



(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)



1-0023531

(51)⁷ A61K 31/44; A61P 9/10; A61P 9/00

(13) B

(21) 1-2011-02193

(22) 28/12/2009

(86) PCT/KR2009/007829 28/12/2009

(87) WO2010/085047 29/07/2010

(30) 10-2009-0005840 23/01/2009 KR; 10-2009-0090540 24/09/2009 KR

(45) 27/04/2020 385

(43) 25/11/2011 284A

(73) HANMI SCIENCE CO., LTD. (KR)

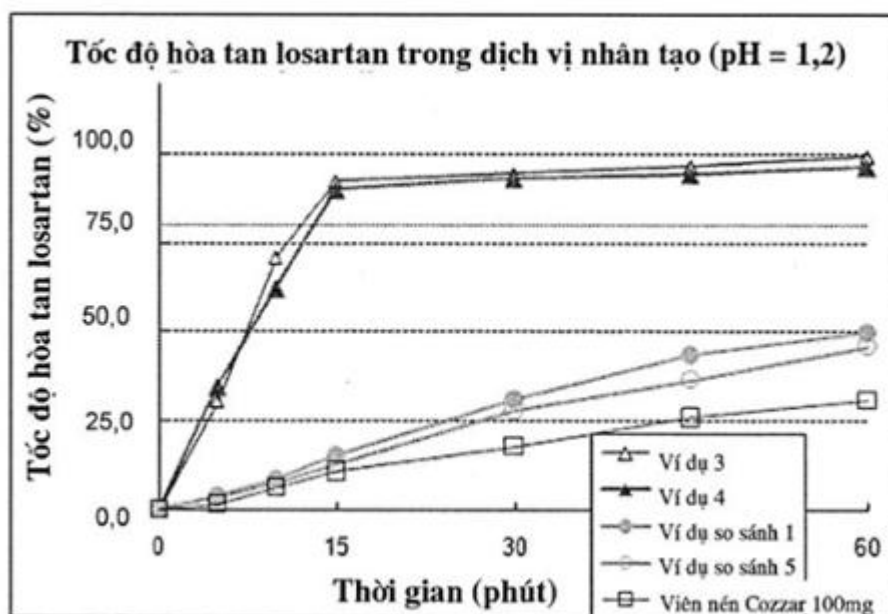
214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-958, Republic of Korea

(72) WOO, Jong Soo (KR); PARK, Jae Hyun (KR); KIM, Yong Il (KR); KIM, Kyeong Soo (KR); YIM, Ho Taek (KR); IM, Ji Hyun (KR)

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) DƯỢC PHẨM RẮN BAO GỒM AMLODIPINE VÀ LOSARTAN

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm rắn để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tim mạch bao gồm hoạt chất là amlodipine và losartan, và chất phân rã là hỗn hợp của ít nhất hai chất được chọn từ nhóm gồm tinh bột natri glyconat, natri crosscarmellose, và crosspovidon, có tốc độ hòa tan amlodipine và losartan cao và ổn định.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm rắn bao gồm amlodipine hoặc muối được dụng của nó và losartan hoặc muối được dụng của nó dùng để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tim mạch, có thể duy trì tốc độ hòa tan amlodipine và losartan ở nồng độ cao và ổn định ngay cả trong điều kiện pH thấp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong điều trị chứng tăng huyết áp để giảm thiểu rủi ro xảy ra do các biến chứng như bệnh động mạch vành và các bệnh tim mạch, ví dụ, bệnh đột quỵ, bệnh suy tim và chứng nhồi máu cơ tim, thì việc duy trì huyết áp trong khoảng bình thường ở mức hằng định có ý nghĩa quan trọng hơn là chỉ giảm huyết áp. Do đó, các chất chống tăng huyết áp cần có tác dụng điều trị chứng tăng huyết áp trong thời gian dài. Ngoài ra, việc trị liệu tiên tiến sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều thuốc có tác dụng dược lý khác nhau có thể cải thiện được hiệu quả phòng bệnh hoặc chữa bệnh, đồng thời giảm được các tác dụng phụ xuất hiện do dùng thuốc đơn lẻ trong thời gian dài.

Các loại thuốc chống tăng huyết áp đáng lưu ý bao gồm thuốc lợi tiểu, thuốc thần kinh giao cảm và các thuốc gây giãn mạch. Thuốc gây giãn mạch là các thuốc chống tăng huyết áp được kê đơn rộng rãi nhất, và chúng được chia thành một số nhóm theo tác dụng dược lý của chúng, bao gồm các chất ức chế ACE (*angiotensin converting enzyme* - enzym chuyển hóa angiotensin), các chất đối kháng thụ thể angiotensin II và các chất phong bế kênh canxi.

Amlodipine là tên gọi chung của 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxy-methyl)-4-(2-clophenyl)-6-methyl-1,4-đihydro-3,5-pyridin dicarboxylat. Amlodipine besylat hiện nay được bán trên thị trường với tên Novasc (nhãn hiệu). Amlodipine là chất phong bế kênh canxi có tác dụng trong thời gian dài có tác dụng để điều trị các rối loạn tim mạch như chứng đau thắt ngực, chứng tăng huyết áp và chứng suy tim sung huyết.

Losartan là tên gọi chung của 2-butyl-4-clo-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-metanol, đã được bộc lộ trong các patent Mỹ số 5,608,075; 5,138,069; và 5,153,197. Losartan kali được bán dưới nhãn hiệu Cozaar. Losartan phong bế quá trình tương tác của angiotensin II với thụ thể của nó, và nó được sử dụng chủ yếu trong điều trị chứng tăng huyết áp, bệnh suy tim, rối loạn lưu thông máu ngoại vi gây thiếu máu cục bộ, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim (chứng đau thắt ngực), bệnh thần kinh đái tháo đường và bệnh glôcôm, và cũng được sử dụng để phòng ngừa sự tiến triển của bệnh suy tim sau khi bị nhồi máu cơ tim.

Đơn Hàn Quốc số KR 10-2008-0052852 mô tả viên nén hai lớp dạng rắn chứa hoạt chất amlodipine và losartan để điều trị các rối loạn tim mạch, trong đó chất phân rã là tinh bột natri glyconat và natri crosscarmeloza được sử dụng. Ngoài ra, đơn Hàn Quốc số KR 10-2008-0018841 bộc lộ việc sử dụng tinh bột natri glyconat và natri crosscarmeloza và crosspovidon làm chất phân rã trong dược phẩm.

Các tác giả sáng chế nhận thấy rằng dược phẩm kết hợp bao gồm amlodipine và losartan với các tác dụng dược lý khác nhau là hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tim mạch, và được nghiên cứu sâu rộng về dược phẩm kết hợp.

Tuy nhiên, khi dược phẩm kết hợp chứa amlodipine và losartan được bào chế bằng cách phối trộn đơn giản 2 thuốc này, sẽ xảy ra hiện tượng tạo gel losartan không mong muốn: Losartan tan ngay trong nước tinh khiết và được giải phóng dễ dàng ở giá trị pH tương đối cao (ví dụ, pH = 6,8), nhưng nó lại giải phóng rất chậm ở giá trị pH thấp (ví dụ, pH = 2,0 hoặc pH = 1,2) do xảy ra hiện tượng tạo gel. Trong trường hợp Cozaar (tên thương mại) là chế phẩm losartan có sẵn trên thị trường đã được sử dụng, lượng losartan giải phóng trong 30 phút đầu tiên là nhỏ hơn 30% ở giá trị pH nằm trong khoảng từ 1,2 đến 2,0. Trong dược phẩm kết hợp chứa amlodipine và losartan này, amlodipine cũng có thể bị khóa trong gel losartan.

Chế phẩm dùng theo đường uống thường xảy ra quá trình phân hủy và hòa tan trong dạ dày có giá trị pH thấp, và do đó, tốc độ hòa tan của hoạt chất trong chế phẩm thấp ở giá trị pH thấp có thể làm giảm đáng kể sinh khả dụng của nó.

Ngoài ra, trên thực tế nếu coi giá trị pH trong dạ dày của người lớn khỏe mạnh dao động trong khoảng rộng từ 1,0 đến 3,5 và C_{max} của losartan sau khi ăn sẽ giảm xuống khoảng 10%, thì cần phải phát triển dược phẩm kết hợp amlodipin-losartan có khả năng duy trì tốc độ hòa tan tương đối hằng định ở khoảng pH như vậy trong dạ dày.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm rắn chứa amlodipine và losartan, có tốc độ hòa tan hoạt chất dao động rất nhỏ trong khoảng giá trị pH thay đổi, tức là có tốc độ hòa tan amlodipine và losartan cao và ổn định ngay cả trong điều kiện pH thấp.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm rắn dùng để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tim mạch bao gồm hoạt chất là amlodipine và losartan, và chất phân rã là hỗn hợp của ít nhất hai chất được chọn từ nhóm gồm tinh bột natri glyconat, natri crosscarmelozơ, và crosspovidon.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các mục đích và đặc điểm nêu trên và khác theo sáng chế sẽ được minh họa trong phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây, trên cơ sở các hình vẽ kèm theo được thể hiện tương ứng:

Fig. 1 và Fig. 2: tốc độ hòa tan losartan trong dịch vị nhân tạo (pH = 1,2) và trong HCl 0,01N (pH = 2,0) của các viên nén được bào chế ở các Ví dụ 3 và 4, và các Ví dụ so sánh 1 và 5, và viên nén Cozaar (nhãn hiệu) (Ví dụ thử nghiệm 2), tương ứng;

Mô tả chi tiết sáng chế

Dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm hoạt chất là amlodipine và losartan cũng như ít nhất hai chất phân rã đặc hiệu được chọn từ nhóm gồm tinh bột natri

glyconat, natri crosscarmeloza, và crosspovidon có tốc độ hòa tan amlodipine và losartan cao ở khoảng giá trị pH rộng cũng như có cấu trúc đủ bền khi được bào chế.

Losartan sử dụng trong sáng chế có thể là một trong số nhiều dạng muối được dụng khác nhau. Theo một phương án, muối được dụng của losartan là kali losartan.

Theo một phương án, đối với dược phẩm dạng đơn vị (dùng ở dạng rắn), kali losartan thường được sử dụng với liều nằm trong khoảng từ 10 đến 500 mg. Theo phương án khác, kali losartan thường được sử dụng với liều nằm trong khoảng 25 đến 250 mg. Theo phương án khác, kali losartan thường được sử dụng với liều nằm trong khoảng từ 50 đến 200 mg. Theo phương án khác, kali losartan thường được sử dụng với liều nằm trong khoảng từ 50 đến 100 mg.

Amlodipine sử dụng trong sáng chế có thể là một trong số nhiều dạng muối được dụng khác nhau. Các muối được dụng của amlodipine bao gồm, nhưng không hạn chế ở, các muối hydroclorua, hydrobromua, sulphat, phosphat, axetat, maleat, fumarat, lactat, tartrat, xitrat, gluconat, besylat và camsylat. Theo một phương án, muối được dụng của amlodipine là amlodipine besylat hoặc amlodipine camsylat. Cũng như vậy, amlodipine sử dụng trong sáng chế có thể là amlodipine raxemat hoặc S-amlodipine.

Theo một phương án, đối với dược phẩm dạng đơn vị (dùng ở dạng rắn), amlodipine thường được sử dụng với liều nằm trong khoảng 1,25 đến 20 mg. Theo phương án khác, amlodipine thường được sử dụng với liều nằm trong khoảng 1,875

đến 15 mg. Theo phương án khác nữa, amlodipine thường được sử dụng với liều nằm trong khoảng 2,5 đến 10 mg. Theo phương án khác nữa, amlodipine thường được sử dụng với liều nằm trong khoảng 5 đến 10 mg. Lượng amlodipine đã nêu có nghĩa là lượng amlodipine tự do có mặt trong dạng rắn tương ứng.

Dược phẩm theo sáng chế bao gồm các chất phụ trợ được dụng thích hợp cho dược phẩm kết hợp amlodipin-losartan, dùng ở dạng rắn, cụ thể, còn bao gồm chất phân rã thích hợp. Liên quan đến vấn đề này, tác giả sáng chế nhận thấy rằng tốc độ hòa tan amlodipine và losartan phụ thuộc đáng kể vào chủng loại và số lượng chất phân rã được sử dụng, đặc biệt, ở giá trị pH thấp. Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm rắn chứa chất phân rã với chủng loại và số lượng thích hợp để có tốc độ hòa tan tối ưu.

“Chất phân rã” dùng để chỉ các vật liệu có chức năng thúc đẩy quá trình phân rã dược phẩm rắn trong dịch tiêu hóa, do đó làm tăng tốc độ hòa tan của hoạt chất được kết hợp vào. Đồng thời, sử dụng quá mức chất phân rã sẽ không làm tăng độ bền của chế phẩm rắn nhằm giữ được hình dạng của nó trong quá trình sản xuất, đóng gói, vận chuyển hoặc bảo quản. Do đó, sử dụng loại chất phân rã thích hợp với lượng thích hợp sao cho làm tăng được độ tan của chế phẩm rắn, đặc biệt là viên nén, mà không làm biến dạng cấu trúc không mong muốn là rất quan trọng.

Theo một phương án, chất phân rã sử dụng trong sáng chế là hỗn hợp của ít nhất hai chất được chọn từ nhóm gồm tinh bột natri glyconat, natri crosscarmeloza, và crosspovidon. Theo phương án khác, chất phân rã là hỗn hợp của tinh bột natri

glyconat và crosspovidon. Theo phương án khác nữa, chất phân rã là hỗn hợp của tinh bột natri glyconat và natri crosscarmeloza. Theo một phương án, chất phân rã có thể được sử dụng với liều nằm trong khoảng 2,5% đến 30% khối lượng tính theo khối lượng dược phẩm. Theo phương án khác, chất phân rã có thể được sử dụng với liều nằm trong khoảng 5% đến 15 % khối lượng tính theo khối lượng dược phẩm.

Tác giả sáng chế nhận thấy rằng dạng kết hợp của hai hoặc nhiều chất trong số 3 chất nêu trên sẽ làm tăng độ bền về cấu trúc và độ tan mong muốn của dược phẩm kết hợp amlodipin-losartan. Hơn nữa, thông qua kỹ thuật như đã nêu trên, có thể giảm được tổng lượng chất phân rã đã sử dụng, do đó cải thiện được khả năng tạo viên. Khi tinh bột natri glyconat, natri crosscarmeloza hoặc crosspovidon được sử dụng đơn lẻ, mặc dù lượng của chúng là quá dư, thì việc kéo dài quá trình hòa tan cũng không làm ức chế đáng kể do xảy ra hiện tượng tạo gel losartan, và thường gặp khó khăn để bào chế dạng dùng theo đường uống do lực nén không thỏa mãn và độ mài mòn cao.

Các chất phụ trợ dược dụng có thể bao gồm chất pha loãng như xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol, natri xitrat, canxi phosphat, glyxin, tinh bột, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, chất pha loãng có thể được sử dụng với liều nằm trong khoảng 15% đến 90% khối lượng tính theo khối lượng dược phẩm. Theo phương án khác, chất pha loãng có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 70% khối lượng tính theo khối lượng dược phẩm.

Ngoài chất pha loãng, các chất phụ trợ được dùng có thể bao gồm chất ổn định, chất kết dính, và chất bôi trơn.

Theo một phương án, chất ổn định sử dụng trong sáng chế có thể là chất chống oxy hóa. Việc sử dụng chất chống oxy hóa làm tăng độ ổn định của hoạt chất ngăn cản phản ứng không mong muốn với các chất phụ trợ được dùng khác trong quá trình phối trộn và ngăn cản sự phân hủy bởi nhiệt hoặc độ ẩm theo thời gian, từ đó làm gia tăng đáng kể độ ổn định của dược phẩm kết hợp amlodipin-losartan.

Các ví dụ điển hình về chất chống oxy hóa sử dụng trong sáng chế bao gồm hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), hydroxyanisol được butyl hóa (BHA), axit ascorbic, axit ascorbyl palmitic, axit etylen diamin tetraxetic (EDTA), natri pyrosulfua, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, chất chống oxy hóa là hydroxytoluen được butyl hóa.

Các ví dụ điển hình về chất kết dính sử dụng trong sáng chế bao gồm hydroxypropylxenluloza (HPC), hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), polyvinylpyrrolidon, macrogol, dẫn xuất silicat như silic dioxit rắn, nhôm silicat được tổng hợp, canxi silicat, và magie metasilicat aluminat, các phosphat như canxi phosphat một lần, các cacbonat như canxi cacbonat, và hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ điển hình về chất bôi trơn sử dụng trong sáng chế bao gồm axit stearic, stearat của kim loại như canxi stearat và magie stearat, bột talc, silic đioxyt keo, este của axit béo sacaroza, dầu thực vật bổ sung hydro, sáp ong có điểm nóng chảy cao, este của axit béo glyxeryl, glycerol dibehenat, và hỗn hợp của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế bao gồm amlodipine và losartan có thể có tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tim mạch như chứng đau thắt ngực, chứng tăng huyết áp, chứng co thắt động mạch, tĩnh mạch sâu, chứng tim phì đại, chứng nhồi máu não, chứng suy tim xung huyết và chứng nhồi máu cơ tim.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng ở dạng viên nén, viên nang hoặc dạng đa hạt dùng theo nhiều đường uống khác nhau bao gồm miệng, mồm và dưới lưỡi. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành dạng viên nén và được dùng theo đường uống. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dễ dàng thành dạng viên nén bằng cách phối trộn các thành phần và tạo thành viên nén.

Theo một phương án, viên nén này thu được từ dược phẩm theo sáng chế có thể có lớp bao bên ngoài. Viên nén này cần có độ cứng thích hợp, tức là độ cứng trung bình nằm trong khoảng từ 5kp đến 30kp, được xác định trước khi tạo ra lớp bao bên ngoài tùy ý.

Lớp bao này có thể chứa một trong số các hợp chất cao phân tử thông thường bất kỳ có khả năng tạo màng bao. Lượng chất bao cần giảm xuống mức tối thiểu để dùng dễ dàng và đạt hiệu quả trong quá trình sản xuất, và lượng của nó có thể nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng tính trên tổng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, nó có thể nằm trong khoảng từ 3% đến 5% khối lượng tính trên tổng lượng dược phẩm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được dự định nhằm minh họa sáng chế chứ không làm hạn chế phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Bào chế viên nén kết hợp - (I)

- Phần phối trộn:

kali losartan	100,0 mg
amlodipine camsylat	7,84 mg (amlodipine 5 mg)
xenluloza vi tinh thể	250,0 mg
manitol	63,16 mg
tinh bột natri glyconat	15,0 mg
crosspovidon	15,0 mg
polyvinylpyrrolidon	5,0 mg

- Chất bôi trơn:

magie stearat	4,0 mg
---------------	--------

Kali losartan, amlodipine camsylat, xenluloza vi tinh thể, manitol, tinh bột natri glyconat, crosspovidon, và polyvinylpyrrolidon được cho lần lượt qua rây #20 và được phối trộn trong máy phối trộn kiểu V trong 30 phút. Sau đó, lượng magie stearat (chất bôi trơn) thích hợp được bổ sung vào hỗn hợp này, phối trộn trong 5 phút, và hỗn hợp thu được được tạo viên bằng lực nén khoảng 20kN bằng cách sử dụng máy tạo viên quay (Sejong Pharmatek, MRC-45) để bào chế losartan viên nén kết hợp 100mg – amlodipine 5mg.

Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được tương ứng là 19,7kp và 0,1%, được xác định bằng cách sử dụng thiết bị đo độ cứng Erweka và thiết bị xác định độ mài mòn (25 vòng/phút, cho rơi tự do 100 lần), nhận thấy rằng độ bền của viên nén là tốt.

Ví dụ 2: Bào chế viên nén kết hợp - (II)

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình đã nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng 15 mg natri crosscarmelozơ thay cho 15 mg crosspovidon. Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được lần lượt là 18,5kp và 0,0%, nhận thấy rằng độ bền của viên nén là tốt.

Ví dụ 3: Bào chế viên nén kết hợp - (III)

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình đã nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng tinh bột natri glyconat và crosspovidon, mỗi loại 25 mg. Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được lần lượt là 15,3kp và 0,2%, nhận thấy rằng độ bền của viên nén là tốt.

Ví dụ 4: Bào chế viên nén kết hợp - (IV)

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình đã nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng tinh bột natri glyconat với lượng 25 mg đồng thời sử dụng 25 mg natri crosscarmelozơ thay cho 15 mg crosspovidon. Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được lần lượt là 14,5kp và 0,1%, nhận thấy rằng độ bền của viên nén là tốt.

Ví dụ 5: Bào chế viên nén kết hợp - (V)

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình đã nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng crosspovidon với lượng 25 mg đồng thời sử dụng 25 mg natri crosscarmeloza thay cho 15 mg tinh bột natri glyconat. Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được lần lượt là 17,1kp và 0,1%, nhận thấy rằng độ bền của viên nén là tốt.

Ví dụ 6: Bào chế viên nén kết hợp - (VI)

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình đã nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng tinh bột natri glyconat và crosspovidon, lượng mỗi loại là 25 mg đồng thời sử dụng thêm natri crosscarmeloza với lượng 25 mg. Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được lần lượt là 11,7kp và 0,3%, nhận thấy rằng độ bền của viên nén là tốt.

Ví dụ 7: Bào chế viên nén kết hợp - (VII)

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình đã nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng each of tinh bột natri glyconat và crosspovidon với lượng 40 mg. Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được lần lượt là 11,2kp và 0,2%, nhận thấy rằng độ bền của viên nén là tốt.

Ví dụ 8: Bào chế viên nén kết hợp - (VIII)

Viên nén kết hợp losartan 50mg - amlodipine 5mg được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình đã nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng kali losartan với lượng 50 mg. Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được lần lượt là 16,9kp và 0,3%, nhận thấy rằng độ bền của viên nén là tốt.

Ví dụ so sánh 1: Bào chế viên nén kết hợp - (IX)

- Phần phối trộn:

kali losartan	100,0 mg
amlodipine camsylat	7,84 mg (amlodipine 5 mg)
xenluloza vi tinh thể	250,0 mg
manitol	63,16 mg
tinh bột natri glyconat	40,0 mg
polyvinylpyrrolidon	5,0 mg

- Chất bôi trơn:

magie stearat	4,0 mg
---------------	--------

Viên nén kết hợp losartan 100mg - amlodipine 5mg được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình đã nêu ở Ví dụ 1 sử dụng các thành phần cụ thể như đã nêu trên. Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được lần lượt là 14,3kp và 0,3%, nhận thấy rằng độ bền của viên nén là tốt.

Ví dụ so sánh 2: Bào chế viên nén kết hợp - (X)

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình đã nêu ở Ví dụ so sánh 1 ngoại trừ sử dụng tinh bột natri glyconat với lượng 80 mg. Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được lần lượt là 4,7kp và 1,2%, nhận thấy rằng độ bền của viên nén là không đủ và kém.

Ví dụ so sánh 3: Bào chế viên nén kết hợp - (XI)

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình đã nêu ở Ví dụ so sánh 1 ngoại trừ sử dụng 40 mg natri crosscarmeloza thay cho 40 mg tinh

bột natri glyconat. Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được lần lượt là 12,5kp và 0,2%, nhận thấy rằng độ bền của viên nén là tốt.

Ví dụ so sánh 4: Bào chế viên nén kết hợp - (XII)

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình đã nêu ở Ví dụ so sánh 1 ngoại trừ sử dụng 40 mg canxi carboxymetylxenluloza thay cho 40 mg tinh bột natri glyconat. Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được lần lượt là 14,9kp và 0,2%, nhận thấy rằng độ bền của viên nén là tốt.

Ví dụ so sánh 5: Bào chế viên nén kết hợp - (XIII)

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình đã nêu ở Ví dụ so sánh 1 ngoại trừ sử dụng hỗn hợp chứa 25 mg canxi carboxymetylxenluloza và 25 mg tinh bột ngô thay cho 40 mg tinh bột natri glyconat. Do đó, độ cứng trung bình và độ mài mòn của viên nén thu được lần lượt là 15,3kp và 0,1%, nhận thấy rằng độ bền của viên nén là tốt.

Chế phẩm và các đặc tính (độ cứng và độ mài mòn) của dược phẩm thu được ở các Ví dụ từ 1 đến 8 và các Ví dụ so sánh từ 1 đến 5 được thể hiện ở Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5
Tỷ lệ chất phân rã (%)	6,5	6,5	10,4	10,4	10,4	14,9	15,7	7,3	8,5	15,7	8,5	8,5	10,4
(a)	100	100	100	100	100	100	100	50	100	100	100	100	100
(b)	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84
(c)	15	15	25	25	-	25	40	15	40	80	-	-	-
(d)	15	-	25	-	25	25	40	15	-	-	-	-	-
(e)	-	15	-	25	25	25	-	-	-	-	40	-	-
(f)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40	25
(g)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25
(h)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
(i)	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16
(j)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
(k)	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Tổng khối lượng (mg/ viên nén)	460	460	480	480	480	505	510	410	470	510	470	470	480
Độ cứng (kp)	19,7	18,5	15,3	14,5	17,1	11,7	11,2	16,9	14,3	4,7	12,5	14,9	15,3
Độ mài mòn (%)	0,1	0,0	0,2	0,1	0,1	0,3	0,2	0,3	0,3	1,2	0,2	0,2	0,1

(a) kali losartan

(b) amlodipine camsylat

(c) tinh bột natri glyconat

(d) crosspovidon

(e) natri crosscarmeloza

(f) canxi carboxymethylxenluloza

(g) tinh bột ngô

(h) xenluloza vi tinh thể

(i) manitol

(j) polyvinylpyrrolidon

(k) magie stearat

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm hòa tan amlodipin

Viên nén kết hợp losartan - amlodipine thu được theo các Ví dụ từ 1 đến 8 và các Ví dụ so sánh từ 1 đến 5 được tiến hành thử nghiệm hòa tan trong các điều kiện dưới đây. Các kết quả được thể hiện ở Bảng 2.

- Điều kiện thử nghiệm:

Dịch lỏng: 900 ml dịch vị nhân tạo (pH = 1,2)

Hệ thống thử nghiệm hòa tan: phương pháp hòa tan kiểu mái chèo USP, 50 vòng/phút

Nhiệt độ: 37°C

- Điều kiện phân tích:

Cột: cột thép không gỉ (đường kính trong: 4,6 mm, chiều dài: 15 cm) được nạp silicagel được octadexylsilan hóa để tiến hành sắc ký lỏng 5 µm

Pha động: hỗn hợp chứa metanol và kali dihydro phosphat 0,03M (thể tích/thể tích 600:400)

Bộ dò: máy quang phổ tia cực tím (350 nm)

Tốc độ dòng: 1,5 ml/phút

Thể tích tiêm: 20 µl

Bảng 2

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5
①	75,3	77,2	90,5	92,8	88,8	92,1	93,5	92,5	38,3	56,2	45,5	26,3	25,3
②	90,9	90,2	95,1	99,4	96,2	95,9	98,1	99,0	52,1	75,4	68,4	40,2	41,5

① Tốc độ hòa tan amlodipine ở phút thứ 30 (%)

② Tốc độ hòa tan amlodipine ở phút thứ 60 (%)

Như được thể hiện ở Bảng 2, tốc độ hòa tan amlodipine ở các phút thứ 30 và 60 của các viên nén kết hợp thu được ở các Ví dụ từ 1 đến 8 bằng 75% hoặc cao hơn và 90% hoặc cao hơn, tương ứng, trong khi đó các viên nén kết hợp thu được ở các Ví dụ so sánh từ 1 đến 5 lại có tốc độ hòa tan amlodipine thấp hơn. Đặc biệt, mặc dù viên nén thu được ở Ví dụ so sánh 2 có độ cứng thấp 4,7kp, nhưng tốc độ hòa tan amlodipine của nó ở phút thứ 30 lại không vượt quá 60%.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm hòa tan losartan

Từng viên nén kết hợp thu được theo các Ví dụ 3 và 4, và Ví dụ so sánh 1 và 5, và 100mg viên nén Cozaar (nhãn hiệu) được tiến hành thử nghiệm hòa tan thuốc trong các điều kiện dưới đây. Các kết quả được thể hiện ở các Fig. 1 và 2.

- Điều kiện thử nghiệm:

Dịch lỏng: 900 ml dịch vị nhân tạo (pH = 1,2) hoặc HCl 0,01N (pH = 2,0)

Hệ thống thử nghiệm hòa tan: phương pháp hòa tan kiểu mái chèo USP, 50 vòng/phút

Nhiệt độ: 37°C

- Điều kiện phân tích:

Cột: cột thép không gỉ (đường kính trong: 4,6 mm, chiều dài: 15 cm) được
 nạp silicagel được octadexylsilan hóa 5 μ m để tiến hành sắc lý lỏng

Pha động:

pha động A - đệm phosphat:axetonitril (tỷ lệ thể tích/thể tích 850:150)

pha động B - axetonitril

nồng độ hệ gradien

Thời gian (phút)	Pha động A%	Pha động B%
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

Bộ dò: máy quang phổ tia cực tím (250 nm)

Tốc độ dòng: 1,5 ml/phút

Thể tích tiêm: 10 μ l

- Kết quả:

Hệ thống thử nghiệm hòa tan nêu trên (Phương pháp hòa tan kiểu mái chèo USP, 50 vòng/phút) là hệ thống được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá tốc độ hòa tan của thuốc dùng theo đường uống, và dịch lỏng đã sử dụng (dịch vị nhân tạo (pH = 1,2) hoặc HCl 0,01N (pH = 2,0)) có giá trị pH tương tự như giá trị pH trong đường dạ dày ruột.

Như được thể hiện ở các Fig. 1 và 2, viên nén kết hợp thu được ở các Ví dụ 3 và 4 thậm chí có tốc độ hòa tan losartan cao hơn so với viên nén thu được ở các Ví dụ so sánh 1 và 5, và Cozaar (nhãn hiệu) là dược phẩm đơn lẻ chứa losartan.

Trong khi sáng chế được mô tả bằng các phương án cụ thể nêu trên, chuyên gia trong lĩnh vực này có thể thực hiện được các cải biến và biến đổi khác nhau của sáng chế này mà chúng vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế như được xác định bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm rắn dùng để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tim mạch, bao gồm các hoạt chất là amlodipine và losartan, và chất phân rã là hỗn hợp của ít nhất hai chất được chọn từ nhóm gồm tinh bột natri glyconat, natri crosscarmelozơ, và crosspovidon.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất phân rã là hỗn hợp của tinh bột natri glyconat và crosspovidon.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất phân rã là hỗn hợp của tinh bột natri glyconat và natri crosscarmelozơ.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất phân rã có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 30% khối lượng tính theo khối lượng dược phẩm.
5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó chất phân rã có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 15% khối lượng tính theo khối lượng dược phẩm.

FIG. 1

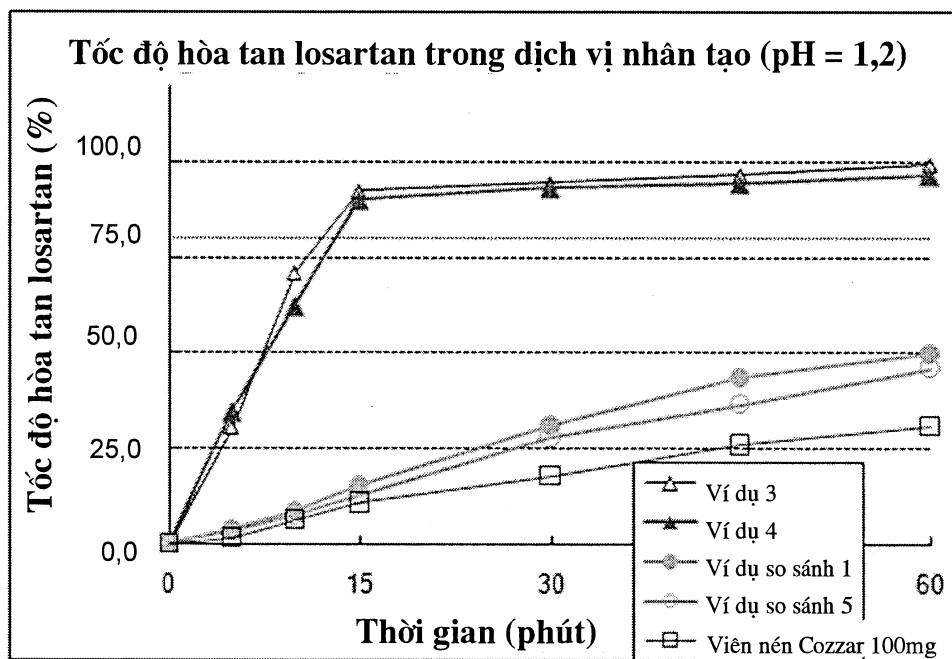


FIG. 2

