



(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) 
1-0021200

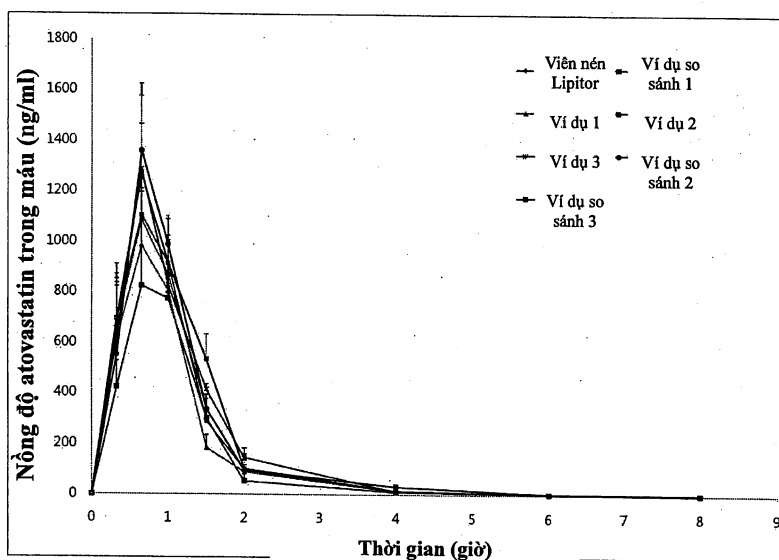
(51)⁷ **A61K 9/24, 9/22, 31/40, 9/20**

(13) **B**

- (21) 1-2015-00974 (22) 30.08.2013
(86) PCT/KR2013/007838 30.08.2013 (87) WO2014/035188 06.03.2014
(30) 10-2012-0096477 31.08.2012 KR
(45) 25.06.2019 375 (43) 25.05.2015 326
(73) HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)
214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910, Republic of Korea
(72) KIM, Yong Il (KR), CHO, Jung Hyun (KR), CHOI, Jun Young (KR), CHOI, Young Keun (KR), PARK, Jae Hyun (KR), WOO, Jong Soo (KR)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) **VIÊN NÉN KẾT HỢP HAI LỚP CHỨA ATORVASTATIN, IRBESARTAN VÀ MAGIE CACBONAT VÀ PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ VIÊN NÉN NÀY**

(57) Sáng chế đề cập tới viên nén kết hợp hai lớp bao gồm (a) lớp thứ nhất bao gồm irbesartan hoặc muối được dụng của nó; và (b) lớp thứ hai bao gồm atorvastatin hoặc muối được dụng của nó và magie cacbonat ($MgCO_3$) với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:5, và phương pháp bào chế viên nén này. Với tốc độ hòa tan và sinh khả dụng mỹ mãn, viên nén kết hợp hai lớp này được dùng để điều trị chứng tăng huyết áp và chứng tăng cholesterol máu.

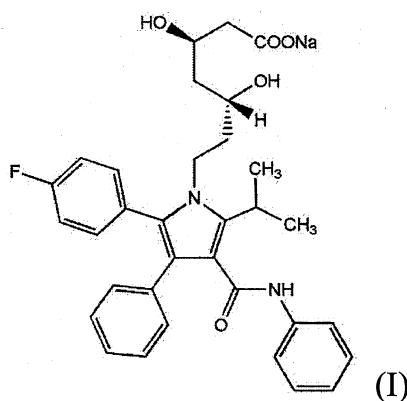


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới viên nén kết hợp hai lớp chứa atorvastatin, irbesartan và magie cacbonat, có sinh khả dụng và tốc độ hòa tan cải thiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Atorvastatin hoặc muối được dùng của nó là chất ức chế HMG-CoA reductaza chọn lọc và cạnh tranh. Đặc biệt, atorvastatin canxi, có công thức (I) dưới đây (Tên gọi theo IUPAC: canxi [R-(R*,R*)]-2-(4-flophenyl)- β,δ -đihydroxy-5-(1-metyletyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrol-1-heptanoat (2:1)), có tác dụng làm giảm nồng độ lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp trong máu, là chất làm hạ lipid để dùng trong điều trị chứng rối loạn mỡ máu. Ngoài ra, đã biết atorvastatin canxi có tác dụng làm thuyên giảm tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch gây ra, và làm giảm nguy cơ đột quỵ ở người.



Irbesartan là chất đối kháng thụ thể angiotensin II hiệu quả, phong bế quá trình tương tác của angiotensin II - chất gây co mạch - với các thụ thể angiotensin II AT₁ để làm hạ huyết áp. Irbesartan ức chế chọn lọc các thụ thể AT₁, nhưng không

phong bế sự gắn kết của angiotensin II với các thụ thể AT_2 , do đó nó ức chế sự phát triển tế bào nội mô, co mạch, và tái tạo mô, đồng thời vẫn duy trì được hoạt tính giãn mạch.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 03/011283 bộc lộ chế phẩm kết hợp bao gồm atorvastatin canxi và amlodipin besylat trong đó chất kiềm hóa tạo ra độ $pH = 5$ hoặc lớn hơn được sử dụng làm chất ổn định đối với atorvastatin canxi. Trong chế phẩm kết hợp này, canxi cacbonat, đicacbonat phosphat hoặc tricalcium phosphat được dùng làm chất kiềm hóa. Atorvastatin hoặc muối được dùng của nó và canxi cacbonat được sử dụng với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4 (khối lượng/khối lượng). Theo phương pháp nêu trên, chất kiềm hóa đảm bảo rằng độ ổn định của atorvastatin được tăng cường. Tuy nhiên, dưới khía cạnh dược động học hoặc lâm sàng, việc sử dụng chất kiềm hóa lại đòi hỏi liều atorvastatin lớn hơn để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn.

Công bố đơn sáng chế Hàn quốc số 2011-126020 mô tả viên nén kết hợp hai lớp được cấu thành từ lớp thứ nhất bao gồm irbesartan hoặc muối được dùng của nó, và lớp thứ hai bao gồm chất ức chế HMG-CoA reductaza và chất kiềm, cho rằng chất kiềm này làm tăng độ ổn định của chất ức chế HMG-CoA reductaza và $CaCO_3$, $MgCO_3$, hoặc hỗn hợp của chúng có thể được dùng làm chất kiềm.

Mặc dù đã biết là các chất kiềm như vậy có tác dụng ổn định chất ức chế HMG-CoA reductaza kể cả atorvastatin, nhưng vẫn cần có các nghiên cứu khác nhằm cải thiện tốc độ hòa tan hoặc sinh khả dụng của các chất ức chế HMG-CoA reductaza bằng cách sử dụng các chất kiềm này.

Các tác giả sáng chế đã nỗ lực cải thiện tốc độ hòa tan và sinh khả dụng của chế phẩm kết hợp bao gồm irbesartan và atorvastatin; và đã phát hiện ra rằng sự có mặt đồng thời của magie cacbonat cùng với atorvastatin trong một lớp với tỷ lệ khối lượng cụ thể sẽ cải thiện vượt trội khả năng hòa tan và khả năng hấp thu của dược chất vào cơ thể, và từ đó thực hiện được sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là nhằm tạo ra dược phẩm kết hợp chứa

irbesartan và atorvastatin có sinh khả dụng vượt trội và tốc độ hòa tan tối ưu.

Mục đích khác của sáng chế là nhằm tạo ra phương pháp bào chế được phẩm kết hợp này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất viên nén kết hợp hai lớp chứa:

(a) lớp thứ nhất bao gồm irbesartan hoặc muối được dụng của nó; và

(b) lớp thứ hai bao gồm atorvastatin hoặc muối được dụng của nó và magie cacbonat với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:5

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế viên nén kết hợp hai lớp, bao gồm các bước:

1) tạo hạt chứa irbesartan hoặc muối được dụng của nó;

2) tạo hạt chứa atorvastatin hoặc muối được dụng của nó, và magie cacbonat với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:5; và

3) nén các hạt irbesartan thu được ở bước 1) và các hạt atorvastatin thu được ở bước 2) thành viên nén hai lớp.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các mục đích nêu trên và các mục đích khác và các dấu hiệu của sáng chế là hiển nhiên khi xem xét phần mô tả dưới đây của sáng chế, khi kết hợp với các hình vẽ tương ứng kèm theo dưới đây:

FIG.1: là đồ thị so sánh tốc độ hòa tan giữa viên nén hai lớp irbesartan-atorvastatin được bào chế ở các Ví dụ so sánh từ 1 đến 3 và các Ví dụ từ 1 đến 3, với sản phẩm có sẵn trên thị trường (viên nén Lipitor).

FIG. 2: là đồ thị so sánh tốc độ hòa tan trong 10 phút của atorvastatin giữa viên nén hai lớp irbesartan-atorvastatin được bào chế ở các Ví dụ so sánh từ 1 đến 3 và các Ví dụ từ 1 đến 3, với sản phẩm có sẵn trên thị trường (viên nén Lipitor).

FIG. 3: là đồ thị so sánh nồng độ atorvastatin trong máu theo thời gian giữa viên nén hai lớp irbesartan-atorvastatin được bào chế ở các Ví dụ so sánh từ 1 đến 3 và Các Ví dụ từ 1 đến 3, với sản phẩm có sẵn trên thị trường (viên nén Lipitor).

Mô tả chi tiết sáng chế

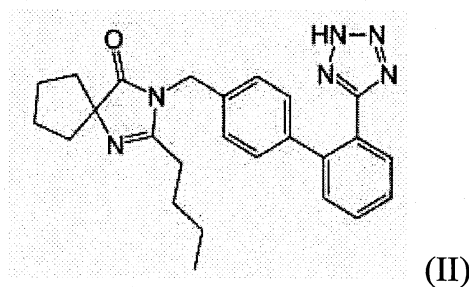
Sáng chế đề cập tới viên nén kết hợp hai lớp bao gồm: (a) lớp thứ nhất bao gồm irbesartan hoặc muối được dụng của nó; và (b) lớp thứ hai bao gồm atorvastatin hoặc muối được dụng của nó và magie cacbonat với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:5.

Các tính chất và các loại thành phần sử dụng trong viên nén kết hợp hai lớp theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

(i) Lớp thứ nhất

Lớp thứ nhất của viên nén kết hợp hai lớp theo sáng chế bao gồm irbesartan hoặc muối được dụng của nó.

Irbesartan (Tên gọi theo IUPAC: 2-butyl-3-({4-[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl}metyl)-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-on) là chất đối kháng thụ thể angiotensin II tác dụng kéo dài có tính đặc hiệu cao với thụ thể angiotensin. Irbesartan có chức năng phong bế các hoạt động của angiotensin bao gồm quá trình co mạch, giải phóng aldosteron, và tái hấp thu nước và natri, và do đó, irbesartan có thể được dùng để điều trị các bệnh tim mạch, như chứng tăng huyết áp và chứng suy tim, *không kể những bệnh khác*. Irbesartan có công thức (II) dưới đây, và được bộc lộ trong Patent Mỹ số 5,270,317.



Theo sáng chế, muối được dụng bất kỳ của irbesartan có thể được sử dụng với điều kiện nó được biết bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm hydroclorua, muối natri, muối kali, muối magie và muối amoni.

Trong lớp thứ nhất theo sáng chế, irbesartan hoặc muối được dụng của nó có thể được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 80% khối lượng, tính theo

tổng khối lượng của lớp thứ nhất, và tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 70% khối lượng, tương ứng với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị nằm trong khoảng từ 8 đến 600 mg và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 100 đến 200 mg trong mỗi dạng đơn vị dược phẩm, nhưng không bị giới hạn ở các lượng này.

Ngoài ra, lớp thứ nhất còn có thể bao gồm chất phụ gia dược dụng. Chất phụ gia dược dụng có thể được chọn từ nhóm bao gồm chất pha loãng trong nước, chất kết dính, chất phân rã, chất bôi trơn, chất hoạt động bề mặt và hỗn hợp của chúng.

Theo sáng chế, chất pha loãng trong nước có thể được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza, tinh bột đã được gelatin hóa trước, glucoza, sucroza, lactoza, sorbitol, manitol, dulxitol, ribitol, xylitol, và hỗn hợp của chúng, nhưng không bị giới hạn ở các chất này. Chất pha loãng trong nước có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 50% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của lớp thứ nhất, và tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 8% đến 30% khối lượng.

Theo sáng chế, chất kết dính có thể được chọn từ nhóm bao gồm axit alginic, natri alginat, natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, metyl xenluloza, gelatin, povidon, tinh bột, tinh bột đã được gelatin hóa trước, và hỗn hợp của chúng, nhưng không bị giới hạn ở các chất này. Chất kết dính có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của lớp thứ nhất, và tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 5% khối lượng.

Chất phân rã theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm axit alginic, natri alginat, natri carboxymetyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, croscarmeloza natri, crospovidon, tinh bột đã được gelatin hóa trước, natri glycolat, tinh bột và hỗn hợp của chúng, nhưng không bị giới hạn ở các chất này. Chất phân rã có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của lớp thứ nhất, và tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 10% khối lượng.

Theo sáng chế, chất bôi trơn có thể được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng

không bị giới hạn ở, canxi stearat, glyxeryl monostearat, glyxeryl palmitostearat, magie stearat, natri lauryl sulfat, natri stearyl fumarat, kẽm stearat, axit stearic, dầu thực vật được hydrogen hóa, polyetylen glycol, natri benzoat, bột talc, và hỗn hợp của chúng. Chất bôi trơn có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của lớp thứ nhất, và tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% khối lượng.

Theo sáng chế, chất hoạt động bề mặt có thể được chọn từ nhóm bao gồm natri lauryl sulfat, poloxame, polyetylen glycol, và hỗn hợp của chúng, nhưng không bị giới hạn ở các chất này. Chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của lớp thứ nhất, và tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 5% khối lượng.

(ii) Lớp thứ hai

Trong lớp thứ hai của viên nén kết hợp hai lớp theo sáng chế, atorvastatin hoặc muối được dụng của nó được trộn với magie cacbonat với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:5.

Atorvastatin có tác dụng làm giảm nồng độ lipoprotein hoặc lipid trong máu, và được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị chứng mỡ máu cao và chứng xơ cứng động mạch.

Muối được dụng bất kỳ của atorvastatin được biết dễ dàng đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng theo sáng chế, như được đại diện bởi các muối canxi, hydroclorua, muối natri, muối kali, muối magie, và muối amoni, tốt hơn là muối canxi. Tốt hơn, nếu atorvastatin là ở dạng anhydrit.

Trong lớp thứ hai theo sáng chế, atorvastatin hoặc muối được dụng của nó được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của lớp thứ hai, và tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 5% khối lượng, tương ứng với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị nằm trong khoảng từ 1 đến 80 mg và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 50 mg trong mỗi dạng đơn vị chế phẩm, nhưng không bị giới hạn ở các lượng này.

Magie cacbonat chỉ có mặt trong cùng một lớp chứa atorvastatin, không chỉ có tác dụng làm tăng độ ổn định của atorvastatin đồng thời làm gia tăng tốc độ hòa tan và sinh khả dụng của atorvastatin, mà còn có tác dụng ngăn cản xảy ra phản ứng giữa atorvastatin và irbesartan theo sáng chế.

Như đã nêu trên đây, tỷ lệ khối lượng của atorvastatin trên magie cacbonat trong lớp thứ hai nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:5. Nếu tỷ lệ khối lượng của atorvastatin trên magie cacbonat nhỏ hơn 1:4, thì cần dùng liều atorvastatin cao hơn để thu được nồng độ hữu hiệu có tác dụng điều trị hoặc hiệu quả điều trị mong muốn. Mặt khác, khi tỷ lệ khối lượng của atorvastatin trên magie cacbonat vượt quá 1:5, thì không quan sát thấy sự gia tăng của tốc độ hòa tan hoặc nồng độ trong máu. Ngoài ra, lượng dư magie cacbonat là không có lợi về mặt chấp thuận dùng thuốc và hiệu quả sản xuất thuốc. Hơn nữa, khi tỷ lệ khối lượng nằm ngoài khoảng nêu trên, thì $C_{\max}$ của dạng liều rắn cần lớn hơn 125% so với chất có sẵn trên thị trường (ví dụ, viên nén Lipitor), có thể tạo ra được thuốc khác biệt so với loại có sẵn trên thị trường. Trong trường hợp này, báo cáo về độ an toàn thu được bằng cách tiến hành các thử nghiệm khác cần được đưa ra. Do đó, tốt hơn nếu tỷ lệ khối lượng của atorvastatin trên magie cacbonat theo sáng chế nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:5.

Ngoài ra, lớp thứ hai còn có thể bao gồm chất phụ gia được dụng. Chất phụ gia được dụng có thể được chọn từ nhóm bao gồm chất pha loãng trong nước, chất kết dính, chất phân rã, chất bôi trơn, và hỗn hợp của chúng.

Theo sáng chế, chất pha loãng trong nước có thể được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza, tinh bột đã được gelatin hóa trước, glucoza, sucroza, lactoza, sorbitol, manitol, dulxitol, ribitol, xylitol, và hỗn hợp của chúng, nhưng không bị giới hạn ở. Chất pha loãng trong nước có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 80% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của lớp thứ hai, và tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 50% khối lượng.

Theo sáng chế, chất kết dính có thể được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axit alginic, natri alginat, natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxymetyl

xenluloza, metyl xenluloza, gelatin, povidon, tinh bột, tinh bột đã được gelatin hóa trước, và hỗn hợp của chúng. Chất kết dính có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của lớp thứ hai, và với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% khối lượng.

Chất phân rã theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm axit alginic, natri alginat, natri carboxymetyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, croscarmelloza natri, crospovidon, tinh bột đã được gelatin hóa trước, natri glycolat, tinh bột, và hỗn hợp của chúng, nhưng không bị giới hạn ở. Chất phân rã có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 50% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của lớp thứ hai, và tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% khối lượng.

Chất bôi trơn theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, canxi stearat, glyxeryl monostearat, glyxeryl palmitostearat, magie stearat, natri lauryl sulfat, natri stearyl fumarat, kẽm stearat, axit stearic, dầu thực vật được hydrog hóa, polyetylen glycol, natri benzoat, bột talc và hỗn hợp của chúng. Chất bôi trơn có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của lớp thứ hai, và tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% khối lượng.

(iii) Viên nén hai lớp

Viên nén kết hợp hai lớp theo sáng chế có cấu trúc hai lớp trong đó hạt của irbesartan hoặc muối được dụng của nó có mặt ở lớp thứ nhất, đồng thời hạt của hỗn hợp chứa atorvastatin hoặc muối được dụng của nó và magie cacbonat với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:5 nằm ở lớp thứ hai, từ đó hai hạt này có thể ngăn ngừa được việc tiếp xúc với nhau nhiều đến mức có thể, đồng thời vẫn cải thiện được tốc độ hòa tan và sinh khả dụng.

Đặc biệt, viên nén kết hợp hai lớp theo sáng chế được đặc trưng bởi sự có mặt đồng thời của atorvastatin và magie cacbonat với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:5 ở lớp thứ hai có thể tránh được các vấn đề về độ ổn định và tốc độ hòa tan, là các yếu tố quan trọng nhất về mặt dược động học của thuốc dạng

phức hợp.

Viên nén kết hợp hai lớp theo một phương án của sáng chế có thể giải phóng atorvastatin với tốc độ bằng 30% hoặc lớn hơn trong 10 phút, là khoảng thời gian rõ ràng nhất về tốc độ hòa tan (*xem* các FIG.1 và 2), là tương đương hoặc vượt trội hơn so với viên nén Lipitor có sẵn trên thị trường về mặt hiệu quả dược lý.

Viên nén kết hợp hai lớp theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng phương pháp, bao gồm các bước: 1) tạo hạt chứa irbesartan hoặc muối được dụng của nó; 2) tạo hạt chứa atorvastatin hoặc muối được dụng của nó, và magie cacbonat với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:5; và 3) nén các hạt irbesartan thu được ở bước 1) và các hạt atorvastatin thu được ở bước 2) thành viên nén hai lớp bằng cách sử dụng máy nén viên vền hai lớp.

Các bước của phương pháp bào chế theo sáng chế có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các quy trình thông thường.

Theo một phương án của sáng chế, hạt của irbesartan hoặc atorvastatin có thể được tạo ra theo quy trình tạo hạt, bao gồm các bước:

(a) phối trộn irbesartan hoặc atorvastatin với chất phân rã và tùy ý một phần hoặc toàn bộ các chất phụ gia khác cần thiết cho thành phẩm (các chất phụ gia có thể bao gồm chất pha loãng, chất kết dính và các chất khác cần cho tính dễ gia công, độ chảy, độ ổn định, và sự tạo thành dạng liều đơn vị);

(b) bổ sung dung môi tạo hạt vào hỗn hợp thu được ở bước (a) (tốt hơn, nếu dung môi tạo hạt có thể là nước, etanol, rượu isopropylic, hoặc hỗn hợp của chúng, và các thành phần khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật (*ví dụ*, chất kết dính, chất làm ẩm, chất hoạt động bề mặt, v.v.) có thể được bổ sung vào dung môi tạo hạt);

(c) làm khô khối ẩm thu được ở bước (b) bằng cách sử dụng máy sấy khô không khí, máy sấy khô dạng khay, máy sấy khô tầng sôi hoặc máy sấy khô vi sóng (quy trình làm khô có thể được thực hiện ở nhiệt độ, *ví dụ*, nằm trong khoảng từ 40°C đến 60°C);

(d) nghiền hoặc sàng chất đã làm khô thu được ở bước (c) (sử dụng sàng có cỡ rây nằm trong khoảng từ 14 đến 40, *ví dụ*, cỡ rây 30); và

(e) trộn bột thu được ở bước (d) bằng cách chất bổ sung (*ví dụ*, chất bôi

tron) và tạo ra hỗn hợp ở dạng hạt.

Nếu AUC hoặc $C_{\max}$ của viên nén kết hợp theo sáng chế vượt quá 125% so với thuốc có sẵn trên thị trường, thì viên nén kết hợp theo sáng chế được coi là có ổn định khác so với thuốc có sẵn trên thị trường này. Trong trường hợp này, báo cáo về độ ổn định của chế phẩm kết hợp cần được đưa ra để thu được giấy phép phê chuẩn chính thức. Tuy nhiên, thử nghiệm để cung cấp dữ liệu liên quan tới độc tính của dược phẩm là không thích hợp về mặt thời gian và tài chính. Hơn nữa, ngay cả khi nếu thử nghiệm lâm sàng bổ sung được tiến hành đối với dược phẩm kết hợp theo sáng chế, thì cũng không đảm bảo được tính an toàn của dược phẩm kết hợp này. Do đó, trong các yếu tố khác nhau, AUC hoặc $C_{\max}$ là yếu tố quan trọng cần phải xem xét khi nghiên cứu phát triển dược phẩm kết hợp này. Viên nén kết hợp hai lớp theo sáng chế trong đó irbesartan và atorvastatin lần lượt bị giới hạn ở lớp thứ nhất và lớp thứ hai, với tỷ lệ AUC T/R nằm trong khoảng từ 0,85 đến 1,18, trong đó trị số $C_{\max}$ là giống so với sản phẩm có sẵn trên thị trường (Viên nén Lipitor) với khoảng tin cậy là 90% (xem FIG. 3 và Bảng 5), và do đó nó có độ an toàn bằng độ an toàn của sản phẩm có sẵn trên thị trường.

Do đó, dược phẩm kết hợp theo sáng chế có khả năng hấp thu dược chất vào cơ thể và các tính chất hòa tan vượt trội có tác dụng điều trị chứng tăng huyết áp và chứng tăng cholesterol máu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Các Ví dụ dưới đây được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa, chứ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ điều chế 1. Bào chế hạt irbesartan

Như được chỉ ra bởi dược phẩm trong Bảng 1, irbesartan (Hanmi Fine Chemical, Korea) được phối trộn với manitol, tinh bột đã được gelatin hóa trước và croscarmelloza natri (DMV International), đã được bổ sung chất kết dính povidon lỏng (BASF, Germany) và Poloxame 188 (BASF, Germany) trong nước, và được

làm khô, tiếp đó sàng khối ẩm qua sàng có cỡ rây 30 để thu được hạt ẩm. Sau đó, hạt ẩm này được trộn với magie stearat để tạo ra hạt irbesartan.

[BẢNG 1]

Bào chế hạt irbesartan

Thành phần (đơn vị tính theo mg)	Ví dụ điều chế 1
Irbesartan	150
Manitol	47
Tinh bột đã được gelatin hóa trước	23
Croscarmelloza natri	12
Povidon	8
Poloxame188	9
<Nước>	<80>
Magie stearat	4
Tổng số	253

Ví dụ điều chế từ 2-1 đến 2-6. Bào chế hạt atorvastatin

Theo dữ liệu thể hiện trong Bảng 2, atorvastatin canxi (TEVA, India) được phối trộn với lactoza, xenluloza vi tinh thể, crospovidon (BASF, Germany) và magie cacbonat (Tomita, Japan), đã được bổ sung chất kết dính HPC lỏng (Nippon Soda, Japan) và polysorbat 80 (Croda, USA), và được làm khô, tiếp đó sàng khối ẩm qua sàng có cỡ rây 30 để thu được hạt ẩm. Sau đó, hạt ẩm này được trộn với magie stearat để tạo ra hạt atorvastatin.

[BẢNG 2]

Bào chế hạt atorvastatin

Thành phần (đơn vị tính theo mg)	Ví dụ điều chế					
	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6
Atorvastatin canxi	10,85	10,85	10,85	10,85	10,85	10,85
(Atorvastatin nguyên dạng)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Lactoza	120	120	120	120	120	120
Xenluloza vi tinh thể	65,6	65,6	65,6	65,6	65,6	65,6
Crospovidon	36	36	36	36	36	36
Magie cacbonat	35	40	45	50	57	66
(Tỷ lệ khối lượng trên Atorvastatin)	3,5	4	4,5	5	5,7	6,6
HPC	3	3	3	3	3	3
Polysorbat 80	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
<Nước>	<300>	<300>	<300>	<300>	<300>	<300>

Magie stearat	3	3	3	3	3	3
Tổng số	274,65	279,65	284,65	289,65	296,65	305,65

Ví dụ so sánh từ 1 đến 3. Bào chế viên nén hai lớp irbesartan-atorvastatin

Như được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây, các hạt được điều chế ở Ví dụ điều chế 1, và các Ví dụ điều chế 2-1, 2-5 hoặc 2-6, được gộp lại để bào chế được phẩm kết hợp chứa irbesartan và atorvastatin.

Bằng cách sử dụng máy nén viên vén hai lớp, các hạt irbesartan và hạt atorvastatin được ép thành viên nén hai lớp cấu thành từ lớp thứ nhất bao gồm 150 mg irbesartan và lớp thứ hai bao gồm 10 mg atorvastatin trong một viên nén.

Ví dụ từ 1 đến 3. Bào chế viên nén hai lớp irbesartan-atorvastatin

Như được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây, các hạt được điều chế ở Ví dụ điều chế 1, và các Ví dụ điều chế 2-2, 2-3 hoặc 2-4, được gộp lại để bào chế viên nén kết hợp chứa irbesartan và atorvastatin.

Bằng cách sử dụng máy nén viên vén hai lớp, các hạt irbesartan và hạt atorvastatin được ép thành viên nén hai lớp cấu thành từ lớp thứ nhất bao gồm 150 mg irbesartan và lớp thứ hai bao gồm 10 mg atorvastatin trong một viên nén.

[BẢNG 3]

Bào chế được phẩm kết hợp chứa irbesartan và atorvastatin

	Viên nén	Irbesartan	Atorvastatin
Ví dụ so sánh 1	Viên nén hai lớp	Ví dụ điều chế 1	Ví dụ điều chế 2-1
Ví dụ 1	Viên nén hai lớp	Ví dụ điều chế 1	Ví dụ điều chế 2-2
Ví dụ 2	Viên nén hai lớp	Ví dụ điều chế 1	Ví dụ điều chế 2-3
Ví dụ 3	Viên nén hai lớp	Ví dụ điều chế 1	Ví dụ điều chế 2-4
Ví dụ so sánh 2	Viên nén hai lớp	Ví dụ điều chế 1	Ví dụ điều chế 2-5
Ví dụ so sánh 3	Viên nén hai lớp	Ví dụ điều chế 1	Ví dụ điều chế 2-6

Ví dụ thử nghiệm 1. Thử nghiệm hòa tan dược phẩm kết hợp

Viên nén hai lớp được bào chế ở Ví dụ so sánh 1 đến 3, và Ví dụ 1 đến 3, được thử nghiệm về khả năng hòa tan của atorvastatin. Theo thiết bị hòa tan của Dược điển Mỹ (USP) 2 (Phương pháp mái chèo), thử nghiệm hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng 900mL dịch lỏng hòa tan, độ pH = 1,2, đồng thời khuấy trộn ở 25 vòng/phút. Các mẫu được lấy ở các thời điểm 5, 10, 15, 30, 45, 60 và 90 phút sau khi hòa tan, và được đo về tốc độ hòa tan của atorvastatin. Kết quả được thể hiện trong Bảng 1. Như được thể hiện ở Fig. 1, quan sát thấy tốc độ hòa tan của atorvastatin được tăng lên khi tăng hàm lượng magie cacbonat.

Ngoài ra, dữ liệu về tốc độ hòa tan của viên nén hai lớp đã bào chế ở Ví dụ so sánh 1 đến 3 và Ví dụ 1 đến 3 được thể hiện ở Fig. 2, và trị số p của thử nghiệm t được đưa ra trong Bảng 4 dưới đây. Nhằm mục đích so sánh, sản phẩm có sẵn trên thị trường Viên nén Lipitor được dùng làm sản phẩm đối chứng.

Từ dữ liệu thu được, nhận thấy rằng toàn bộ các dược phẩm kết hợp ở Ví dụ 1 đến 3 có tốc độ hòa tan là hầu như bằng sản phẩm đối chứng, với mức có ý nghĩa bằng 5%, nhận thấy rằng tốc độ hòa tan của dược phẩm theo sáng chế là tương đương với tốc độ hòa tan của sản phẩm đối chứng, ở các thời điểm trong vòng 10 phút - khoảng thời gian dễ phân biệt nhất, với trị số $p \geq 0,05$. Mặt khác, nhận thấy toàn bộ các dược phẩm kết hợp ở Ví dụ so sánh 1 đến 3 là khác so với sản phẩm đối chứng, với trị số $p < 0,05$. Ở Fig.2, các dược phẩm có sự khác biệt đáng kể được biểu thị bằng dấu sao (*).

[BẢNG 4]

Kết quả thử nghiệm t – trị số p

	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
Trị số p	0,006	0,083	0,900	0,059	0,038	0,005

Ví dụ thử nghiệm 2. Thử nghiệm về sinh khả dụng của atorvastatin

Để đánh giá sinh khả dụng của atorvastatin của viên nén hai lớp đã bào chế ở Ví dụ so sánh 1 đến 3 và Ví dụ 1 đến 3, các dược phẩm đã bào chế được dùng cho

chó bec-giê để kiểm tra nồng độ atorvastatin trong máu. Nhằm mục đích so sánh, viên nén Lipitor có sẵn trên thị trường (Pfizer) được sử dụng làm sản phẩm đối chứng.

Tổng số 28 con chó bec-giê được chia thành bảy nhóm, mỗi nhóm bốn con. Các viên nén được nghiền và phân tán trong 0,5% carboxymetyl xenluloza (CMC), và được dùng theo đường miệng với liều tương ứng với 10 mg/kg atorvastatin của chó bec-giê. Nồng độ atorvastatin trong máu được đo theo thời gian sau khi dùng, và được phân tích về các thông số dược động học của atorvastatin. Các kết quả được thể hiện ở Fig.3 và Bảng 5.

[BẢNG 5]

Thông số dược động học của atorvastatin

	Đối chứng	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
AUC (ng·giờ/mL)	1345,1	962,3	1144,8	1351,6	1587,6	1724,5	1748,8
$C_{\max}$ (ng/mL)	1083,2	824,1	982,5	1102,6	1285,5	1357,2	1264,2
$T_{\max}$ (giờ)	0,8	0,7	0,6	0,8	0,7	0,7	0,7
Tỷ lệ AUC T/R	-	0,715	0,851	1,005	1,180	1,282	1,300

Như được thể hiện từ dữ liệu thu được ở Fig. 3 và Bảng 5, nhận thấy dược phẩm kết hợp của Ví dụ từ 1 đến 3 có tỷ lệ AUC T/R nằm trong khoảng từ 0,85 đến 1,18, với trị số $C_{\max}$ là giống so với trị số $C_{\max}$ của sản phẩm có sẵn trên thị trường (viên nén Lipitor) với khoảng tin cậy bằng 90%.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén kết hợp hai lớp, chứa:
 - (a) lớp thứ nhất bao gồm irbesartan hoặc muối được dụng của nó; và
 - (b) lớp thứ hai bao gồm atorvastatin hoặc muối được dụng của nó và magie cacbonat với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:5.
2. Viên nén kết hợp hai lớp theo điểm 1, trong đó atorvastatin ở dạng anhydrit.
3. Viên nén kết hợp hai lớp theo điểm 1, trong đó irbesartan hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 8 mg đến 600 mg trong một viên nén.
4. Viên nén kết hợp hai lớp theo điểm 1, trong đó atorvastatin hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 80 mg trong một viên nén.
5. Viên nén kết hợp hai lớp theo điểm 1, trong đó lớp thứ nhất còn bao gồm chất phụ gia được dụng được chọn từ nhóm bao gồm chất pha loãng trong nước, chất kết dính, chất phân rã, chất bôi trơn, chất hoạt động bề mặt và hỗn hợp của chúng.
6. Viên nén kết hợp hai lớp theo điểm 1, trong đó lớp thứ hai còn bao gồm chất phụ gia được dụng được chọn từ nhóm bao gồm chất pha loãng trong nước, chất kết dính, chất phân rã, chất bôi trơn và hỗn hợp của chúng.
7. Phương pháp bào chế viên nén kết hợp hai lớp theo điểm 1, bao gồm các bước:
 - 1) tạo hạt chứa irbesartan hoặc muối được dụng của nó;
 - 2) tạo hạt chứa atorvastatin hoặc muối được dụng của nó, và magie cacbonat với tỷ

lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:5; và

3) nén các hạt irbesartan thu được ở bước 1) và các hạt atorvastatin thu được ở bước 2) thành viên nén hai lớp.

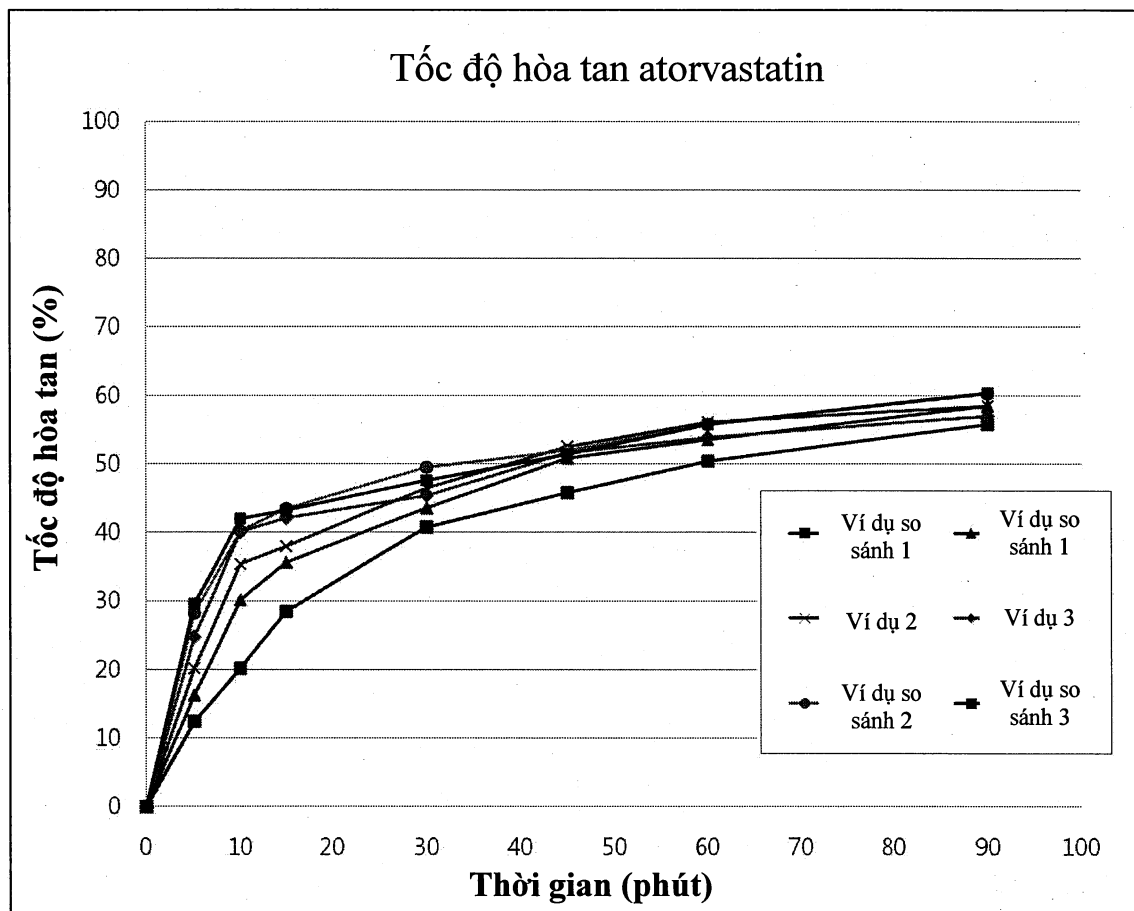
Fig.1

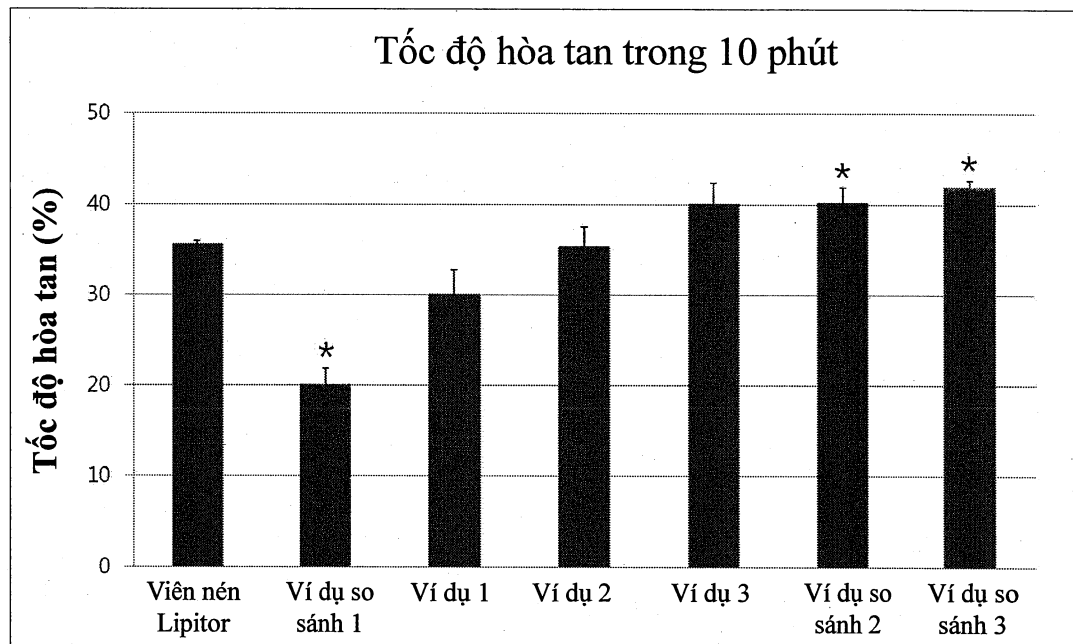
Fig 2

Fig.3