



(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)



1-0023552

(51)<sup>7</sup> A61K 31/44

(13) B

(21) 1-2011-02194

(22) 13/02/2009

(86) PCT/KR2009/000704 13/02/2009

(87) WO2010/085014 29/07/2010

(30) 10-2009-0005840 23/01/2009 KR

(45) 27/04/2020 385

(43) 25/11/2011 284A

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

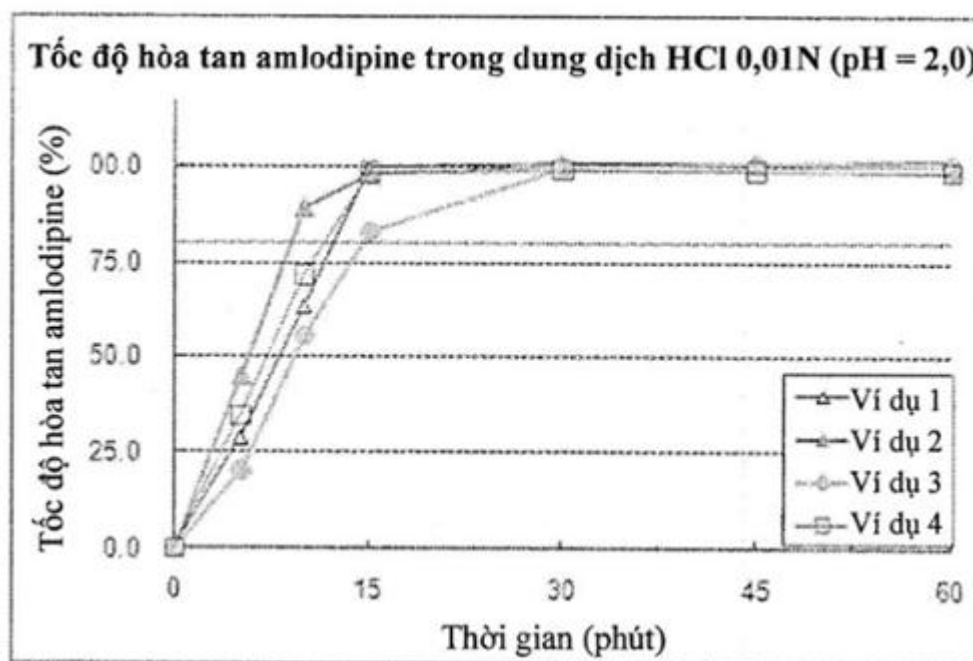
214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-958, Republic of Korea

(72) PARK, Jae Hyun (KR); KIM, Kyeong Soo (KR); YIM, Ho Taek (KR)

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

(54) DƯỢC PHẨM RẮN BAO GỒM AMLODIPINE VÀ LOSARTAN VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm rắn dùng để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tim mạch bao gồm amlodipine hoặc muối dược dụng của nó và losartan hoặc muối dược dụng của nó, có tốc độ hòa tan amlodipine và losartan cao ngay cả trong điều kiện pH thấp và độ ổn định cải thiện trong quá trình bảo quản.



### **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 rối loạn tim mạch, và phương pháp bào chế chúng.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Trong điều trị chứng tăng huyết áp, việc duy trì huyết áp trong khoảng bình thường ở mức hằng định hơn có ý nghĩa quan trọng là chỉ làm giảm huyết áp, để giảm thiểu rủi ro xảy ra 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. 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 khi 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-dihydro-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 dùng để điều trị các rối loạn tim mạch như chứng đau thắt ngực, chứng tăng huyết áp và chứng suy tim xung 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.

WO 2008/069612 bộc lộ được phẩm kết hợp chứa amlodipine và losartan và các chất bổ trợ khác. Ngoài ra, WO 2005/070463 bộc lộ được phẩm kết hợp dùng theo đường uống chứa amlodipine camsylat, simvastatin và chất ổn định. định. WO 2008/044862 bộc lộ được phẩm kết hợp để điều trị bệnh tim mạch dùng theo liệu trình, và bộc lộ được phẩm chức năng kết hợp bao gồm chất phong bế kênh canxi dihydropyridin và chất phong bế thụ thể angiotensin-2 (ARB), trong đó ARB được giải phóng nhanh chóng trong khi đó, chất phong bế kênh canxi dihydropyridin được giải phóng sau khoảng thời gian trễ.

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 phát triển thành dược phẩm kết hợp amlodipine-losartan có các đặc tính dược lý và hóa học vượt trội.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm rắn chứa amlodipine và losartan, có tốc độ hòa tan amlodipine và losartan cao ngay cả trong điều kiện pH thấp và độ ổn định cải thiện trong quá trình bảo quản.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm rắn dùng để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tim mạch bao gồm amlodipine hoặc muối dược dụng của nó và losartan hoặc muối dược dụng của nó. Dược phẩm theo sáng chế bao gồm amlodipine và losartan, tốt hơn là chúng ở dạng tách rời nhau, tốt hơn nữa là ở dạng hạt tách rời nhau. Ngoài ra, việc kiểm soát lượng losartan làm cho tốc độ hòa tan amlodipine và losartan trong dược phẩm theo sáng chế đạt mức tối ưu.

### **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 tương ứng:

Fig. 1: tốc độ hòa tan amlodipine trong dung dịch HCl 0,01N (pH = 2,0) của các viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1, và viên nén Amodipin (nhãn hiệu) (Ví dụ thử nghiệm 1);

Fig. 2: tốc độ hòa tan amlodipine trong dung dịch HCl 0,01N (pH=2,0) của viên nén

được bào chế theo các Ví dụ từ 1 đến 4 (Ví dụ thử nghiệm 2);

Fig. 3: tốc độ hòa tan amlodipine trong dịch vị nhân tạo ( $\text{pH} = 1,2$ ) cũng như trong dung dịch HCl 0,01N ( $\text{pH} = 2,0$ ) của viên nén được bào chế theo các Ví dụ 1, 3 và 7, và các Ví dụ so sánh 1 và 2 (Ví dụ thử nghiệm 3);

Fig. 4: tốc độ hòa tan amlodipine trong dung dịch HCl 0,01N ( $\text{pH} = 2,0$ ) của viên nén được bào chế theo các Ví dụ từ 4 đến 6 và Ví dụ so sánh 2 (Ví dụ thử nghiệm 4); và

Fig. 5: tốc độ hòa tan losartan trong dịch vị nhân tạo ( $\text{pH} = 1,2$ ) cũng như trong dung dịch HCl 0,01N ( $\text{pH} = 2,0$ ) của viên nén được bào chế theo các Ví dụ 1, 3 và 7, các Ví dụ so sánh 1 và 2, và viên nén Cozaar (nhãn hiệu) (Ví dụ thử nghiệm 5).

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm amlodipine và losartan có tốc độ hòa tan amlodipine và losartan cao ngay cả ở giá trị pH thấp, do đó chúng có tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị tốt hơn đối với các rối loạn tim mạch, so với các dược phẩm đơn lẻ thông thường, đồng thời giảm thiểu được các tác dụng có hại của hai thuốc này.

Amlodipine được sử dụng trong sáng chế có thể là một trong số nhiều dạng muối dược dụng. Các muối dược 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. Trong số các muối này, tốt hơn là amlodipine besylat và camsylat, và tốt hơn nữa là amlodipine camsylat. Ngoài ra, amlodipine sử dụng trong sáng chế còn có thể là amlodipine raxemat và S-amlodipine.

Losartan được sử dụng trong sáng chế có thể là một trong số nhiều dạng muối được dụng. Muối được dụng của losartan có thể được sử dụng trong sáng chế tốt hơn là losartan kali.

Trong dược phẩm theo sáng chế, amlodipine hoặc muối được dụng của nó và losartan hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng với lượng tương ứng với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:20, tốt hơn là từ 1:5 đến 1:10.

Dược phẩm theo sáng chế có thể có tác dụng phòng ngừa hoặc tác dụng điều trị cải thiện đối với 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.

Khi dược phẩm kết hợp chứa amlodipine và losartan được bào chế bằng cách phối trộn đơn giản hai thuốc này, sẽ xảy ra hiện tượng tạo gel losartan không có lợi. Losartan tan dễ dàng trong nước tinh khiết hoặc giải phóng rất tốt 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 có hiện tượng tạo gel. Trong trường hợp Cozaar (tên thương mại) là chế phẩm losartan có sẵn trên thị trường, tốc độ hòa tan của losartan nhỏ hơn 30% trong 30 phút ở giá trị pH nằm trong khoảng từ 1,2 đến 2,0. Trong dược phẩm kết hợp giữa amlodipine và losartan, amlodipine có thể bị khóa ở bên trong dược phẩm do xảy ra quá trình tạo gel losartan.

Ngoài ra, dược phẩm kết hợp được bào chế bằng cách phối trộn đơn giản amlodipine và losartan có độ ổn định rất kém trong quá trình bảo quản, chủ yếu là do xảy ra phản ứng hóa học không mong muốn giữa amlodipine, losartan với các tá dược.

Để khắc phục các vấn đề nêu trên như sự gel hóa losartan và độ ổn định thấp, được phẩm kết hợp chứa amlodipine và losartan cần được bào chế bằng cách riêng biệt vật lý amlodipine ra khỏi losartan.

Theo một phương án, để riêng biệt vật lý amlodipine ra khỏi losartan để bào chế được phẩm kết hợp, viên nén 2 lớp có thể được bào chế bằng cách bào chế các hạt riêng biệt chứa amlodipine thành viên nén, phối trộn viên nén này với hỗn hợp chứa losartan, và bào chế hỗn hợp thu được thành viên nén 2 lớp. Tuy nhiên, phương pháp này có vấn đề ở chỗ nó đòi hỏi phải có máy nén viên nén 2 lớp đặc hiệu, sai lệch về khối lượng kép thường xuyên xảy ra, và năng suất giảm sút do tốc độ tạo viên bị giảm xuống. Do đó, cần nghiên cứu phát triển được phẩm có thể được bào chế bằng máy nén viên nén thông thường và phương pháp bào chế chúng.

Cũng thuộc phạm vi của sáng chế là được phẩm kết hợp chứa amlodipine và losartan trong đó sự tiếp xúc giữa hai thuốc này được giảm đến mức tối thiểu bằng cách riêng biệt vật lý amlodipine hoặc muối được dụng của nó ra khỏi losartan hoặc muối được dụng của nó, và tạo hạt chúng một cách riêng rẽ. Do đó, sáng chế đề xuất được phẩm rắn bao gồm các hạt amlodipine và các hạt losartan tách rời nhau.

Theo một phương án của sáng chế, được phẩm kết hợp amlodipine-losartan trong đó các hạt amlodipine và các hạt losartan tách rời nhau có thể được bào chế bằng phương pháp bao gồm các bước (1) lần lượt tạo hạt amlodipine hoặc muối được dụng của nó và losartan hoặc muối được dụng của nó, để thu được các hạt riêng biệt tương ứng; và (2) phối trộn các hạt này với nhau. Được phẩm kết hợp theo sáng chế được bào chế bằng phương pháp nêu trên bị giảm độ ổn định do việc phối trộn hạt

amlodipine với hạt losartan có thể giảm đến mức tối thiểu diện tích tiếp xúc giữa hai thuốc này vì diện tích bề mặt riêng của từng hạt được giảm xuống và bao quanh các thuốc này còn có các tá dược được dùng. Dược phẩm kết hợp ở các Ví dụ từ 1 đến 7 được bào chế bằng phương pháp này có tốc độ hòa tan amlodipine tăng lên (xem Fig.1), và cũng có độ ổn định amlodipine cao (xem Bảng 2), khi so với dược phẩm kết hợp theo Ví dụ so sánh 1, là viên nén thu được bằng cách phối trộn đơn giản amlodipine với losartan.

Dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm chất mang hoặc các tá dược được dùng trong mỗi hạt amlodipine và hạt losartan. Chất mang hoặc các tá dược được dùng có thể bao gồm xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol, natri xitrat, canxi phosphat, glyxin, tinh bột, chất phân rã (ví dụ, tinh bột natri glycolat, natri croscarmeloza, vật liệu composit silicat và crosspovidon) và chất kết dính tạo hạt (ví dụ, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), hydroxypropylxenluloza (HPC), sucroza, gelatin và gôm acaxia). Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm các chất bôi trơn như magie stearat, axit stearic, glyxeryl behenat và bột talc.

Tuy nhiên, dược phẩm rắn bao gồm các các hạt amlodipine và các hạt losartan tách rời nhau vẫn có nhược điểm là losartan không được giải phóng hoàn toàn trong điều kiện pH thấp do quá trình tạo gel của nó. Nhận thấy rằng nhược điểm này làm xuất hiện nhiều tác dụng không mong muốn đối với sinh khả dụng của dược phẩm vì khi được dùng qua đường uống thì dược phẩm này sẽ tiếp xúc trước tiên với dịch vị có tính axit ở giá trị pH thấp. Do đó, nếu coi giá trị pH trong dạ dày của người lớn khỏe mạnh nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,5 và  $C_{\max}$  của losartan giảm xuống khoảng 10%

sau khi hấp thu thực phẩm, thì cần phát triển được phẩm có tốc độ hòa tan losartan cao hơn trong toàn khoảng giá trị pH thông thường ở dạ dày, tức là giá trị pH nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,5.

Các tác giả sáng chế nhận thấy rằng tốc độ hòa tan của amlodipine và losartan phụ thuộc nhiều vào lượng losartan được dùng, đặc biệt là ở giá trị pH thấp. Vì vậy, cũng trong phạm vi của sáng chế, sáng chế đề xuất được phẩm rắn chứa lượng losartan đặc trưng có tốc độ hòa tan amlodipine và losartan tối ưu.

Dược phẩm theo sáng chế bao gồm amlodipine và losartan có tốc độ hòa tan amlodipine và losartan cao ở giá trị pH nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0, là giá trị pH trong dạ dày của người lớn khỏe mạnh, chứa losartan với lượng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3% đến 25% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5% đến 22,3% khối lượng tính trên tổng khối lượng dược phẩm. Khi lượng losartan bằng 25% khối lượng hoặc nhỏ hơn, thì tốc độ hòa tan ở giá trị pH thấp của cả amlodipine và losartan sẽ được tăng lên. Đặc biệt, amlodipine trong dược phẩm kết hợp chứa losartan với lượng bằng 25% khối lượng hoặc nhỏ hơn được giải phóng tốt ngay cả trong điều kiện giá trị pH thấp và, cụ thể là, dược phẩm này có thể đáp ứng tiêu chuẩn hòa tan của amlodipine, tức là 80% hoặc lớn hơn trong 30 phút ở giá trị pH 1,0~2,0 (xem các Fig. từ 2 đến 4). Ngoài ra, dược phẩm kết hợp chứa losartan với lượng bằng 25% khối lượng hoặc nhỏ hơn có tốc độ hòa tan losartan cao hơn đáng kể trong điều kiện giá trị pH thấp so với viên nén Cozaar (tên thương mại) là dược phẩm chứa losartan đơn lẻ thông thường (xem Fig. 5). Do đó, dự định rằng dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể có sinh khả dụng của amlodipine và losartan tương đối cao. Trong khi đó, khi

lượng losartan nhỏ hơn 3% khối lượng, thì kích thước tổng thể của dược phẩm là quá lớn, sẽ làm giảm sự tuân thủ dùng thuốc của người bệnh.

Theo phương án khác của sáng chế, cũng trong phạm vi của sáng chế, sáng chế đề xuất dược phẩm rắn bao gồm các các hạt amlodipine và các hạt losartan tách rời nhau, và chứa losartan với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 25% khối lượng tính trên tổng khối lượng dược phẩm.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất dược phẩm rắn bao gồm dạng hạt của losartan có tỷ lệ phần trăm hạt mịn đi qua rây 75 $\mu$ m là nhỏ hơn 50%, tốt hơn là nhỏ hơn 25%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10%.

Về mặt này, các tác giả sáng chế nhận thấy rằng, ngoài tổng lượng losartan được dùng, tốc độ hòa tan của amlodipine và losartan phụ thuộc đáng kể vào kích thước của hạt losartan, nhất là ở giá trị pH thấp. Đặc biệt hơn, các tác giả sáng chế cũng nhận thấy rằng việc giảm tỷ lệ riêng phần hạt mịn trong các hạt losartan sẽ cải thiện được tốc độ hòa tan của amlodipine và losartan.

Vì vậy, theo phương án khác nữa của sáng chế, cũng trong phạm vi của sáng chế, sáng chế đề xuất dược phẩm rắn bao gồm các các hạt amlodipine và các hạt losartan tách rời nhau, trong đó, trong phần hạt losartan, tỷ lệ phần trăm của hạt mịn đi qua rây 75 $\mu$ m là nhỏ hơn 50%.

Dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm chất làm ổn định như chất chống oxy hóa có tác dụng tăng cường độ ổn định của amlodipine nhằm ngăn ngừa phản ứng không mong muốn giữa dược phẩm với các tá dược dược dụng khác trong quá trình phối trộn, và chống lại sự biến dạng amlodipine do ánh sáng hoặc độ ẩm theo

thời gian. Các ví dụ điển hình về chất chống oxy hóa được sử dụng trong sáng chế bao gồm hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), hydroxyanisol được butyl hóa (BHA), axit ascorbic, axit ascorbyl palmitic, etylen diamin tetraxit axetic (EDTA), natri pyrosulfua và hỗn hợp của chúng. Trong số các chất chống oxy hóa nêu trên, tốt nhất là hydroxytoluen được butyl hóa.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, cũng trong phạm vi của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm rắn bao gồm dạng các hạt amlodipine và losartan tách rời nhau, bao gồm các bước:

- a) tạo hạt và làm khô hỗn hợp chứa losartan hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng để thu được hạt losartan;
- b) tạo hạt và làm khô hỗn hợp chứa amlodipine hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng để thu được hạt amlodipine; và
- c) phối trộn hạt losartan thu được ở bước a) với hạt amlodipine thu được ở bước b).

Trong quá trình tạo hạt ở bước a) hoặc b), kỹ thuật tạo hạt ướt hoặc kỹ thuật tạo hạt khô thông thường có thể được sử dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng ở dạng viên nén, viên nang hoặc đa hạt dùng theo nhiều đường uống khác nhau bao gồm miệng, mồm và dưới lưỡi. Tuy nhiên, cần hiểu rằng đường dùng được phẩm theo sáng chế cần được xác định bởi bác sĩ điều trị dựa trên các triệu chứng và các yêu cầu của người bệnh.

Tốt hơn là dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành dạng viên nén. Tốt hơn là, viên nén được làm từ chế phẩm theo sáng chế này có thể có lớp bao ngoài,

và lớp bao này có thể bao gồm các hợp chất cao phân tử thông thường bất kỳ có khả năng tạo màng bao. Lượng màng bao cần được giảm thiểu để dùng dễ dàng và đạt hiệu quả trong quá trình sản xuất, và nó có thể nằm trong khoảng từ khoảng từ 1% đến 10% khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3% đến 5% khối lượng, tính trên tổng khối lượng được phẩm. Quá trình bao này có thể được tiến hành theo một trong số các phương pháp bao viên nén thông thường bất kỳ. Viên nén chứa hoạt chất nêu trên, được bào chế bằng phương pháp nêu trên là rất ổn định trong điều kiện bảo quản thông thường, và bền với ánh sáng và độ ẩm.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các Ví dụ dưới đây được dự định để minh họa tiếp sáng chế chứ không nhằm hạn chế phạm vi của sáng chế.

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

##### **- Thành phần phần hạt losartan:**

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| losartan kali         | 50,0 mg  |
| xenluloza vi tinh thể | 175,0 mg |
| crosspovidon          | 12,0 mg  |

##### **- Thành phần phần hạt amlodipine:**

|                              |                           |
|------------------------------|---------------------------|
| amlodipine camsylat          | 7,84 mg (amlodipine 5 mg) |
| hydroxytoluen được butyl hóa | 0,1 mg                    |
| xenluloza vi tinh thể        | 90,0 mg                   |
| manitol                      | 40,0 mg                   |

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| tinh bột natri glycolat | 17,0 mg   |
| polyvinylpyrrolidon     | 5,0 mg    |
| nước tinh khiết         | (65,0 mg) |

- Chất bôi trơn:

|               |        |
|---------------|--------|
| magie stearat | 3,0 mg |
|---------------|--------|

- Phần bao:

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| hypromeloza             | 8,0 mg     |
| hydroxypropyl xenluloza | 2,0 mg     |
| titan dioxit            | 2,0 mg     |
| bột talc                | 0,1 mg     |
| etanol                  | (200,0 mg) |
| nước tinh khiết         | (50,0 mg)  |

Các thành phần của phần hạt losartan được tạo hạt khô bằng cách sử dụng máy ép lặn để bào chế phần hạt losartan có các hạt mịn qua được rây 75 $\mu$ m với lượng bằng 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn. Thành phần của phần hạt amlodipine được tạo hạt ẩm bằng cách sử dụng 65,0mg/viên nén trộn với nước tinh khiết, qua được rây, và được làm khô để bào chế phần hạt amlodipine với có thành phần với lượng đã nêu trên. Phần hạt amlodipine được trộn với phần hạt losartan bằng cách sử dụng thiết bị khuấy trong 30 phút. Sau đó, chất bôi trơn magie stearat được bổ sung vào hỗn hợp này với

lượng tương ứng, và được trộn trong 5 phút. Hỗn hợp thu được được bào chế thành viên nén và viên nén tạo thành được bao bằng cách sử dụng hỗn hợp bao với lượng các thành phần đã nêu trên để thu được viên nén kết hợp. Viên nén kết hợp chứa 5 mg amlodipine và 50 mg losartan, trong đó lượng losartan tương ứng với khoảng 12,5% khối lượng viên nén không tính phần bao.

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

- Thành phần phần hạt losartan:

|                        |          |
|------------------------|----------|
| losartan kali          | 50,0 mg  |
| canxi dihydro phosphat | 175,0 mg |
| crosspovidon           | 12,0 mg  |

- Thành phần phần hạt amlodipine:

|                              |                           |
|------------------------------|---------------------------|
| amlodipine camsylat          | 7,84 mg (amlodipine 5 mg) |
| hydroxytoluen được butyl hóa | 0,1 mg                    |
| canxi dihydro phosphat       | 90,0 mg                   |
| manitol                      | 40,0 mg                   |
| tinh bột natri glycolat      | 17,0 mg                   |
| polyvinylpyrrolidon          | 5,0 mg                    |
| nước tinh khiết              | (65,0 mg)                 |

- Chất bôi trơn:

|               |        |
|---------------|--------|
| magie stearat | 3,0 mg |
|---------------|--------|

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách lặp lại quy trình như đã nêu ở Ví dụ 1 chỉ khác là sử dụng canxi dihydro phosphat thay vì xenluloza vi tinh thể trong mỗi phần hạt losartan và amlodipine. Viên nén kết hợp chứa 5 mg amlodipine và 50 mg losartan, trong đó lượng losartan tương ứng với khoảng 12,5% khối lượng viên nén không tính phần bao.

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

- Thành phần phần hạt losartan:

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| losartan kali         | 50,0 mg  |
| xenluloza vi tinh thể | 175,0 mg |
| crosspovidon          | 12,0 mg  |

- Thành phần phần hạt amlodipine:

|                              |                             |
|------------------------------|-----------------------------|
| amlodipine camsylat          | 15,68 mg (amlodipine 10 mg) |
| hydroxytoluen được butyl hóa | 0,2 mg                      |
| xenluloza vi tinh thể        | 90,0 mg                     |
| manitol                      | 40,0 mg                     |
| tinh bột natri glycolat      | 17,0 mg                     |
| polyvinylpyrrolidon          | 5,0 mg                      |
| nước tinh khiết              | (65,0 mg)                   |

- Chất bôi trơn:

|               |        |
|---------------|--------|
| magie stearat | 3,0 mg |
|---------------|--------|

- Phần bao:

|             |        |
|-------------|--------|
| hypromeloza | 8,0 mg |
|-------------|--------|

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| hydroxypropyl xenluloza | 2,0 mg |
|-------------------------|--------|

|              |        |
|--------------|--------|
| titan dioxit | 2,0 mg |
|--------------|--------|

|          |        |
|----------|--------|
| bột talc | 0,1 mg |
|----------|--------|

|        |            |
|--------|------------|
| etanol | (200,0 mg) |
|--------|------------|

|                 |           |
|-----------------|-----------|
| nước tinh khiết | (50,0 mg) |
|-----------------|-----------|

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách lặp lại quy trình như đã nêu ở Ví dụ 1 chỉ khác là sử dụng gấp đôi lượng amlodipine và hydroxytoluen được butyl hóa. Viên nén kết hợp này chứa 10 mg amlodipine và 50 mg losartan, trong đó lượng losartan tương ứng với khoảng 12,3% khối lượng viên nén không tính phần bao.

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

- Thành phần phần hạt losartan:

|               |          |
|---------------|----------|
| losartan kali | 100,0 mg |
|---------------|----------|

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| xenluloza vi tinh thể | 350,0 mg |
|-----------------------|----------|

|              |         |
|--------------|---------|
| crosspovidon | 24,0 mg |
|--------------|---------|

- Thành phần phần hạt amlodipine:

|                     |                             |
|---------------------|-----------------------------|
| amlodipine camsylat | 15,68 mg (amlodipine 10 mg) |
|---------------------|-----------------------------|

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| hydroxytoluen được butyl hóa | 0,2 mg    |
| xenluloza vi tinh thể        | 90,0 mg   |
| manitol                      | 40,0 mg   |
| tinh bột natri glycolat      | 17,0 mg   |
| polyvinylpyrrolidon          | 5,0 mg    |
| nước tinh khiết              | (65,0 mg) |

- Chất bôi trơn:

|               |        |
|---------------|--------|
| magie stearat | 5,0 mg |
|---------------|--------|

- Phần bao:

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| hypromeloza             | 8,0 mg     |
| hydroxypropyl xenluloza | 2,0 mg     |
| titan dioxit            | 2,0 mg     |
| bột talc                | 0,1 mg     |
| etanol                  | (200,0 mg) |
| nước tinh khiết         | (50,0 mg)  |

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách lặp lại quy trình như đã nêu ở Ví dụ 3 chỉ khác là sử dụng hai lần lượng của từng thành phần của phần hạt losartan và 5 mg magie stearat. Viên nén kết hợp này chứa 10 mg amlodipine và 100 mg losartan, trong đó lượng losartan tương ứng với khoảng 15,5% khối lượng viên nén không tính phần bao.

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

## - Thành phần phần hạt losartan:

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| losartan kali         | 50,0 mg |
| xenluloza vi tinh thể | 25,0 mg |
| crosspovidon          | 12,0 mg |

## - Thành phần phần hạt amlodipine:

|                              |                           |
|------------------------------|---------------------------|
| amlodipine camsylat          | 7,84 mg (amlodipine 5 mg) |
| hydroxytoluen được butyl hóa | 0,1 mg                    |
| xenluloza vi tinh thể        | 90,0 mg                   |
| manitol                      | 40,0 mg                   |
| tinh bột natri glycolat      | 17,0 mg                   |
| polyvinylpyrrolidon          | 5,0 mg                    |
| nước tinh khiết              | (65,0 mg)                 |

## - Chất bôi trơn:

|               |        |
|---------------|--------|
| magie stearat | 3,0 mg |
|---------------|--------|

## - Phần bao:

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| hypromeloza             | 8,0 mg |
| hydroxypropyl xenluloza | 2,0 mg |
| titan đioxit            | 2,0 mg |

|                 |            |
|-----------------|------------|
| bột talc        | 0,1 mg     |
| etanol          | (200,0 mg) |
| nước tinh khiết | (50,0 mg)  |

Viên nén kết hợp, bao gồm losartan với hàm lượng bằng khoảng 20% khối lượng viên nén không tính phần bao, được bào chế bằng cách lặp lại quy trình như đã nêu ở Ví dụ 1 chỉ khác là sử dụng thành phần với lượng cụ thể như được nêu trên.

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

- Thành phần phần hạt losartan:

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| losartan kali         | 50,0 mg  |
| xenluloza vi tinh thể | 350,0 mg |
| crosspovidon          | 24,0 mg  |

- Thành phần phần hạt amlodipine:

|                              |                           |
|------------------------------|---------------------------|
| amlodipine camsylat          | 7,84 mg (amlodipine 5 mg) |
| hydroxytoluen được butyl hóa | 0,1 mg                    |
| xenluloza vi tinh thể        | 90,0 mg                   |
| manitol                      | 40,0 mg                   |
| tinh bột natri glycolat      | 17,0 mg                   |
| polyvinylpyrrolidon          | 5,0 mg                    |
| nước tinh khiết              | (65,0 mg)                 |

## - Chất bôi trơn:

|               |        |
|---------------|--------|
| magie stearat | 5,0 mg |
|---------------|--------|

## - Thành phần bao -

|             |        |
|-------------|--------|
| hypromeloza | 8,0 mg |
|-------------|--------|

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| hydroxypropyl xenluloza | 2,0 mg |
|-------------------------|--------|

|              |        |
|--------------|--------|
| titan dioxit | 2,0 mg |
|--------------|--------|

|          |        |
|----------|--------|
| bột talc | 0,1 mg |
|----------|--------|

|        |            |
|--------|------------|
| etanol | (200,0 mg) |
|--------|------------|

|                 |           |
|-----------------|-----------|
| nước tinh khiết | (50,0 mg) |
|-----------------|-----------|

Viên nén kết hợp, bao gồm losartan với hàm lượng bằng khoảng 8,5% khối lượng viên nén không tính phần bao, được bào chế bằng cách lặp lại quy trình như đã nêu ở Ví dụ 1 chỉ khác là sử dụng thành phần với lượng cụ thể như được nêu trên.

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

## - Thành phần phần hạt losartan:

|               |         |
|---------------|---------|
| losartan kali | 50,0 mg |
|---------------|---------|

|              |         |
|--------------|---------|
| crosspovidon | 12,0 mg |
|--------------|---------|

## - Thành phần phần hạt amlodipine:

|                     |                           |
|---------------------|---------------------------|
| amlodipine camsylat | 7,84 mg (amlodipine 5 mg) |
|---------------------|---------------------------|

|                              |        |
|------------------------------|--------|
| hydroxytoluen được butyl hóa | 0,1 mg |
|------------------------------|--------|

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| xenluloza vi tinh thể   | 90,0 mg   |
| manitol                 | 40,0 mg   |
| tinh bột natri glycolat | 17,0 mg   |
| polyvinylpyrrolidon     | 5,0 mg    |
| nước tinh khiết         | (65,0 mg) |

- Chất bôi trơn:

|               |        |
|---------------|--------|
| magie stearat | 3,0 mg |
|---------------|--------|

- Phần bao:

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| hypromeloza             | 8,0 mg     |
| hydroxypropyl xenluloza | 2,0 mg     |
| titan dioxit            | 2,0 mg     |
| bột talc                | 0,1 mg     |
| etanol                  | (200,0 mg) |
| nước tinh khiết         | (50,0 mg)  |

Viên nén kết hợp, bao gồm losartan với hàm lượng bằng khoảng 22,2% khối lượng viên nén không tính phần bao, được bào chế bằng cách lặp lại quy trình như đã nêu ở Ví dụ 1 chỉ khác là sử dụng thành phần với lượng cụ thể như được nêu trên.

Ví dụ so sánh 1: Bào chế viên nén nén trực tiếp bao gồm hỗn hợp đơn giản chứa amlodipine và losartan

## - Thành phần phối trộn -

|                         |                           |
|-------------------------|---------------------------|
| amlodipine camsylat     | 7,84 mg (amlodipine 5 mg) |
| losartan kali           | 50,0 mg                   |
| xenluloza vi tinh thể   | 150,0 mg                  |
| canxi dihydro phosphat  | 60,0 mg                   |
| tinh bột natri glycolat | 24,0 mg                   |
| polyvinylpyrrolidon     | 3,0 mg                    |

## - Chất bôi trơn:

|               |        |
|---------------|--------|
| magie stearat | 2,0 mg |
|---------------|--------|

Tất cả các thành phần này được trộn cùng với nhau với lượng tương ứng, và hỗn hợp thu được được bào chế thành viên nén trực tiếp. Viên nén trực tiếp này chứa 5 mg amlodipine và 50 mg losartan, trong đó lượng losartan tương ứng bằng khoảng 16,8% khối lượng viên nén.

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

## Thành phần phần hạt losartan:

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| losartan kali         | 100,0 mg |
| xenluloza vi tinh thể | 38,0 mg  |
| crosspovidon          | 12,0 mg  |

## Thành phần phần hạt amlodipine:

|                     |                           |
|---------------------|---------------------------|
| Amlodipine camsylat | 7,84 mg (amlodipine 5 mg) |
|---------------------|---------------------------|

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| hydroxytoluen được butyl hóa | 0,1 mg    |
| xenluloza vi tinh thể        | 90,0 mg   |
| manitol                      | 40,0 mg   |
| tinh bột natri glycolat      | 17,0 mg   |
| polyvinylpyrrolidon          | 5,0 mg    |
| nước tinh khiết              | (65,0 mg) |

- Chất bôi trơn:

|               |        |
|---------------|--------|
| magie stearat | 3,0 mg |
|---------------|--------|

- Thành phần bao -

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| hypromeloza             | 8,0 mg     |
| hydroxypropyl xenluloza | 2,0 mg     |
| titan dioxit            | 2,0 mg     |
| bột talc                | 0,1 mg     |
| etanol                  | (200,0 mg) |
| nước tinh khiết         | (50,0 mg)  |

Viên nén kết hợp, bao gồm losartan với hàm lượng bằng khoảng 32,0% khối lượng viên nén không tính phần bao, được bào chế bằng cách lặp lại quy trình như đã nêu ở Ví dụ 1 chỉ khác là sử dụng thành phần với lượng cụ thể như được nêu trên.

Các đặc tính của dược phẩm theo các Ví dụ từ 1 đến 7 và Ví dụ so sánh 1 và 2 được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

|         | Khối lượng<br>dược phẩm<br>(mg) | Lượng<br>losartan<br>(mg) | Tỷ lệ % khối<br>lượng losartan<br>(%) | Loại dược phẩm                                                                 |
|---------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Ví dụ 1 | 400                             | 50                        | 12,5                                  | Viên nén bao gồm hạt riêng biệt chứa losartan và amlodipine (có lớp bao)       |
| Ví dụ 2 | 400                             | 50                        | 12,5                                  | Viên nén bao gồm hạt riêng biệt chứa losartan và amlodipine (không có lớp bao) |
| Ví dụ 3 | 408                             | 50                        | 12,3                                  | Viên nén bao gồm hạt riêng biệt chứa losartan và amlodipine (có lớp bao)       |
| Ví dụ 4 | 647                             | 100                       | 15,5                                  | Viên nén bao gồm hạt riêng biệt chứa losartan và amlodipine (có lớp bao)       |
| Ví dụ 5 | 250                             | 50                        | 20,0                                  | Viên nén bao gồm hạt riêng biệt chứa losartan và amlodipine (có lớp bao)       |
| Ví dụ 6 | 589                             | 50                        | 8,5                                   | Viên nén bao gồm hạt riêng biệt chứa losartan và amlodipine (có lớp bao)       |

|                 |     |     |      |                                                                          |
|-----------------|-----|-----|------|--------------------------------------------------------------------------|
| Ví dụ 7         | 225 | 50  | 22,2 | Viên nén bao gồm hạt riêng biệt chứa losartan và amlodipine (có lớp bao) |
| Ví dụ so sánh 1 | 297 | 50  | 16,8 | Viên nén bao gồm hỗn hợp chứa losartan và amlodipine (không có lớp bao)  |
| Ví dụ so sánh 2 | 313 | 100 | 32,0 | Viên nén bao gồm hạt riêng biệt chứa losartan và amlodipine (có lớp bao) |

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm hòa tan amlodipine

Viên nén kết hợp chứa 5 mg amlodipine và 50 mg losartan thu được theo Ví dụ 1, viên nén nén trực tiếp bao gồm hỗn hợp chứa losartan và amlodipine thu được ở Ví dụ so sánh 1, và Amodipin (tên thương mại) là chế phẩm amlodipine camsylat, được tiến hành thử nghiệm hòa tan thuốc trong các điều kiện dưới đây.

- Điều kiện thử nghiệm:

Dịch lỏng: 500ml HCl 0,01N (pH = 2,0)

Hệ thống thử nghiệm hòa tan: phương pháp hòa tan kiểu mái chèo USP, 75 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  $\mu\text{m}$

Pha động: hỗn hợp chứa metonol 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  $\mu\text{l}$

- Tiêu chuẩn về tốc độ hòa tan -

lớn hơn 80% trong 30 phút

- Kết quả -

Như được thể hiện ở Fig. 1, viên nén kết hợp được bào chế bằng cách sử dụng hạt riêng biệt chứa amlodipine và losartan theo Ví dụ 1 có tốc độ hòa tan amlodipine cao hơn hai hoặc nhiều lần so với viên nén nén trực tiếp thu được ở Ví dụ so sánh 1. Ngoài ra, tốc độ hòa tan của viên nén được bào chế ở Ví dụ so sánh 1 không thỏa mãn tiêu chuẩn như yêu cầu, trong khi đó viên nén ở Ví dụ 1 đáp ứng được tiêu chuẩn này. Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm hòa tan amlodipine của các dược phẩm thu được theo các Ví dụ từ 1 đến 4

Viên nén kết hợp ở các Ví dụ từ 1 đến 4 được tiến hành thử nghiệm hòa tan thuốc trong điều kiện thử nghiệm và phân tích tương tự như ở Ví dụ thử nghiệm 1.

- Kết quả:

Như có thể thấy ở Fig. 3, viên nén kết hợp thu được ở các Ví dụ từ 2 đến 4 có tốc độ hòa tan amlodipine nhanh và ổn định, tương tự như đối với viên nén ở Ví dụ 1 trong dung dịch HCl 0,01N (pH = 2,0). Từ kết quả này có thể khẳng định rằng viên nén kết hợp có tốc độ hòa tan amlodipine nhanh và ổn định không phụ thuộc vào loại tá dược, và lượng amlodipine hoặc phần hạt losartan, nếu tỷ lệ % khối lượng của losartan trong viên nén kết hợp không vượt quá mức nồng độ thích hợp.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm hòa tan amlodipine của các dược phẩm thu được theo các Ví dụ 1, 3 và 7, và Ví dụ so sánh 1 và 2

Viên nén được bào chế ở các Ví dụ 1, 3 và 7, và Ví dụ so sánh 1 và 2 được tiến hành thử nghiệm hòa tan thuốc trong điều kiện thử nghiệm và điều kiện phân tích tương tự như ở Ví dụ thử nghiệm 1.

- 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

- 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 thuốc đối với dược phẩm dùng theo đường uống, và dịch lỏng được sử dụng (dịch vị

nhân tạo (pH = 1,2) hoặc HCl 0,01N (pH = 2,0)) có giá trị pH tương tự như trong dạ dày ruột.

Như được thể hiện ở Fig. 3, viên nén kết hợp thu được ở các Ví dụ 1, 3 và 7 có tốc độ hòa tan amlodipine còn cao hơn so với viên nén thu được ở các Ví dụ so sánh 1 và 2. Kết quả này cho thấy rằng đối với các dược phẩm chứa các hạt losartan và amlodipine riêng biệt và bao gồm losartan với lượng bằng 25% khối lượng hoặc nhỏ hơn, đề ra tốc độ hòa tan trong 30 phút bằng 80% hoặc lớn hơn ở giá trị pH thấp (pH = 1,2 và pH = 2), đã đáp ứng tiêu chuẩn đề ra.

Ví dụ thử nghiệm 4: Thử nghiệm hòa tan amlodipine của dược phẩm ở các Ví dụ từ 4 đến 6 và Ví dụ so sánh 2

Viên nén kết hợp thu được ở các Ví dụ từ 4 đến 6 và Ví dụ so sánh 2 được tiến hành thử nghiệm hòa tan thuốc trong điều kiện thử nghiệm và điều kiện phân tích tương tự nêu ở Ví dụ thử nghiệm 1.

- Kết quả:

Như được thể hiện ở Fig 4, tốc độ hòa tan trong 30 phút của viên nén kết hợp thu được ở các Ví dụ từ 4 đến 6 bằng 80% hoặc lớn hơn, là giống như kết quả thu được ở Ví dụ thử nghiệm 3.

Ví dụ thử nghiệm 5: Thử nghiệm hòa tan losartan của dược phẩm ở các Ví dụ 1, 3 và 7, và các Ví dụ so sánh 1 và 2

Viên nén thu được ở các Ví dụ 1, 3 và 7, các Ví dụ so sánh 1 và 2, và Cozaar (tên thương mại) được tiến hành thử nghiệm hòa tan thuốc trong các điều kiện dưới đây.

- 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 5µm 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  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 Fig. 5, viên nén kết hợp thu được ở các Ví dụ 1, 3 và 7 thậm chí có tốc độ hòa tan losartan cao hơn so với viên nén thu được ở các Ví dụ so sánh 1 và 2, và Cozaar (tên thương mại) là dược phẩm đơn lẻ chứa losartan.

Ví dụ thử nghiệm 6: Thử nghiệm độ ổn định của amlodipine

Thử nghiệm độ ổn định được thực hiện đối với viên nén kết hợp thu được ở Ví dụ 1, được bào chế bằng cách sử dụng hạt riêng biệt chứa amlodipine và losartan riêng biệt, và viên nén nén trực tiếp thu được ở Ví dụ so sánh 1 trong các điều kiện dưới đây.

Điều kiện ủ: chai HDPE ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%

Thời gian ủ: 0, 1, 2, 4 và 6 tháng

Đối tượng thử nghiệm: amlodipine

Điều kiện phân tích: Điều kiện phân tích nêu ở Ví dụ 1

Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

| Dược phẩm       | 0      | 1 tháng | 2 tháng | 4 tháng | 6 tháng |
|-----------------|--------|---------|---------|---------|---------|
| Ví dụ 1         | 100,0% | 99,9%   | 99,6%   | 99,8%   | 99,5%   |
| Ví dụ so sánh 1 | 100,2% | 97,8%   | 94,9%   | 90,3%   | 85,7%   |

Như được thể hiện trong Bảng 2, viên nén kết hợp thu được theo Ví dụ 1 có độ ổn định amlodipine cao hơn so với viên nén nén trực tiếp thu được theo Ví dụ so sánh 1.

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 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 rối loạn tim mạch, bao gồm amlodipine hoặc muối dược dụng của nó và losartan hoặc muối dược dụng của nó, trong đó amlodipine hoặc muối dược dụng của nó và losartan hoặc muối dược dụng của nó đều ở dạng hạt tách rời nhau, và dược phẩm này bao gồm losartan hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 22,3% khối lượng tính trên tổng khối lượng dược phẩm;

trong đó, dược phẩm này chứa dạng hạt của losartan có tỷ lệ phần trăm hạt mịn đi qua rây 75 $\mu$ m là nhỏ hơn 50%;

trong đó, tốc độ hòa tan của amlodipine trong chế phẩm bằng 80% hoặc cao hơn trong 30 phút ở giá trị pH nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0; và

trong đó, tốc độ hòa tan của losartan trong chế phẩm bằng 80% hoặc cao hơn trong 30 phút ở giá trị pH nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0.

2. Dược phẩm theo điểm 1, bao gồm dạng hạt của losartan có tỷ lệ phần trăm hạt mịn đi qua rây 75 $\mu$ m là nhỏ hơn 25%.

3. Dược phẩm theo điểm 2, bao gồm dạng hạt của losartan có tỷ lệ phần trăm hạt mịn đi qua rây 75 $\mu$ m là nhỏ hơn 10%.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó muối dược dụng của amlodipine là amlodipine camsylat.

5. Phương pháp bào chế dược phẩm theo điểm 1, bao gồm các hạt amlodipine và các hạt losartan tách rời nhau, bao gồm các bước:

a) tạo hạt và làm khô hỗn hợp chứa losartan hoặc muối dược dụng của nó và tá dược dược dụng để thu được hạt losartan;

b) tạo hạt và làm khô hỗn hợp chứa amlodipine hoặc muối dược dụng của nó và tá dược dược dụng để thu được hạt amlodipine; và

c) phối trộn hạt losartan thu được ở bước a) với hạt amlodipine thu được ở bước b) để thu được chế phẩm

trong đó, dược phẩm rắn này chứa losartan hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 22,3% khối lượng tính trên tổng khối lượng dược phẩm;

trong đó, dược phẩm này chứa dạng hạt của losartan có tỷ lệ phần trăm hạt mịn đi qua rây 75 $\mu$ m là nhỏ hơn 50%;

trong đó, tốc độ hòa tan của amlodipine trong chế phẩm bằng 80% hoặc cao hơn trong 30 phút ở giá trị pH nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0; và

trong đó, tốc độ hòa tan của losartan trong chế phẩm bằng 80% hoặc cao hơn trong 30 phút ở giá trị pH nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0.

FIG. 1

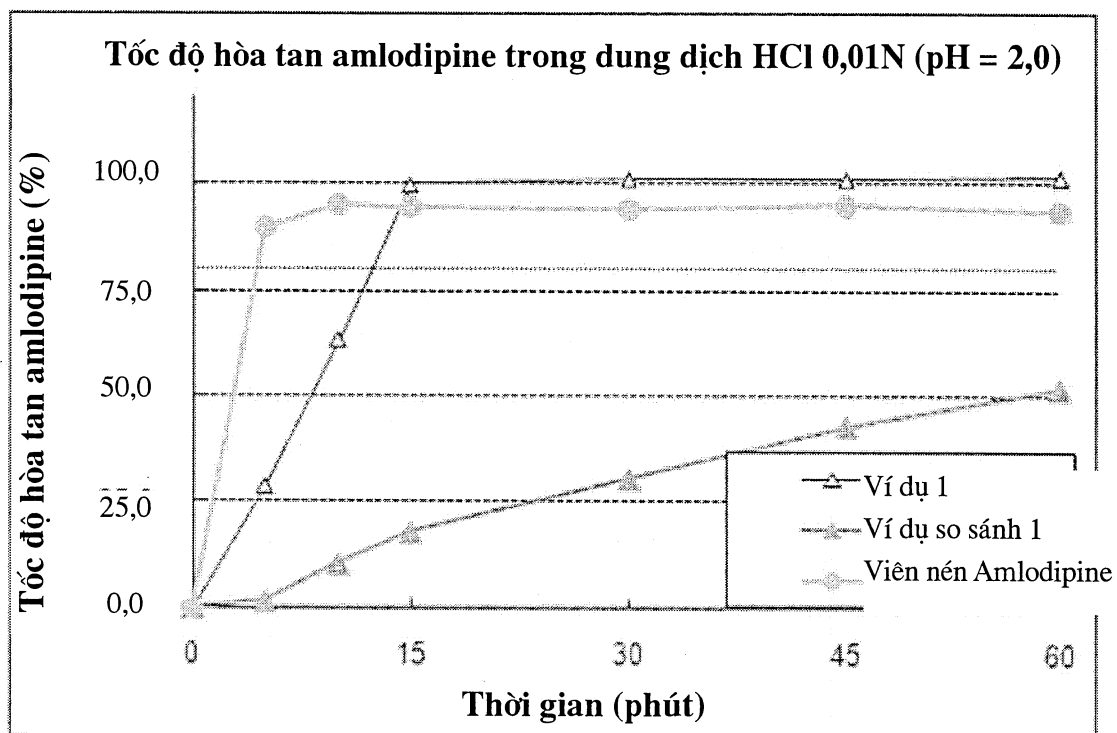


FIG. 2

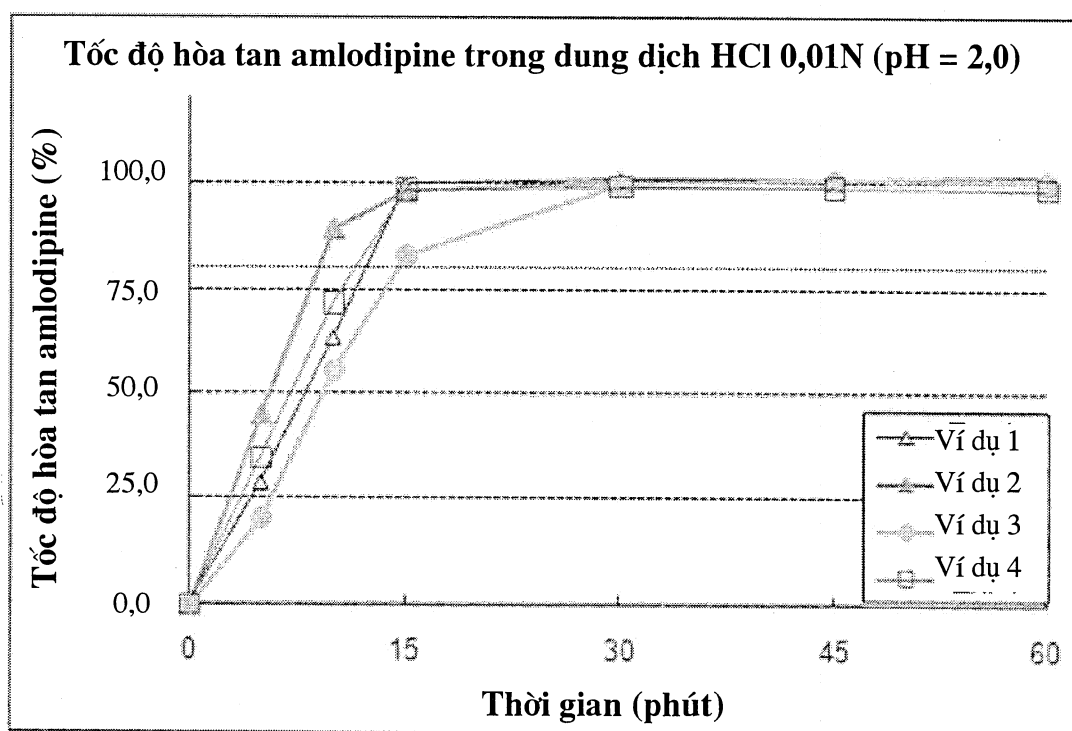


FIG. 3

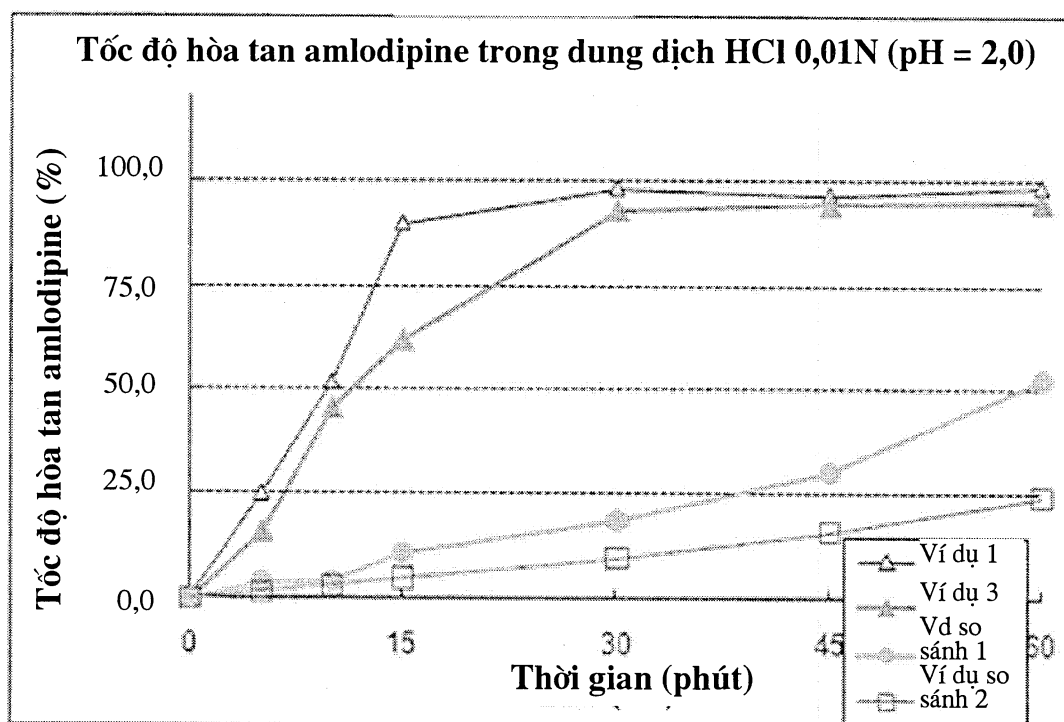
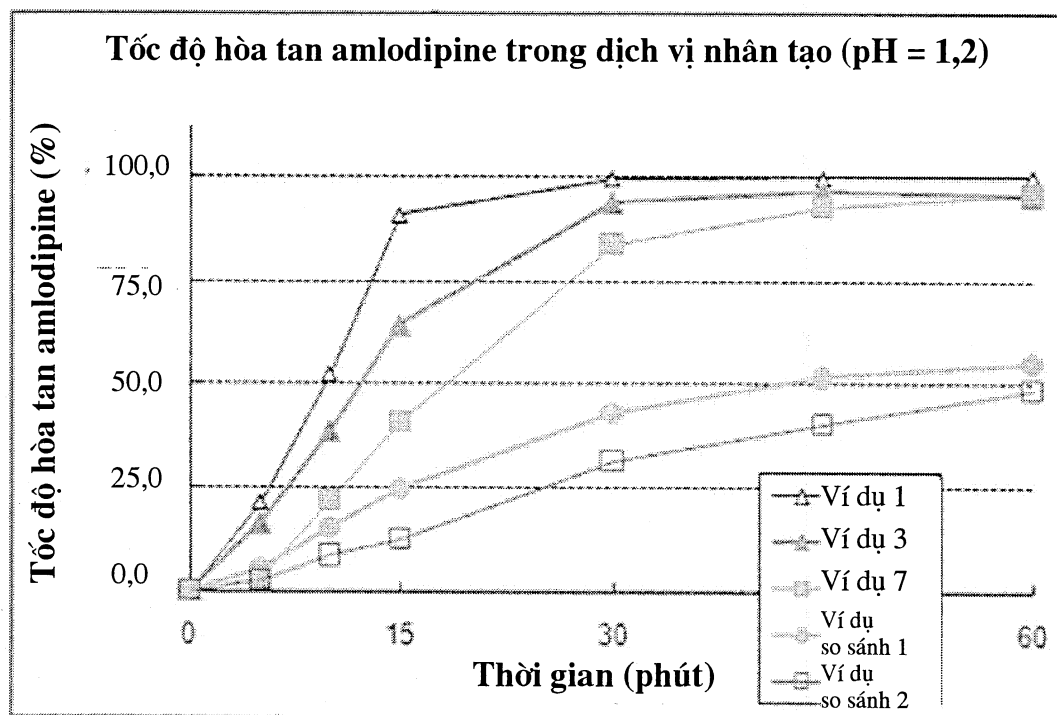


FIG. 4

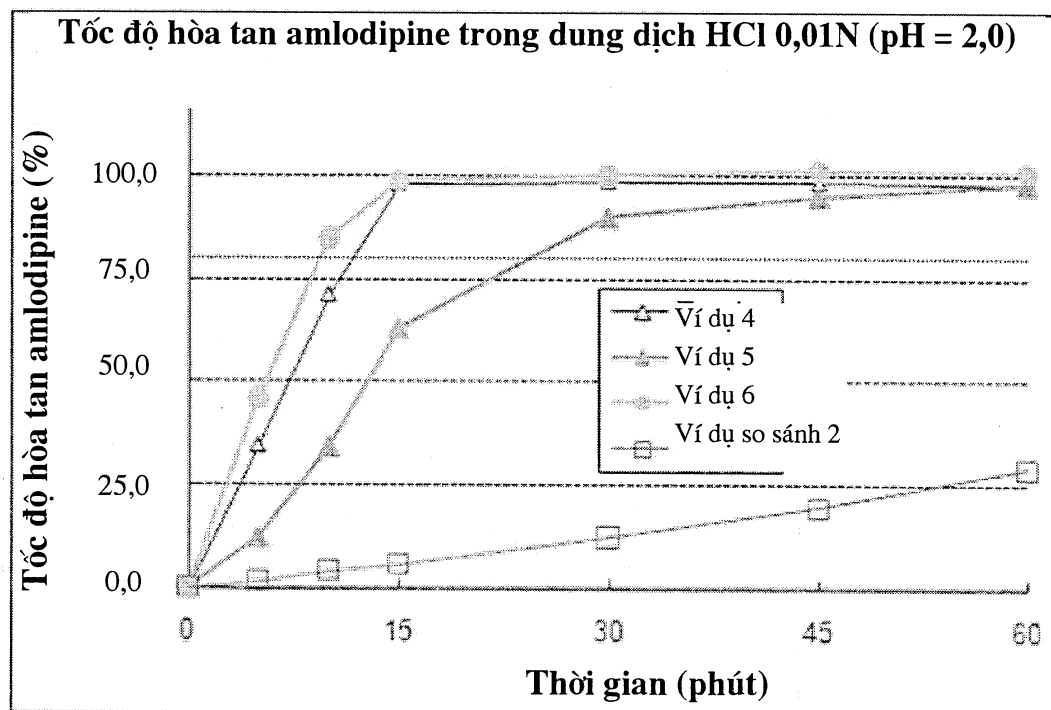


FIG. 5

