



(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)



1-0023553

(51)⁷

A61K 9/16; A61K 31/44; A61P 9/12;
A61P 25/28; A61K 31/4178

(13) B

(21) 1-2011-02195

(22) 05/06/2009

(86) PCT/KR2009/003028 05/06/2009

(87) WO2010/085027 29/07/2010

(30) 10-2009-0005840 23/01/2009 KR; 10-2009-0036011 24/04/2009 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); IM, Ji Hyun (KR)

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

(54) DƯỢC PHẨM RẮN BAO GỒM AMLODIPINE VÀ LOSARTAN CÓ ĐỘ ỔN ĐỊNH CẢI THIẾN

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm rắn dùng để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tim mạch bao gồm các hạt amlodipine và các hạt losartan tách rời nhau, và chất ổn định, có độ ổn định cải thiện trong quá trình bảo quản do sự tương tác giữa amlodipine và losartan được giảm đến mức tối thiểu.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm rắn bao gồm amlodipine và losartan dùng để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tim mạch có độ ổn định cải thiện.

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 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-etyl-5-metyl-2-(2-aminoetoxy-metyl)-4-(2-clophenyl)-6-metyl-1,4-dihydro-3,5-pyridine 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 xung huyết.

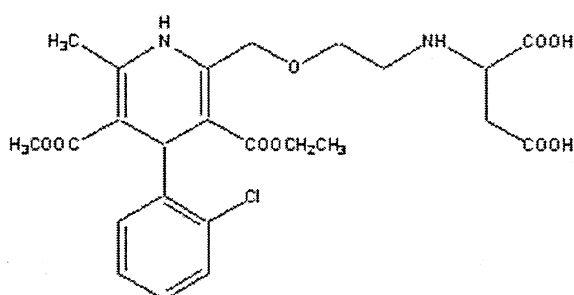
Losartan là tên gọi chung của 2-butyl-4-clo-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]metyl]-1*H*-imidazol-5-metanol, đã được bộc lộ trong các patent Mỹ số 5.608.075; 5.138.069; và 5.153.197. Losartan kali được bán dưới nhãn hiệu Cozaar. Losartan phong bế quá trình tương tác của angiotensin II 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 2008/044862 bộc lộ được phẩm ổn định để điều trị bệnh tim mạch dựa trên việc điều trị theo liệu trình, và chế phẩm kết hợp chức năng bao gồm chất phong bế kênh canxi dihydropyridine và chất phong bế thụ thể angiotensin 2 (ARB), trong đó ARB được giải phóng nhanh chóng trong khi chất phong bế kênh canxi dihydropyridine được giải phóng sau một vài khoảng thời gian trễ. WO 2007/075009 bộc lộ được phẩm kết hợp dùng theo đường uống bao gồm amlodipine camsylat, simvastatin và chất ổn định. Và được phẩm kết hợp bao gồm amlodipine và losartan cũng được bộc lộ trong WO 2008/069612. Ngoài ra, WO 2005/070463 bộc lộ được phẩm chứa (S)-amlodipine malat và ARB như losartan và chất chống oxy hóa.

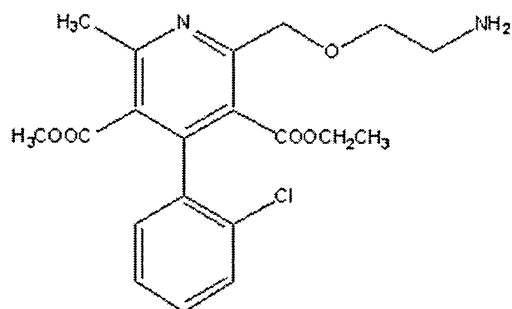
Các tác giả sáng chế nhận thấy rằng dược phẩm kết hợp bao gồm amlodipine và losartan với các tác dụng dược lý khác nhau là hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tim mạch, và được nghiên cứu sâu rộng về dược phẩm kết hợp. Tuy nhiên, việc phát triển dược phẩm kết hợp amlodipine-losartan ổn định có thể được bào chế dễ dàng và tái sản xuất khó thực hiện được chủ yếu là do gặp khó khăn trong việc xử lý hai thuốc này.

Amlodipine thường được sử dụng trong dược phẩm ở dạng muối cộng axit với axit được dùng ổn định hơn và có độ tan trong nước cao hơn dạng bazơ tự do của amlodipine.

Có báo cáo cho rằng amlodipine malat - một trong các muối cộng axit của amlodipine - bị phân hủy từ từ theo thời gian sau khi tạo thành amlodipine aspartat có công thức (I) hoặc amlo-pyridine có công thức (II), làm giảm hiệu lực của dược phẩm chứa nó (Patent Mỹ số 6.919.087). Amlodipine besylat có sẵn trên thị trường và được bộc lộ trong EP 244944 (Patent Mỹ tương ứng số 4.879.303) gần đây cũng được sử dụng phổ biến, nhưng nó cũng gặp phải các vấn đề nêu trên như bị phân hủy và độ ổn định trong bảo quản kém.



(I)



(II)

Các tác giả sáng chế đã phát triển muối calmsylat của amlodipine có đặc tính hòa tan và ổn định cải thiện hơn so với amlodipine besylat, và muối calmsylat hiện có bán trên thị trường có tên Amodipine (tên thương mại). Tuy nhiên, nhận thấy rằng khi được bào chế bằng cách phối trộn đơn giản với losartan, thì amlodipine calmsylat có độ ổn định trong bảo quản rất kém, có lẽ là do tương tác hóa học không mong muốn giữa amlodipine, losartan và các tá dược.

Cũng nhận thấy rằng khi gia nhiệt trong điều kiện có tính axit, losartan kali cũng bị phân hủy để tạo ra các sản phẩm được gọi là chất thoái biến E hoặc F (*xem* [Z. Zhao et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 20 : 129-136, 1999]). Hơn nữa, trong trường hợp losartan được tạo thành ở dạng dược phẩm kết hợp bằng cách phối trộn đơn giản với muối cộng axit của amlodipine, thành phần có tính axit của muối amlodipine làm mất ổn định losartan.

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 độ ổn định tốt hơn trong quá trình bảo quản do giảm được tương tác giữa hai thuốc amlodipine và losartan.

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 amlodipine dạng hạt và losartan dạng hạt tách rời nhau, và chất ổn định.

Tốt hơn nếu chất ổn định có thể là chất chống oxy hóa.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm các hạt tách rời của amlodipine và losartan cũng như chất ổn định có sự tương tác giữa hai thuốc giảm đến mức tối thiểu, do đó nó có độ ổn định cải thiện đáng kể trong quá trình bảo quản.

Amlodipine sử dụng trong sáng chế có thể là một hoặc 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. 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 được ưu tiên có thể được sử dụng trong sáng chế là losartan kali.

Trong dược phẩm theo sáng chế, amlodipine và losartan có thể được sử dụng với lượng tương ứng với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:40, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:20.

Khi dược phẩm kết hợp chứa amlodipine và losartan được bào chế bằng cách phối trộn đơn giản hai thuốc này, thì quá trình tạo gel losartan không mong muốn sẽ xảy ra, và amlodipine có thể bị giữ trong gel, gây khó khăn cho việc giải phóng amlodipine.

Để khắc phục vấn đề tạo gel losartan, phương pháp dùng lớp tách riêng giữa amlodipine và losartan đã được bộc lộ trong đơn công bố Patent Hàn quốc số 2008-0052852. Tuy nhiên, lớp tách riêng tạo thành bằng phương pháp này không làm cải thiện đáng kể độ ổn định trong quá trình bảo quản do xảy ra sự phân hủy tương đối nhanh của amlodipine do quá trình tương tác hóa học giữa amlodipine hoặc muối cộng axit của nó với losartan không được ngăn cản hoàn toàn. Trên thực tế, dược phẩm kết hợp của các Ví dụ so sánh 3 và 4, được bào chế bằng cách tách riêng vật lý amlodipine ra khỏi losartan và chúng được tạo hạt riêng rẽ, tạo ra các tạp chất từ quá trình phân hủy amlodipine với lượng nhiều hơn 10 lần so với dược phẩm amlodipine đơn lẻ quan sát được ở các Ví dụ so sánh 1 và 2.

Để tăng độ ổn định của dược phẩm kết hợp amlodipine-losartan, dự định rằng phương pháp để tối ưu giá trị pH của dược phẩm này bằng cách sử dụng chất axit hóa hoặc alkyl hóa. Tuy nhiên, phương pháp này gặp khó khăn là khi giá trị pH cao sẽ làm thủy phân gốc este của amlodipine, mặt khác nếu giá trị pH thấp thì quá trình phân hủy losartan sẽ diễn ra nhanh. Ví dụ, Patent Mỹ số 6.919.087 bộc lộ dược phẩm kết hợp

amlodipine-losartan trong đó giá trị pH được điều chỉnh trong khoảng từ 5,5 đến 7,0 nhưng không đạt được độ ổn định thích hợp.

Một trong những phương pháp tăng cường độ ổn định của dược phẩm kết hợp amlodipine-losartan là tiến hành bao hoạt chất bằng chất bao, nhưng phương pháp này đòi hỏi quá trình bao bổ sung và sử dụng máy tạo hạt tầng sôi. Hơn nữa, phương pháp này sẽ gặp khó khăn trong việc tái sản xuất dược phẩm kết hợp đồng nhất.

Theo một phương án ưu tiên, chất ổn định của chế phẩm theo sáng chế được giữ trong các hạt amlodipine. Chất ổn định sử dụng trong sáng chế có tác dụng làm tăng độ ổn định của amlodipine chống lại phản ứng không mong muốn với losartan hoặc các tá dược được dụng khác trong quá trình kết dính, và chống lại sự biến dạng của amlodipine bởi ánh sáng, nhiệt độ hoặc độ ẩm theo thời gian. Cũng mong muốn rằng việc sử dụng chất ổn định sẽ làm tăng độ ổn định của losartan.

Tốt hơn nếu chất ổn định sử dụng trong sáng chế có thể là chất chống oxy hóa. “Chất chống oxy hóa” dùng để chỉ các chất có tác dụng ức chế phản ứng mạch của quá trình tự oxy hóa, phân hủy các peroxit hoặc ức chế quá trình thúc đẩy sự oxy hóa bởi kim loại. Đáng ngạc nhiên là việc sử dụng chất chống oxy hóa làm gia tăng đáng kể độ ổn định của dược phẩm kết hợp amlodipine-losartan trong quá trình bảo quản (xem Bảng 2) do chất chống oxy hóa có tác dụng thúc đẩy ức chế không mong muốn sự phân hủy amlodipine bởi losartan và làm giảm sự tạo thành các tạp chất không mong muốn có liên quan tới amlodipine.

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),

tocopherol, axit ascorbic, axit erythorbic, axit xitric, axit ascorbyl palmitic, etylen điamin tetraxit axetic (EDTA), natri pyrosulfua và hỗn hợp của chúng. Trong số các chất chống oxy hóa nêu trên, chất chống oxy hóa trung tính như hydroxytoluen được butyl hóa, hydroxylanisol được butyl hóa và tocopherol là được ưu tiên theo sáng chế. Các chất chống oxy hóa có tính axit và bazơ có thể giảm ít hoặc giảm nhiều độ ổn định của losartan và amlodipine, tương ứng.

Chất ổn định có thể sử dụng với lượng ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,005% đến 5% khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% khối lượng, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,5% khối lượng, tính trên tổng khối lượng chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dùng trong mỗi hạt amlodipine và losartan. Các chất hoặc tá dược mang dược dụng 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.

Chế 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.

Theo một phương án ưu tiên, để tạo ra chất ổn định được giữ trong các hạt amlodipine, khi bào chế hạt amlodipine bằng cách tạo hạt và làm khô hỗn hợp amlodipine và tá dược được dùng, chất ổn định có thể được bổ sung vào hỗn hợp này ở dạng bột hoặc dung dịch hòa tan trong dung môi. Theo cách khác, trước quá trình tạo hạt, bột đã phối trộn chứa amlodipine và chất ổn định có thể được bào chế bằng cách hòa tan chúng vào dung môi và sau đó phun khô dung dịch thu được.

Trong quá trình tạo hạt amlodipine và hạt losartan, có thể sử dụng các kỹ thuật tạo hạt đẩy, tạo hạt ép, tạo hạt khô, tạo hạt tầng sôi, tạo hạt điện động, tạo hạt tầng sôi điện động hoặc tạo hạt kết hợp khuấy trộn tốc độ cao thông thường. Trong số chúng, tốt hơn là sử dụng kỹ thuật tạo hạt khô, tạo hạt tầng sôi, và tạo hạt kết hợp khuấy trộn tốc độ cao.

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

Tốt hơn là chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành dạng viên nén. Tốt hơn là, viên nén này thu được từ chế phẩm theo sáng chế có thể có lớp bao ngoài, và lớp bao này có thể bao gồm bất kỳ một trong số các hợp chất cao phân tử thông thường có khả năng tạo màng bao. Lượng màng bao cần được giảm xuống đến mức tối thiểu để dùng dễ dàng và đạt hiệu quả trong quá trình sản xuất, và nó có thể là 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 dược 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 chi tiết sáng chế chứ không nhằm hạn chế phạm vi của sáng chế.

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

- Hạt amlodipine:

amlodipine camsylat	7,84 mg (amlodipine 5 mg)
hydroxytoluen được butyl hóa	0,2 mg
xenluloza vi tinh thể	90,0 mg
mannitol	40,0 mg
tinh bột natri glyconat	17,0 mg
polyvinylpyrrolidon	5,0 mg

- Hạt losartan:

losartan kali	100,0 mg
xenluloza vi tinh thể	150,0 mg
crosspovidon	12,0 mg

- Chất bôi trơn:

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

Amlodipine camsylat, xenluloza vi tinh thể, mannitol và tinh bột natri glyconat mỗi chất được cho qua rây #16 và được phối trộn bằng máy khuấy tốc độ cao trong 3 phút, dung dịch chứa hydroxytoluen được butyl hóa và polyvinylpyrrolidon trong hỗn hợp chứa nước tinh khiết và etanol được bổ sung vào, và được khuấy trộn trong 5 phút. Vật liệu bám trên thành trong của máy khuấy tốc độ cao được loại bỏ và hỗn hợp thu được được khuấy trộn tiếp trong 2 phút, được làm khô ở 60°C, và được tạo hạt để bào chế các hạt amlodipine chứa các thành phần nêu trên với lượng cụ thể.

Mặt khác, losartan kali, xenluloza vi tinh thể và crosspovidon được phối trộn và được tạo hạt khô bằng cách sử dụng máy nén quay để bào chế hạt losartan chứa các thành phần nêu trên với lượng cụ thể.

Các hạt amlodipine được phối trộn với hạt losartan bằng cách sử dụng máy phối trộn trong 30 phút. Tiếp đó, lượng magie stearat thích hợp (chất bôi trơn) được bổ sung vào hỗn hợp này, phối trộn trong 5 phút, và hỗn hợp thu được bào chế ở dạng viên nén kết hợp.

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 nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng hydroxytoluen được butyl hóa với lượng 1,0 mg.

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 nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng 6,94 mg amlodipine besylat (amlodipine 5 mg) thay cho 7,84 mg amlodipine camsylat.

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 nêu ở Ví dụ 3 ngoại trừ sử dụng hydroxytoluen được butyl hóa với lượng 1,0 mg.

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 nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng 0,5 mg hydroxylanisol được butyl hóa thay cho 0,2 mg hydroxytoluen được butyl hóa.

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 nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng 2,0 mg tocopherol thay cho 0,2 mg hydroxytoluen được butyl hóa.

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 nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ sử dụng 2,0 mg axit erythorbic thay cho 0,2 mg hydroxytoluen được butyl hóa.

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

Viên nén bao kết hợp được bào chế bằng cách bao viên nén kết hợp thu được ở Ví dụ 1 với dung dịch nước Opadry Y-1-7000 (tên thương mại).

Ví dụ so sánh 1: Bào chế viên nén amlodipine đơn lẻ - (I)

- Hạt amlodipine:

amlodipine camsylat	7,84 mg (amlodipine 5 mg)
xenluloza vi tinh thể	90,0 mg
mannitol	40,0 mg
tinh bột natri glyconat	17,0 mg
polyvinylpyrrolidon	5,0 mg

- Chất bôi trơn:

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

Amlodipine camsylat, xenluloza vi tinh thể, mannitol và tinh bột natri glyconat mỗi chất được cho qua rây #16 và được phối trộn bằng máy khuấy tốc độ cao trong 3 phút, dung dịch chứa polyvinylpyrrolidon trong hỗn hợp chứa nước tinh khiết và etanol được bổ sung vào, và được khuấy trộn trong 5 phút. Vật liệu bám trên thành trong của máy khuấy tốc độ cao được loại bỏ và hỗn hợp thu được được khuấy trộn tiếp trong 2 phút, được làm khô ở 60°C, và được tạo hạt để bào chế hạt amlodipine chứa các thành phần nêu trên với lượng cụ thể. Sau đó, lượng magie stearat (chất bôi trơn) thích hợp được phối trộn với hạt amlodipine trong 5 phút, và hỗn hợp thu được bào chế ở dạng viên nén.

Ví dụ so sánh 2: Bào chế viên nén amlodipine đơn lẻ - (II)

Viên nén được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình nêu ở Ví dụ so sánh 1 ngoại trừ sử dụng 6,94 mg amlodipine besylat (amlodipine 5 mg) thay cho 7,84 mg amlodipine camsylat.

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

- Hạt amlodipine:

amlodipine camsylat	7,84 mg (amlodipine 5 mg)
xenluloza vi tinh thể	90,0 mg
mannitol	40,0 mg
tinh bột natri glyconat	17,0 mg
polyvinylpyrrolidon	5,0 mg

- Hạt losartan:

losartan kali	100,0 mg
xenluloza vi tinh thể	150,0 mg
crosspovidon	12,0 mg

- Chất bôi trơn:

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

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình nêu ở Ví dụ 1 ngoại trừ việc không sử dụng hydroxytoluen được butyl hóa.

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

Viên nén kết hợp được bào chế bằng cách tiến hành lặp lại quy trình nêu ở Ví dụ so sánh 3 ngoại trừ sử dụng 6,94 mg amlodipine besylat (amlodipine 5 mg) thay cho 7,84 mg amlodipine camsylat.

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

- Hạt:

amlodipine camsylat	7,84 mg (amlodipine 5 mg)
losartan kali	100,0 mg
hydroxytoluen được butyl hóa	0,2 mg
xenluloza vi tinh thể	90,0 mg
mannitol	40,0 mg
tinh bột natri glyconat	17,0 mg
polyvinylpyrrolidon	5,0 mg

- Chất bôi trơn:

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

Amlodipine camsylat, losartan kali, hydroxytoluen được butyl hóa, xenluloza vi tinh thể, mannitol và tinh bột natri glyconat, mỗi chất được cho qua rây #16 và được phối trộn bằng máy khuấy tốc độ cao trong 3 phút, dung dịch chứa polyvinylpyrrolidon trong hỗn hợp chứa nước tinh khiết và etanol được bổ sung vào, và được khuấy trộn trong 5 phút. Vật liệu bám trên thành trong của máy khuấy tốc độ cao được loại bỏ và hỗn hợp thu được được khuấy trộn tiếp trong 2 phút, được làm khô ở 60°C, và được

tạo hạt để bào chế các hạt chứa các thành phần nêu trên với lượng cụ thể. Sau đó, lượng magie stearat (chất bôi trơn) thích hợp được phối trộn với các hạt này trong 5 phút, và hỗn hợp thu được bào chế ở dạng viên nén kết hợp.

Các chế phẩm của dược phẩm thu được theo các Ví dụ từ 1 đến 8 và các Ví dụ so sánh từ 1 đến 5 được thể hiện ở Bảng 1.

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
Loại i	Hạt kết hợp riêng biệt								Dược phẩm đơn lẻ		Hạt kết hợp riêng biệt		Hạt kết hợp không riêng biệt
(a)	7,8 4	7,8 4	-	-	7,8 4	7,8 4	7,8 4	7,8 4	7,84	-	7,84	-	7,84
(b)	-	-	6,9 4	6,9 4	-	-	-	-	-	6,94	-	6,94	-
(c)	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
(d)	0,2	1,0	0,2	1,0	-	-	-	0,2	-	-	-	-	0,2
(e)	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-
(f)	-	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	-	-
(g)	-	-	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	-
(h)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
(i)	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
(j)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
(k)	100	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	-	-	100	100	100
(l)	150	15 0	15 0	15 0	15 0	15 0	15 0	15 0	-	-	150	150	-
(m)	15	15	15	15	15	15	15	15	-	-	15	15	-
(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4
(o)	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-

(a) amlodipine camsylat

(b) amlodipine besylat

(c) xenluloza vi tinh thể (d) hydroxytoluen được butyl hóa

(e) hydroxyanisol được butyl hóa (f) tocopherol

(g) axit erythorbic (h) mannitol

(i) tinh bột natri glyconat (j) polyvinylpyrrolidon

(k) losartan kali (l) xenluloza vi tinh thể

(m) crosspovidon (n) magie stearat

(o) Opadry Y-1-7000

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm độ ổn định với ánh sáng

Thử nghiệm độ ổn định với ánh sáng được tiến hành đối với viên nén thu được theo các Ví dụ từ 1 đến 8 và các Ví dụ so sánh từ 1 đến 5 bằng cách xác định lượng tạp chất tạo ra trong các điều kiện dưới đây. Các kết quả được thể hiện ở Bảng 2.

- Điều kiện phòng:

Thiết bị: Xe-3-HC có sẵn do công ty Q-Lab cung cấp

Nhiệt độ và độ ẩm: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ RH}$

Độ rọi sáng: $0,80\text{W/m}^2/\text{nm}$ (1.200.000 lux - hướng dẫn ICH), 18,44 giờ

Bảo quản mẫu: đĩa petri

- Thời điểm thử nghiệm:

Trước thử nghiệm và sau khi chiếu ánh sáng 1.200.000 lux

- Điều kiện phân tích (tạp chất có liên quan tới amlodipine) -

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: đệm phosphat : axetinitril (thể tích/thể tích 58:42)

Bộ dò: máy quang phổ tia cực tím (237 nm)

Tốc độ dòng: 1,2 ml/phút

Nhiệt độ: 40°C

Thể tích tiêm: 10 μl

Dung dịch chiết: pha động

- Điều kiện phân tích (tạp chất có liên quan tới losartan):

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 A: đệm phosphat : axetinitril (thể tích/thể tích 850:150)

Pha động B: axetinitril

Hệ gradien nồng độ

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 μl

Dung dịch chiết: pha động

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm độ ổn định cấp tốc

Thử nghiệm độ ổn định cấp tốc được tiến hành đối với viên nén thu được theo các Ví dụ từ 1 đến 8 và các Ví dụ so sánh từ 1 đến 5 bằng cách xác định lượng tạp chất tạo ra trong các điều kiện dưới đây. Các kết quả được thể hiện ở Bảng 2.

- Điều kiện phòng:

Nhiệt độ: $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Bảo quản mẫu: chai HDPE

- Thời điểm thử nghiệm:

Trước thử nghiệm và sau khi bảo quản 28 ngày

- Điều kiện phân tích:

Giống như đã nêu ở Ví dụ thử nghiệm 1

Bảng 2

	Trước thử nghiệm (% khối lượng)			Sau khi chiếu sáng (Ví dụ thử nghiệm 1) (% khối lượng)			Sau khi bảo quản 28 ngày (Ví dụ thử nghiệm 2) % khối lượng)		
	(a)	(b)	(c)	(a)	(b)	(c)	(a)	(b)	(c)
Ví dụ 1	N.D.	0,02	0,04	0,11	0,20	0,08	0,03	0,12	0,10
Ví dụ 2	N.D.	0,01	0,05	0,07	0,15	0,06	0,02	0,08	0,09
Ví dụ 3	0,01	0,03	0,04	0,33	0,40	0,07	0,10	0,14	0,12
Ví dụ 4	N.D.	0,04	0,05	0,28	0,30	0,07	0,08	0,10	0,15
Ví dụ 5	N.D.	0,03	0,06	0,10	0,15	0,08	0,04	0,07	0,09
Ví dụ 6	N.D.	0,03	0,05	0,17	0,23	0,05	0,07	0,11	0,11
Ví dụ 7	N.D.	0,02	0,05	0,14	0,19	0,19	0,04	0,08	0,52
Ví dụ 8	N.D.	0,04	0,07	0,02	0,09	0,08	0,03	0,10	0,18
Ví dụ so sánh 1	N.D.	0,02	-	0,21	0,38	-	N.D.	0,03	-
Ví dụ so sánh 2	N.D.	0,02	-	1,28	1,45	-	N.D.	0,09	-
Ví dụ so sánh 3	N.D.	0,04	0,06	0,86	1,01	0,16	0,15	0,68	0,22
Ví dụ so sánh 4	N.D.	0,03	0,05	3,89	4,13	0,17	0,57	0,65	0,39
Ví dụ so sánh 5	0,04	0,18	0,20	1,09	1,17	0,31	0,59	1,27	0,82

(a) amlo-pyridine

(b) tạp chất có liên quan tới amlodipine

(c) tạp chất có liên quan tới losartan

Như có thể thấy từ Bảng 2, các viên nén kết hợp đã được bào chế bằng cách sử dụng chất ổn định cũng như các hạt amlodipine và các hạt losartan riêng biệt theo các Ví dụ từ 1 đến 8 chỉ còn tạo ra một lượng nhỏ amlo-pyridine, và tạp chất có liên quan

tới amlodipine và losartan trong điều kiện chiếu ánh sáng hoặc điều kiện bảo quản khắc nghiệt, từ đó kết luận chúng có độ ổn định cao hơn trong quá trình bảo quản, so với các viên nén kết hợp thu được theo các Ví dụ so sánh từ 3 đến 5. Ngoài ra, một số viên nén kết hợp đã được bào chế theo các Ví dụ tạo ra một lượng nhỏ tạp chất, từ đó kết luận chúng có độ ổn định cao hơn trong quá trình bảo quản, ngay cả khi so sánh với được phẩm amlodipine đơn lẻ thu được theo các Ví dụ so sánh 1 và 2.

Đặc biệt, khẳng định rằng các viên nén thu được theo các Ví dụ so sánh từ 3 đến 5 không thỏa mãn tiêu chuẩn về độ ổn định như được yêu cầu trong hướng dẫn ICH, tức là tạo ra 0,5% khối lượng hoặc lượng nhỏ tạp chất có liên quan tới amlodipine trong điều kiện bảo quản ngay cả khi cấu trúc của các tạp chất là đã biết.

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 rối loạn tim mạch, bao gồm amlodipine dạng hạt và losartan dạng hạt tách rời nhau, và chất ổn định, trong đó chất ổn định là chất chống oxy hóa, trong đó chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm gồm hydroxytoluen được butyl hóa, hydroxyanisol được butyl hóa, tocopherol, axit ascorbic, axit erythorbic, axit xitric, axit ascorbyl palmitic, axit etylen điamin tetracetic, natri pyrosulfua, và hỗn hợp của chúng, trong đó chất ổn định được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,005% đến 5% khối lượng tính trên tổng khối lượng dược phẩm.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất chống oxy hóa là chất chống oxy hóa trung tính.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó chất chống oxy hóa trung tính là hydroxytoluen được butyl hóa, hydroxyanisol được butyl hóa, hoặc tocopherol.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất ổn định được giữ trong các hạt amlodipine.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất ổn định được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1% khối lượng tính trên tổng khối lượng dược phẩm.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó chất ổn định được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,02% đến 0,5% khối lượng tính trên tổng khối lượng chế phẩm.

7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó amlodipine và losartan được sử dụng với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:40.