuất peptit. Chúng đã biết là phân hủy thành 2,5-diketopiperazin, còn được gọi là piperazin-2,5-dion. Các peptit và các dẫn xuất peptit được nêu làm ví dụ để sử dụng làm thành phần hoạt tính thứ nhất bao gồm các chất được chọn từ insulin, chất tương tự insulin, insulin lispro, insulin PEGlispro, insulin aspart, insulin glulisine, insulin glargine, insulin detemir, NPH insulin, insulin degludec, GLP-1, chất tương tự GLP-1, chất tương tự GLP-1 được axyl hóa, chất tương tự GLP-1 được diaxyl hóa, semaglutide, liraglutide, exenatide, lixizenatide, chất chủ vận kép của thụ thể GLP-1 và thụ thể glucagon, amylin, chất tương tự amylin, pramlintide, chất tương tự somatostatin, octreotide, lanreotide, pasireotide, goserelin, buserelin, leptin, chất tương tự leptin, metreleptin, peptit YY, chất tương tự peptit YY, glatiramer, leuprolide, teriparatide, desmopressin, hormon tăng trưởng của người, chất tương tự hormon tăng trưởng của người, thuốc kháng sinh glycopeptit, thuốc kháng sinh peptit không ribosom vòng hoặc đa vòng được glycosyl hóa, vancomycin, teicoplanin, telavancin, bleomycin, ramoplanin, decaplanin, bortezomib, cosyntropin, gonadotropin màng đệm, menotropin, sermorelin, hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể, somatropin, calcitonin, calcitonin-cá hồi, pentagastrin, oxytocin, neseritide, anakinra, enfuvirtide,

pegvisomant, dornase alfa, lepirudin, anidulafungin, eptifibatide, interferon alfacon-1, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta-1 a, interferon beta-1 b, interferon gamma-1 b, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, peginterferon beta-1 a, fibrinolysin, vasopressin, aldesleukin, epoetin alfa, darbepoetin alfa, epoetin beta, epoetin delta, epoetin omega, epoetin zeta, filgrastim, interleukin-11, cyclosporin, glucagon, urokinase, viomycin, hormone giải phóng thyrotropin, leu-enkephalin, met-enkephalin, chất P, lisinopril, hormone hướng vỏ thượng thận, hormone tuyến cận giáp, và các muối dược dụng của chúng

Tốt hơn là, thành phần hoạt tính thứ nhất là chất ức chế enzyme chuyển hóa angiotensin (ACE). Các chất ức chế ACE được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril và trandolapril. Tốt nhất là, thành phần hoạt tính thứ nhất là lisinopril. Như được bàn luận trên đây, lisinopril không ổn định về mặt nhiệt và khi bảo quản, và các chế phẩm đã biết như các chế phẩm được bộc lộ trong EP1765342B1 chịu các hạn chế là phải sử dụng sấy chân không ở nhiệt độ thấp để ngăn ngừa sự phân hủy, và sự phân hủy đáng kể khi bảo quản.

Lisinopril tốt hơn là có mặt dưới dạng hydrat, tốt nhất là dihydrat.

Tốt hơn là, thành phần hoạt tính thứ nhất có mặt dưới dạng tỷ lệ thấp của chế phẩm. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tỷ lệ thấp” có nghĩa là lên đến 10%, tốt hơn là lên đến 7%, tốt hơn nữa là lên đến 6%, tốt hơn nữa là lên đến 5% khối lượng/khối lượng tổng chế phẩm.

Thành phần hoạt tính thứ hai sẽ được chọn để bổ sung về mặt trị liệu cho thành phần hoạt tính thứ nhất. Thành phần hoạt tính thứ hai tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug - NSAID), chất ức chế bơm proton (proton pump inhibitor - PPI), chất chặn beta, statin, chất ức chế enzyme chuyển hóa (conversion enzyme inhibitor - CEI), biguanide, myorelaxant,

chất phong bế kênh canxi, corticoid, thuốc chống trầm cảm, benzodiazepin, và thuốc kháng sinh.

Theo một phương án được ưu tiên, thành phần hoạt tính thứ hai là chất phong bế kênh canxi. Chất phong bế kênh canxi được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine, và verapamil. Tốt nhất là, chất phong bế kênh canxi là amlodipine. Amlodipine tốt hơn là có mặt dưới dạng muối. Các muối thích hợp bao gồm hydroclorua, hydrobromua, sulphat, phosphat hoặc phosphat axit, axetat, maleat, fumarat, lactat, tartrat, xitrat, besylat (hoặc besylat), tosylat và gluconat. Amlodipine besylat là được ưu tiên.

Tốt hơn là, thành phần hoạt tính thứ hai có mặt dưới dạng tỷ lệ thấp của chế phẩm. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tỷ lệ thấp” có nghĩa là lên đến 10%, tốt hơn là lên đến 7%, tốt hơn nữa là lên đến 6%, tốt hơn nữa là lên đến 5% khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là lên đến 3% khối lượng/khối lượng tổng chế phẩm.

Tỷ lệ giữa thành phần hoạt tính thứ nhất và thành phần hoạt tính thứ hai có thể thay đổi theo tác dụng trị liệu mong muốn. Tốt hơn là, tỷ lệ giữa thành phần hoạt tính thứ nhất và thành phần hoạt tính thứ hai nằm trong khoảng từ 3:1 đến 1:3, như nằm trong khoảng từ 2:1 đến 1:2, ví dụ, 1:1 trên cơ sở khối lượng/khối lượng.

Sáng chế bao hàm các chế phẩm khối rời, và các liều đơn vị. “Liều đơn vị” được dùng để chỉ đơn vị riêng biệt về mặt vật lý của chất trị liệu dùng cho đối tượng (ví dụ, người bệnh) cần điều trị. Mỗi đơn vị chứa một lượng định trước của các thành phần hoạt tính thứ nhất và thứ hai được tính toán hoặc được chứng minh là tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn khi được dùng cho quần thể liên quan theo phác đồ dùng liều thích hợp. Tốt hơn là, liều đơn vị là liều đơn vị rắn. Tốt hơn là, liều đơn vị là để dùng qua đường miệng.

Các liều đơn vị rắn bao gồm viên nén, viên nén mini, viên nang, viên nén bao hình nhộng, hạt cốm, hạt, hạt nhỏ, và các dạng tương tự. Tốt hơn là, liều đơn vị là viên được nén.

Viên được nén theo sáng chế có thể có kích thước và khối lượng bất kỳ thích hợp để được nuốt một cách thoải mái bởi bệnh nhân, trong khi cũng phân phối liều lượng mong muốn của các thành phần hoạt tính thứ nhất và thứ hai. Các viên nén có thể bao gồm lớp bao (ví dụ, sáp carnauba) hoặc không được bao.

Theo một phương án được ưu tiên, các thành phần hoạt tính thứ nhất và thứ hai không được tách biệt về mặt vật lý trong liều đơn vị. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “không được tách biệt về mặt vật lý” được dự định có nghĩa là thành phần hoạt tính thứ nhất (ví dụ, lisinopril) và thành phần hoạt tính thứ hai (ví dụ, amlodipine) có mặt cùng nhau trong cùng pha của dạng liều.

Khối lượng của các liều đơn vị rắn có thể nằm trong khoảng từ 50 đến 1000 mg. Tốt hơn là, khối lượng này nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mg. Tốt hơn nữa là, khối lượng này nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg, như 200 mg, 300 mg hoặc 400 mg.

Tốt hơn là, liều đơn vị rắn được bào chế để chứa trong khoảng từ 1 đến 50 mg thành phần hoạt tính thứ nhất trên mỗi liều đơn vị, như trong khoảng từ 5 đến 30 mg, tốt hơn là từ 10 đến 20 mg, như 10 mg và 20 mg.

Tốt hơn là, liều đơn vị rắn được bào chế để chứa trong khoảng từ 1 đến 50 mg thành phần hoạt tính thứ hai trên mỗi liều đơn vị, như trong khoảng từ 2 đến 20 mg, tốt hơn là từ 4 đến 15 mg, như 5 mg và 10 mg.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị cơ thể người hoặc động vật bao gồm việc dùng các chế phẩm được mô tả trên đây. Các phương pháp như vậy sẽ phụ thuộc vào bản chất trị liệu của các thành phần hoạt tính thứ nhất và thứ hai.

Theo các phương án trong đó thành phần hoạt tính thứ nhất là chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), và thành phần hoạt tính thứ hai là chất phong bế kênh canxi, các chế phẩm theo sáng chế có hiệu quả trong việc điều trị bệnh tăng huyết áp, tốt hơn là bệnh tăng huyết áp tâm thu hoặc tâm trương. Sáng chế đặc biệt có hiệu quả trong việc điều trị bệnh tăng huyết áp tâm thu.

Khía cạnh nữa của sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm. Như đã giải thích trên đây, do các đặc tính làm ổn định bất ngờ của các lượng nhỏ canxi phosphat dibazơ trên các thành phần hoạt tính không ổn định, ít quy trình công nghệ hơn so với quy định được mô tả trong giải pháp kỹ thuật đã biết có thể được triển khai.

Như có liên quan trên đây, quy trình bào chế dược phẩm theo sáng chế bao gồm bước

- a) kết hợp thành phần hoạt tính thứ nhất, chất độn pha loãng, và tùy ý, một hoặc nhiều chất bổ trợ và/hoặc tá dược khác và đồng nhất hóa;
- b) bổ sung dung dịch tá dược dính;
- c) tạo hạt sản phẩm của bước b);
- d) làm khô ở áp suất khí quyển;
- e) bổ sung thành phần hoạt tính thứ hai.

Bước a) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương tiện thích hợp bất kỳ để trộn. Ví dụ, máy trộn cắt tốc độ cao hoặc thấp, máy khuấy tuabin hoặc máy băm nghiền. Người có hiểu biết trung bình sẽ có thể phán đoán khi việc đồng nhất hóa đủ đã được thực hiện. Tất cả trong số chất bổ trợ và/hoặc tá dược khác tùy ý có thể được bổ sung vào ở bước a), hoặc theo cách khác, có thể thích hợp hoặc có lợi khi bổ sung chúng ở các bước được chọn sau đó.

Dung dịch tá dược dính được bổ sung vào ở bước b). Dung dịch tá dược dính tốt hơn là dung dịch nước, và có thể là nước. Tốt hơn là, dung dịch tá dược dính chứa chất kết dính như được xác định trên đây. Tốt hơn nữa là, dung dịch tá dược dính chứa tinh bột ngô được hồ hóa sơ bộ một phần, tốt hơn là với lượng từ 10 đến 40%, như nằm

trong khoảng từ 20 đến 30%. Khối lượng của dung dịch tá được dính so với hỗn hợp đã được làm đồng nhất của bước a thông thường sẽ nằm trong khoảng từ 1:10 đến 1:1, như nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:3.

Sau khi bổ sung dung dịch tá được dính, hỗn hợp được trộn lại cho đến khi đồng nhất. Một lần nữa, điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương tiện thích hợp bất kỳ để trộn, ví dụ, máy trộn cắt tốc độ cao hoặc thấp, máy khuấy tuabin hoặc máy băm nghiền.

Hỗn hợp từ bước b) được tạo hạt. Điều này được thực hiện một cách thích hợp trong máy trộn-máy tạo hạt cắt tốc độ cao, và có thể xảy ra đồng thời với bước b).

Hỗn hợp đã được tạo hạt được làm khô dưới các điều kiện khí quyển. Ngược với giải pháp kỹ thuật đã biết, mà hướng dẫn rằng việc sấy chân không là cần thiết để tránh sự phân hủy của, ví dụ, lisinopril, các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy điều này là không cần thiết bằng cách sử dụng các chế phẩm theo sáng chế. Điều này mang lại các ưu điểm xử lý, do việc sử dụng máy sấy chân không là không thuận tiện và cần thiết bị bổ sung. Một cách thích hợp, hỗn hợp đã được tạo hạt được làm khô trên máy sấy tầng chất lỏng ở áp suất khí quyển (tức là môi trường xung quanh).

Tùy ý, sau bước làm khô, hỗn hợp này có thể được sàng thông qua sàng để đảm bảo giới hạn trên cụ thể của kích thước hạt.

Tiếp theo, thành phần hoạt tính thứ hai (ví dụ, amlodipine besylat) được bổ sung vào các hạt cốm khô từ bước d). Bước trộn thêm có thể chứng tỏ là cần thiết hoặc có lợi.

Tùy ý, sau bước e), một hoặc nhiều chất làm trơn hoặc chất trợ dập viên có thể được bổ sung vào hỗn hợp.

Hỗn hợp trộn cuối này có thể được đưa vào một hoặc nhiều bước nữa để tạo ra dạng liều đơn vị rắn mong muốn. Theo một phương án được ưu tiên, hỗn hợp trộn này có thể được nén thành viên nén có khối lượng thích hợp trên máy dập viên được lắp chày và cối có hình dạng và kích thước yêu cầu.

Sau khi dập viên, dạng liều đơn vị rắn có thể tùy ý được bao bằng một hoặc nhiều lớp bao đã biết trong lĩnh vực này, như sáp carnauba.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Các viên nén Lisinopril/Amlodipine 10 mg/5 mg chứa các hoạt chất Lisinopril dihydrat và Amlodipine besylat. Các viên nén Lisinopril/Amlodipine 10 mg/5 mg là các viên nén hình tròn, màu trắng đến trắng nhờ, dẹt với mặt phẳng nhỏ và dấu bẻ gãy trên một mặt, được dập chìm “L A” trên mặt còn lại.

Các viên nén Lisinopril/Amlodipine 10 mg/5 mg

Thành phần hoạt tính:	Lượng mg/viên nén	Chức năng	Tham chiếu chất lượng ¹
Lisinopril được sử dụng dưới dạng Lisinopril dihydrat	10,00 10,89	Hoạt chất	Dược điển châu Âu
Amlodipine được sử dụng dưới dạng Amlodipine besylat	5,00 6,94	Hoạt chất	Dược điển châu Âu
Các thành phần khác:			
Canxi hydro phosphat khan	5,00	Chất làm ổn định	Dược điển châu Âu
Manitol	146,17	Chất làm đầy	Dược điển châu Âu
Tinh bột ngô được hồ hóa sơ bộ một phần	20,00	Chất kết dính	Dược điển châu Âu
Natri tinh bột glycolat loại A	8,00	Chất gây rã	Dược điển châu Âu
Magie stearat	3,00	Chất làm trơn	Dược điển châu Âu
Nước tinh khiết ²	/	Chất trợ tạo hạt	Dược điển châu Âu
Tổng khối lượng	200,00 mg		

¹ tài liệu tham khảo: ấn bản hiện tại của dược điển.

² Nước, tinh khiết được sử dụng dưới dạng chất trợ tạo hạt, nhưng không được bao gồm trong thành phần cuối của sản phẩm.

Canxi hydro phosphat khan – DI-CAFOS A 12 (Budenheim, Vienna, Austria)
có kích thước hạt nhỏ hơn 45 µm.

Các viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/10 mg

Thành phần hoạt tính:	Lượng mg/viên nén	Chức năng	Tham chiếu chất lượng¹
Lisinopril được sử dụng dưới dạng Lisinopril dihydrat	20,00 21,78	Hoạt chất	Dược điển châu Âu
Amlodipine được sử dụng dưới dạng Amlodipine besylat	10,00 13,88	Hoạt chất	Dược điển châu Âu
Các thành phần khác:			
Canxi hydro phosphat khan	10,00	Chất làm ổn định	Dược điển châu Âu
Manitol	292,34	Chất làm đầy	Dược điển châu Âu
Tinh bột ngô được hồ hóa sơ bộ một phần	40,00	Chất kết dính	Dược điển châu Âu
Natri tinh bột glycolat loại A	16,00	Chất gây ră	Dược điển châu Âu
Magie stearat	6,00	Chất làm trơn	Dược điển châu Âu
Nước tinh khiết ²	/	Chất trợ tạo hạt	Dược điển châu Âu
Tổng khối lượng	400,00 mg		

Canxi hydro phosphat khan – DI-CAFOS A 12 (Budenheim, Vienna, Austria)
có kích thước hạt nhỏ hơn 45 µm.

Quy trình sản xuất bao gồm các bước gồm trộn, tạo hạt ẩm và làm trơn hỗn hợp hạt trộn thông thường của Lisinopril/Amlodipine, chia hỗn hợp trộn thành hai phần và nén viên của các viên nén 20 mg/10 mg và 10 mg/5 mg hoặc nén hỗn hợp trộn ở một độ bền viên nén.

BƯỚC I – CÂN KHỐI LƯỢNG

Tất cả các thành phần được cân khối lượng một cách riêng rẽ và được kiểm tra theo cách định tính và định lượng đối với công thức sản xuất.

¹ tài liệu tham khảo: ấn bản hiện tại của dược điển.

² Nước, tinh khiết được sử dụng dưới dạng chất trợ tạo hạt, nhưng không được bao gồm trong thành phần cuối của sản phẩm.

BƯỚC II – TRỘN (TIỀN HỖN HỢP TRỘN)

Thành phần hoạt tính và các tá dược được trộn trong máy trộn-máy tạo hạt tốc độ cắt cao cho đến khi đồng nhất:

Lisinopril dihydrat	4,356 kg
Canxi hydro phosphat khan	2,000 kg
Manitol	58,468 kg
Tinh bột ngô được hồ hóa sơ bộ một phần	5,600 kg
Natri tinh bột glycolat loại A	3,200 kg

BƯỚC III TẠO HẠT ẨM VÀ SÀNG

Các lượng dưới đây của nước và tá dược được chuyển sang bình thép không gỉ để chuẩn bị dung dịch tá dược dính:

Nước tinh khiết	17,500 kg
Tinh bột ngô được hồ hóa sơ bộ một phần	2,400 kg

Dung dịch tá dược dính được trộn cho đến khi đạt được sự đồng nhất hóa hoàn toàn.

Hỗn hợp từ bước II được tạo hạt trong máy trộn-máy tạo hạt tốc độ cắt cao với sự bổ sung dung dịch tá dược dính và khối ẩm được sàng qua máy nghiền sàng ẩm được chọn.

BƯỚC IV – LÀM KHÔ (PC 1)

Hạt ẩm đã được sàng được làm khô trong máy sấy tầng lỏng.

BƯỚC V – SÀNG (PC 2)

Hạt đã được làm khô được cho đi qua sàng thích hợp với kích thước lỗ được định trước.

BƯỚC VI – TRỘN (Hỗn hợp trộn)

Thành phần hoạt tính Amlodipine besylat được trộn với hạt thu được từ trước từ giai đoạn V.

Amlodipine besylat	2,776 kg
--------------------	----------

BƯỚC VII –TRỘN (hỗn hợp trộn cuối) (PC 3)

Hỗn hợp trộn với Amlodipine besylat từ bước VI được làm trơn bằng chất đã được sàng trước:

Magie stearat	1,200 kg
---------------	----------

Khoảng thời gian lưu giữ của hỗn hợp trộn cuối được xác định là khoảng thời gian 15 ngày. Khoảng thời gian lưu giữ tương ứng của sản phẩm khối rời được hỗ trợ bởi độ ổn định thích hợp chỉ ra báo cáo thời gian lưu giữ, được thực hiện trên hai mẻ sản phẩm khác nhau.

BƯỚC VIII – NÉN VIÊN (PC 4)

Hỗn hợp trộn cuối được chia thành hai phần, một đối với mỗi độ bền viên nén: các viên nén 20 mg/10 mg và 10 mg/5 mg, hoặc có thể được nén hoàn toàn thành viên nén có một độ bền trên máy dập viên được lắp các chày và cối với hình dạng và kích thước yêu cầu theo kế hoạch phân chia:

Các viên nén	phút	55,000 kg hỗn hợp trộn hoặc 137500 viên nén
Lisinopril/Amlodipine 20 mg/10 mg	tối đa	80,000 kg hỗn hợp trộn hoặc 200000 viên nén
Các viên nén	phút	25,000 kg hỗn hợp trộn hoặc 125000 viên nén
Lisinopril/Amlodipine 10 mg/5 mg	tối đa	80,000 kg hỗn hợp trộn hoặc 400000 viên nén

Khi sản xuất, các viên nén khối rời được chuyển và được hàn vào trong túi polyetylen và ngay lập tức được đặt cùng với silic dioxit vào trong các trống thép không gỉ. Viên nén khối rời được bảo quản trong nhà kho cho đến khi bao gói dưới điều kiện nhiệt độ và độ ẩm được giám sát.

Khoảng thời gian lưu giữ của viên nén Lisinopril/Amlodipine được xác định trong khoảng thời gian 6 tháng.

Ví dụ 2

Viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/5 mg

Thành phần hoạt tính:	Lượng mg/viên nén	Chức năng	Tham chiếu chất lượng ¹
Lisinopril được sử dụng dưới dạng Lisinopril dihydrat	20,00 21,78	Hoạt chất	Dược điển châu Âu
Amlodipine được sử dụng dưới dạng Amlodipine besylat	5,00 6,94	Hoạt chất	Dược điển châu Âu
Các thành phần khác:			
Canxi hydro phosphat khan	10,00	Chất làm ổn định	Dược điển châu Âu
Manitol	299,28	Chất làm đầy	Dược điển châu Âu
Tinh bột ngô được hồ hóa sơ bộ một phần	40,00	Chất kết dính	Dược điển châu Âu
Natri tinh bột glycolat loại A	16,00	Chất gây rã	Dược điển châu Âu
Magie stearat	6,00	Chất làm trơn	Dược điển châu Âu
Nước tinh khiết ²	/	Chất trợ tạo hạt	Dược điển châu Âu
Tổng khối lượng	400,00 mg		

Canxi hydro phosphat khan – DI-CAFOS A 12 (Budenheim, Vienna, Austria) có kích thước hạt nhỏ hơn 45 µm.

¹ tài liệu tham khảo: ấn bản hiện tại của dược điển.

² Nước, tinh khiết được sử dụng dưới dạng chất trợ tạo hạt, nhưng nó không được bao gồm trong thành phần cuối của sản phẩm.

Quy trình sản xuất được cấu thành từ bước trộn, tạo hạt ẩm, làm trơn và nén viên của viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/5 mg.

BƯỚC I – CÂN KHỐI LƯỢNG

Tất cả các thành phần được cân khối lượng một cách riêng rẽ và được kiểm tra theo cách định tính và định lượng đối với công thức sản xuất.

BƯỚC II – TRỘN (TIỀN HỖN HỢP TRỘN)

Thành phần hoạt tính và các tá dược được trộn trong máy trộn-máy tạo hạt tốc độ cắt cao cho đến khi được làm đồng nhất:

Lisinopril dihydrat	4,356 kg
Canxi hydro phosphat khan	2,000 kg
Manitol	59,856 kg
Tinh bột ngô được hồ hóa sơ bộ một phần	5,600 kg
Natri tinh bột glycolat loại A	3,200 kg

BƯỚC III TẠO HẠT ẨM VÀ SÀNG

Lượng dưới đây của nước và tá dược được đặt trong bình không gi để chuẩn bị dung dịch tá dược dính:

Nước tinh khiết	17,820 kg
Tinh bột ngô được hồ hóa sơ bộ một phần	2,400 kg

Dung dịch tá dược dính được trộn cho đến khi đạt được sự đồng nhất hóa hoàn toàn của nó.

Hỗn hợp từ bước II được tạo hạt trong máy trộn-máy tạo hạt tốc độ cắt cao với sự bổ sung dung dịch tá dược dính và khối ẩm được sàng qua máy nghiền sàng ẩm được chọn.

BƯỚC IV – LÀM KHÔ

Hạt ẩm đã được sàng được làm khô trong máy sấy tầng lòng.

BƯỚC V – SÀNG (PC 2)

Hạt đã được làm khô được cho đi qua sàng thích hợp với kích thước lỗ được định trước.

BƯỚC VI – TRỘN (Hỗn hợp trộn)

Thành phần hoạt tính Amlodipine besylat được trộn với hạt thu được từ trước từ giai đoạn V.

Amlodipine besylat	1,388 kg
--------------------	----------

BƯỚC VII –TRỘN (hỗn hợp trộn cuối)

Hỗn hợp trộn với Amlodipine besylat từ giai đoạn VI được làm tròn bằng chất đã được sàng trước:

Magie stearat	1,200 kg
---------------	----------

BƯỚC VIII – NÉN VIÊN

Hỗn hợp trộn cuối được nén thành viên nén trên máy dập viên quay tròn được lắp chày và cối có hình dạng và kích thước yêu cầu.

Khi sản xuất, các viên nén khối rời được chuyển và được hàn vào trong túi polyetylen và ngay lập tức được đặt cùng với silic dioxit vào trong các trống thép không gỉ. Viên nén khối rời được bảo quản trong kho cho đến khi bao gói dưới điều kiện nhiệt độ và độ ẩm được giám sát.

Khoảng thời gian lưu giữ của viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/5 mg được xác định là khoảng thời gian 6 tháng.

Fig. 1 là biểu đồ tiến trình đối với quá trình sản xuất của kích thước mẻ tiêu chuẩn là 80,000 kg hạt hoặc 200000 viên nén của ví dụ 2.

Ví dụ 3

Nghiên cứu sự hòa tan so sánh của viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/10 mg theo sáng chế (ví dụ 1) so với viên nén Dironorm 20 mg/10 mg theo EP1765342B1 được thực hiện trong dung dịch đệm axetic độ pH 4,5. Các kết quả được thể hiện trên Fig. 2.

Nghiên cứu sự hòa tan so sánh của viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/5 mg theo sáng chế (ví dụ 2) so với viên nén Dironorm 20 mg/5 mg theo EP1765342B1 được thực hiện trong dung dịch đệm axetic độ pH 4,5. Các kết quả được thể hiện trên Fig. 3.

Nghiên cứu sự hòa tan so sánh của viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/10 mg theo sáng chế (ví dụ 1) so với viên nén Dironorm 20 mg/10 mg theo EP1765342B1 được thực hiện trong dung dịch đệm phosphat độ pH 6,8. Các kết quả được thể hiện trên Fig. 4.

Các kết quả thể hiện rằng các viên nén được bào chế theo ví dụ 1 và ví dụ 2 của sáng chế thể hiện độ hòa tan nhanh hơn và toàn toàn hơn của amlodipine ở các trị số độ pH khác nhau so với các chế phẩm trong tình trạng kỹ thuật.

Ví dụ 4

So sánh biên dạng tạp chất

Các biên dạng tạp chất của viên nén Lisinopril/Amlodipine theo các ví dụ 1 và 2 của sáng chế và viên nén Lisinopril/Amlodipine so sánh theo EP1765342B1 được phân tích sau khi bảo quản hai năm:

Bảng 1 Các biên dạng tạp chất Lisinopril của viên nén Lisinopril/Amlodipine 10 mg/5 mg theo sáng chế và tình trạng kỹ thuật

	Viên nén Lisinopril/Amlodipine 10 mg/5 mg Ví dụ 1	Viên nén Lisinopril/Amlodipine 10 mg/5 mg EP1765342B1
- Tạp chất C (S,S,S-DKP):	0,05%	0,15%
- Tạp chất không được chỉ rõ khác bất kỳ:	0,06%	0,05%
- Tổng tạp chất:	0,2%	0,3%

*Các kết quả từ nghiên cứu độ ổn định. Điều kiện bảo quản trong thời gian dài: 25°C/60% RH

Bảng 2 Các biên dạng tạp chất Lisinopril của viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/10 mg và viên nén Dironorm 20 mg/10 mg

	Viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/10 mg Ví dụ 1	Viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/10 mg EP1765342B1
- Tạp chất C (S,S,S-DKP):	0,06%	0,15%
- Tạp chất không được chỉ rõ khác bất kỳ:	0,06%	0,10%
- Tổng tạp chất:	0,2%	0,3%

*Các kết quả từ nghiên cứu độ ổn định. Điều kiện bảo quản trong thời gian dài: 25°C/60% RH

Bảng 3 Các biên dạng tạp chất Lisinopril của viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/5 mg theo sáng chế và tình trạng kỹ thuật

	Viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/5 mg VÍ DỤ 2	Viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/5 mg EP1765342B1
- Tạp chất C (S,S,S-DKP):	BDL	0,13%
- Tạp chất không được chỉ rõ khác bất kỳ:	0,07%	BDL
- Tổng tạp chất:	0,1%	0,2%

BDL = dưới giới hạn bỏ qua (0,05%)

*Các kết quả từ nghiên cứu độ ổn định. Điều kiện bảo quản trong thời gian dài: 25°C/60% RH

Các kết quả này thể hiện rằng các viên nén được bào chế theo sáng chế thể hiện tổng mức tạp chất thấp hơn so với các viên nén tương đương của tình trạng kỹ thuật. Cụ thể là, mức của lisinopril S,S,S-diketopiperazin (S,S,S-DKP) là thấp hơn đáng kể trong các chế phẩm theo sáng chế so với trong các chế phẩm đã biết từ EP1765342B1.

Ví dụ 5

Mức độ hòa tan của các viên nén theo sáng chế theo các ví dụ 1 và 2 được so sánh với các chế phẩm được hướng dẫn trong *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 20(1) (“*Peikova*”).

Các viên nén theo sáng chế được thấy là có mức độ hòa tan tốt hơn so với các sản phẩm trong *Peikova* dưới các điều kiện giống nhau (500 ml môi trường có độ pH = 1,2, 50 vòng/phút). Mức độ hòa tan của cả hai thành phần hoạt tính trong các chế phẩm của *Peikova* nằm trong khoảng 60 – 70% trong vòng 15 phút; so sánh với các sản phẩm theo sáng chế của các ví dụ 1 và 2, cho thấy mức độ hòa tan của cả hai thành phần hoạt tính là lớn hơn 85% trong vòng 15 phút.

Điều này là có lợi, đặc biệt đối với Lisinopril mà có khả năng thẩm thấp hơn (BCS nhóm III) và độ biến đổi giữa các cá thể cao hơn thu được về các thông số dược động học trong số các bệnh nhân.

Ví dụ 6

Tác dụng của dicanxi phosphat khan trong các viên nén Lisinopril/Amlodipine

Để đánh giá độ ổn định của chế phẩm có và không có dicanxi phosphat khan, các viên nén Lisinopril/Amlodipine 20 mg/10 mg được bào chế và được đặt trong buồng ổn định ở 25°C/độ ẩm tương đối 60% trong 24 tháng.

BẢNG 4: Thành phần của các chế phẩm thử nghiệm

	Viên nén Lisinopril/ Amlodipine 20 mg/10 mg	
	Ví dụ so sánh A	Ví dụ 1
Thành phần	Lượng (% khối lượng/khối lượng)	
Lisinopril (dưới dạng dihydrat)	5,45	5,45
Dicaxi phosphat khan	/	2,50
Manitol	72,58	73,58
Tinh bột ngô được hồ hóa sơ bộ một phần	10,00	10,00
Natri tinh bột glycolat loại A	7,00	4,00
Amlodipine (dưới dạng besylat)	3,47	3,47
Magie stearat	1,50	1,50

Canxi hydro phosphat khan – DI-CAFOS A 12 (Budenheim, Vienna, Austria) có kích thước hạt nhỏ hơn 45 µm.

Các sản phẩm được bảo quản ở 25°C/độ ẩm tương đối 60% trong 30 ngày, và biên dạng tạp chất được phân tích bằng HPLC. Các sản phẩm thoái biến có nguồn gốc từ Amlodipine được phát hiện như sau:

BẢNG 5: Các sản phẩm thoái biến có nguồn gốc từ Amlodipine

	Ví dụ so sánh A	Ví dụ 1
Tạp chất	%	%
RRT 0,16	0,01	ND
RRT 0,47	0,02	ND
Tạp chất B	ND	0,002
Tạp chất D	0,01	0,01
Tạp chất E	0,01	ND
Tạp chất F	0,03	0,02
RRT 1,30	0,004	ND
RRT 1,40	0,004	ND
RRT 1,48	0,01	ND

RRT 1,65	0,01	ND
Tạp chất deschloro	0,01	0,01
TỔNG SỐ	0,10	0,04

RRT = thời gian lưu tương đối; ND = không phát hiện được

Các sản phẩm thoái biến có nguồn gốc từ lisinopril được phát hiện như được thể hiện trong bảng 6.

BẢNG 6: Các sản phẩm thoái biến có nguồn gốc từ Lisinopril

	Ví dụ so sánh A	Ví dụ 1
Tạp chất	%	%
RRT 0,63	0,04	ND
Tạp chất A	0,03	0,01
Tạp chất E	0,14	0,03
Tạp chất C	0,07	0,06
RRT 3,05	0,06	0,05
TỔNG SỐ	0,33	0,16

Kết luận – chế phẩm theo sáng chế, chứa 2,5% khối lượng/khối lượng dicanxi phosphat khan, thể hiện sự phân hủy ít hơn rõ rệt của cả lisinopril và amlodipine so với chế phẩm so sánh A không có dicanxi phosphat khan.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa
 - a) thành phần hoạt tính thứ nhất mà là lisinopril hoặc muối hoặc hydrat của nó;
 - b) thành phần hoạt tính thứ hai mà là amlodipine hoặc muối hoặc hydrat của nó;
 - c) chất độn pha loãng;
 - d) tùy ý, một hoặc nhiều chất bổ trợ và/hoặc tá dược khác; và
 - e) canxi phosphat dibazơ khan với lượng từ 2 đến 5% khối lượng/khối lượng.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó canxi phosphat dibazơ khan có mặt với lượng từ 2% đến 3% khối lượng/khối lượng.
3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó kích thước hạt trung vị (D_{50}) của canxi phosphat dibazơ khan từ 1 đến 10 μm , trong đó kích thước hạt trung vị được đo bằng máy phân tích sự phân bố kích thước hạt nhiễu xạ/tán xạ laze.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất độn pha loãng là polyol, tốt hơn là trong đó polyol được chọn từ nhóm bao gồm isomalt, lactitol, manitol, sorbitol và xylitol, tốt hơn nữa là trong đó polyol là manitol.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất làm đầy hoặc chất trợ tạo hạt.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các thành phần hoạt tính thứ nhất và thứ hai có mặt với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:3 đến 3:1.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này ở dạng viên được nén, tốt hơn là trong đó viên nén này có khối lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 500 mg.
8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này chứa thành phần hoạt tính thứ nhất với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25 mg trên mỗi viên nén.
9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 8, trong đó dược phẩm này chứa thành phần hoạt tính thứ hai với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25 mg trên mỗi viên nén.
10. Quy trình bào chế dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, bao gồm các bước
 - a) kết hợp thành phần hoạt tính thứ nhất, chất độn pha loãng, và tùy ý, một hoặc nhiều chất bổ trợ và/hoặc tá dược khác và đồng nhất hóa;
 - b) bổ sung dung dịch tá dược dính;
 - c) tạo hạt sản phẩm của bước b);
 - d) làm khô ở áp suất khí quyển;
 - e) bổ sung thành phần hoạt tính thứ hai để tạo ra chế phẩm khối rời.
11. Quy trình theo điểm 10, trong đó quy trình này bao gồm bước nữa là bổ sung chất làm trơn.
12. Quy trình theo điểm 10 hoặc 11, trong đó quy trình này bao gồm bước nữa là tạo hình chế phẩm khối rời thành viên nén.
13. Quy trình theo điểm 12, trong đó quy trình này bao gồm bước nữa là bao viên nén.

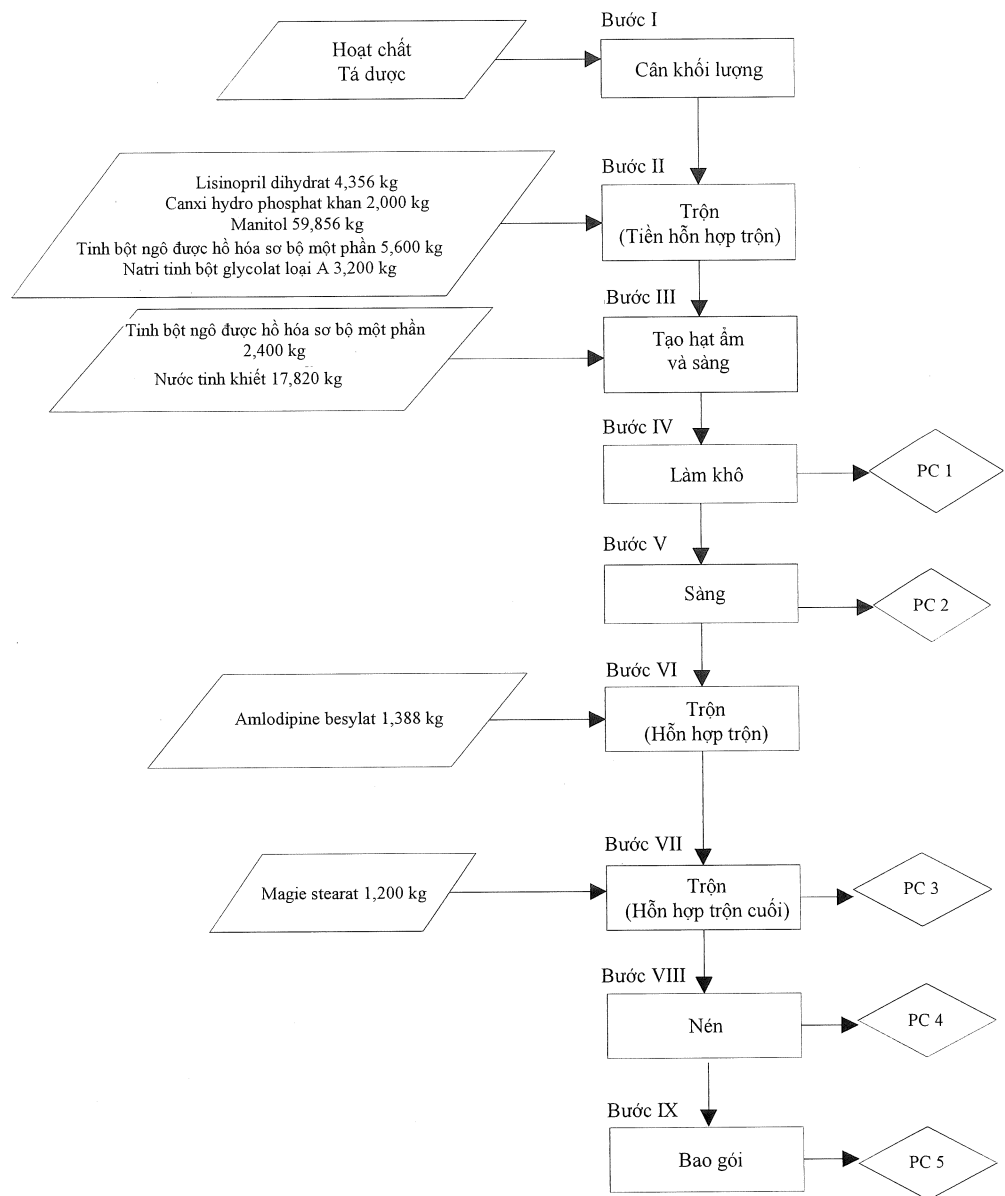


Fig. 1

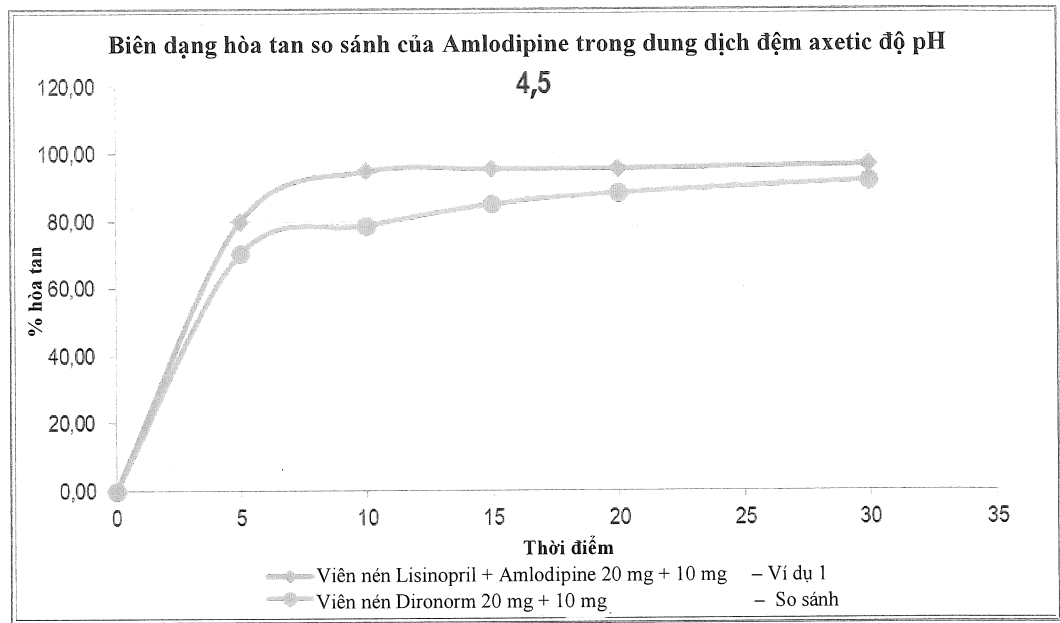


Fig. 2

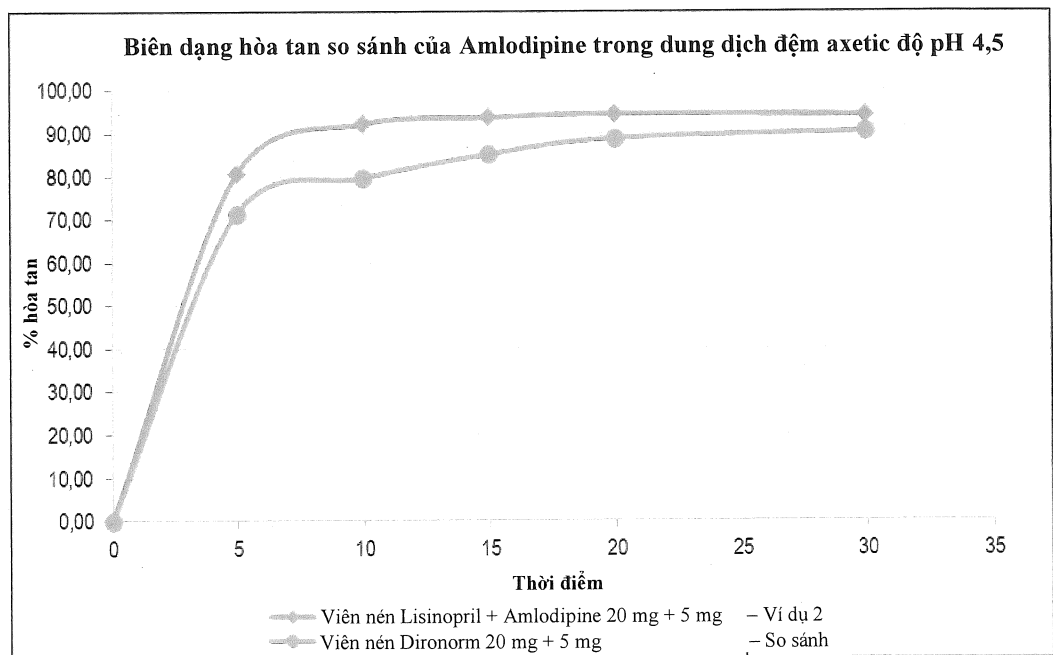


Fig. 3

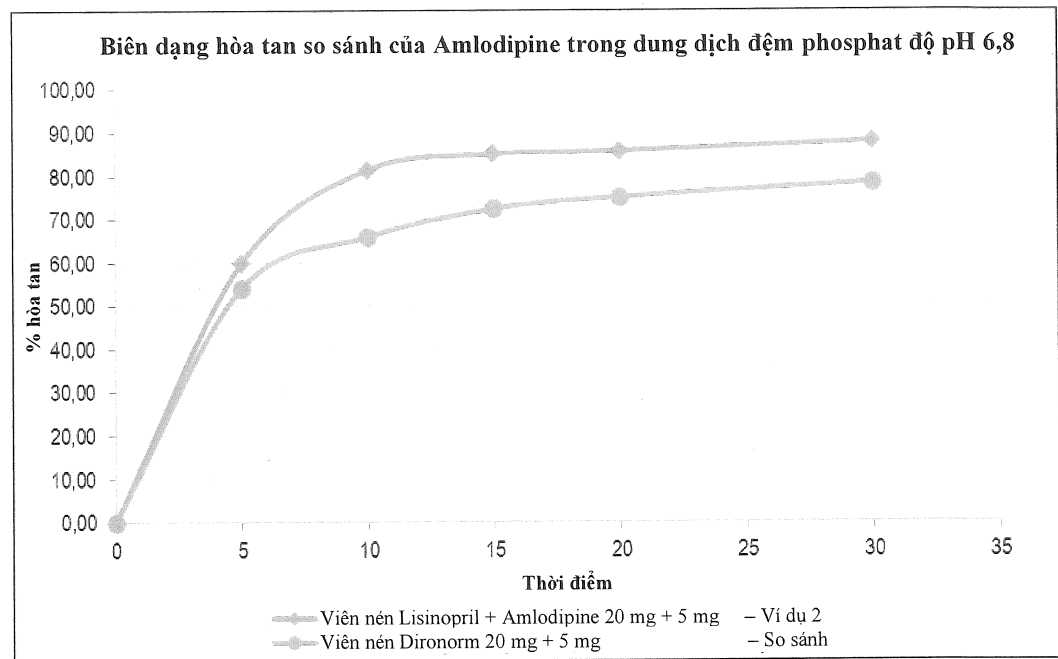


Fig. 4