



(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)



1-0025204

(51)⁷ A61K 9/28; A61K 9/22; A61K 31/155; (13) B
A61K 9/20

(21) 1-2016-00697

(22) 25/07/2014

(86) PCT/KR2014/006797 25/07/2014

(87) WO2015/012633 29/01/2015

(30) 10-2013-0088339 25/07/2013 KR

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/05/2016 338A

(73) CJ HEALTHCARE CORPORATION (KR)

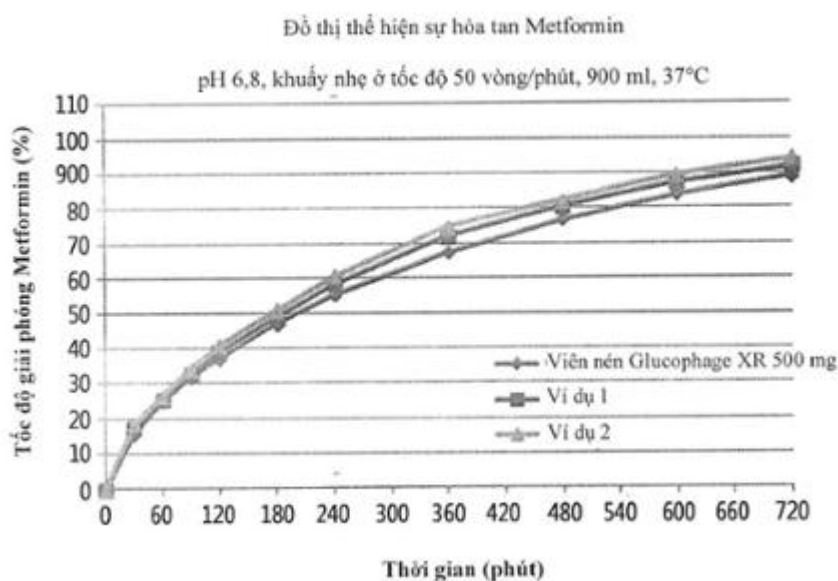
330, Dongho-ro, Jung-gu, Seoul 100-400, Republic of Korea

(72) KANG, Kwi Man (KR); PARK, Young Joon (KR); PARK, Jun Hong (KR); LEE, Ji Eun (KR); YOON, Seok Kee (KR); KIM, Yu Jeong (KR); OH, Tack Oon (KR); CHO, Tae Keun (KR).

(74) Công ty TNHH Sáng chế ACTIP (ACTIP PATENT LIMITED)

(54) CHẾ PHẨM KẾT HỢP CHỨA METFORMIN GIẢI PHÓNG KÉO DÀI VÀ CHẤT ỨC CHẾ REDUCTAZA HMG-COA GIẢI PHÓNG TỨC THỜI, VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa metformin dùng để điều trị bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin và chất ức chế reductaza HMG-CoA để điều trị chứng rối loạn chuyển hóa mỡ máu. Sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp và phương pháp bào chế chế phẩm kết hợp, trong đó chế phẩm kết hợp chứa metformin và chất ức chế reductaza HMG-CoA, và đã cải thiện hiệu quả độ ổn định bằng cách khóa các phản ứng hóa học và vật lý giữa các dược chất trong khi vẫn đảm bảo giải phóng ổn định các dược chất tương ứng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa metformin được sử dụng để điều trị bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin, v.v., và chất ức chế reductaza HMG-CoA được sử dụng để điều trị chứng rối loạn chuyển hóa mỡ máu, và phương pháp bào chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đái tháo đường là bệnh mãn tính đặc trưng bởi mức đường huyết cao và có thể được chia thành hai loại: đái tháo đường typ I, làm cho tuyến tụy ngừng tiết ra insulin, và đái tháo đường typ II, gây ra sự tăng tính kháng insulin và đồng thời làm giảm chức năng của các tế bào beta tuyến tụy.

Cụ thể, đái tháo đường typ II, do sự kháng insulin cũng như mức đường huyết cao, là bệnh có nguy cơ biến chứng cao, liên quan rất chặt chẽ với các bệnh tim mạch, được đặc trưng bởi tình trạng sức khỏe chẳng hạn như các tình trạng béo phì, cao huyết áp, rối loạn chuyển hóa mỡ máu, đông máu quá mức, v.v. Theo đó, như đã biết để điều trị bệnh này, cần có sự kiểm soát thích hợp các bệnh liên quan đến chuyển hóa bên cạnh việc chủ động kiểm soát lượng đường trong máu.

Các bệnh tim mạch là rất phổ biến và là các bệnh nguy hiểm đối với các bệnh nhân đái tháo đường. Trong thực tế, các tổn thương mạch máu lớn chẳng hạn như bệnh động mạch vành, bệnh mạch máu não, và bệnh động mạch ngoại biên chiếm khoảng 75% nguyên nhân gây tử vong ở các bệnh nhân đái tháo đường. Thông thường, các bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao hơn khoảng từ 2 đến 4 lần so với người bình thường. Vì bệnh tim mạch xảy ra ở độ tuổi tương đối trẻ và ảnh hưởng đến mạch máu trên toàn cơ thể, tỷ lệ tử vong do bệnh này đã được biết đến là rất cao. Hơn nữa, các báo cáo nghiên cứu đã cho thấy rằng bệnh nhân đái tháo đường có tiền sử bệnh tim mạch có thể có tỷ lệ mắc bệnh tim mạch hoặc nguy cơ tử vong giống như bệnh nhân không bị đái tháo đường nhưng có tiền sử bệnh tim mạch, Chương trình đào tạo quốc gia về cholesterol (National Cholesterol Education Program - NCEP) và Ủy ban điều trị

tăng Cholesterol ở người trưởng thành (Adult Treatment Panel III - ATP III) ở Mỹ đã đánh giá bản thân bệnh đái tháo đường có nguy cơ mắc bệnh tim mạch (Cardiovascular disease - CVD) tương đương, và đã khuyến cáo rằng các bệnh nhân đái tháo đường cần tuân thủ chặt chẽ các nguyên tắc ngăn ngừa ở mức giống như trường hợp bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh tim mạch.

Các ví dụ về các phương pháp điều trị để làm giảm nguy cơ về bệnh tim mạch trong các bệnh nhân đái tháo đường có thể bao gồm điều chỉnh huyết áp, điều chỉnh mức đường huyết, và điều chỉnh mức mỡ máu, và trong số các phương pháp này, việc điều chỉnh mỡ máu đã được biết đến là có hiệu quả nhất. Theo các phác đồ điều trị trong và ngoài nước, chứng rối loạn chuyển hóa mỡ máu ở các bệnh nhân đái tháo đường cần được tích cực điều trị, và việc sử dụng chất ức chế reductaza HMG-CoA, thuốc gốc statin, được khuyến cáo như là liệu pháp điều trị ban đầu. Theo đó, metformin, tức là, điều trị không phụ thuộc insulin đối với bệnh đái tháo đường nhờ tác dụng hạ đường huyết, và chất ức chế reductaza HMG-CoA, tức là, điều trị chứng rối loạn chuyển hóa mỡ máu, được kê đơn như là các phương pháp hiệu quả nhất để điều trị chứng rối loạn chuyển hóa mỡ máu trong các bệnh nhân đái tháo đường. Tuy nhiên, khi các bệnh nhân đái tháo đường sử dụng đồng thời cả chất ức chế reductaza HMG-CoA và tác nhân làm giảm đường huyết qua đường miệng đã được kiểm tra về sự đáp ứng thuốc của họ trong thời gian hai năm, các bệnh nhân sử dụng ít nhất 80% các thuốc này cho thấy tỷ lệ đáp ứng thuốc là 52% đối với chất ức chế reductaza HMG-CoA và tỷ lệ đáp ứng thuốc là 63% đối với tác nhân làm giảm đường huyết khi dùng qua đường miệng, do đó đã xác nhận rằng thuốc dùng để điều trị chứng rối loạn chuyển hóa mỡ máu cho thấy xác suất đáp ứng thuốc tương đối thấp ($p < 0,001$). Do đó, cần có sự cải thiện về sự đáp ứng điều trị đối với các thuốc này.

Về vấn đề này, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp chứa metformin, tác nhân làm giảm đường huyết dùng qua đường miệng, và chất ức chế reductaza HMG-CoA là các dược chất để cải thiện tính đáp ứng thuốc như được mô tả ở trên.

Metformin là tác nhân làm giảm đường huyết hiệu quả dùng qua đường miệng được sử dụng rộng rãi để phòng ngừa và điều trị sự xuất hiện và tăng nặng các biến chứng của bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh tim mạch, v.v.). Tuy nhiên, metformin có độ tan cao trong nước và do đó việc bào chế metformin ở dạng công thức có khả năng kiểm soát sự giải phóng thuốc có hiệu quả kéo dài là điều cần thiết, và điều này có thể

gây ra vấn đề về phát triển chế phẩm kết hợp chứa metformin và các dược chất khác có các đặc tính khác. Đó là, do khả năng tan trong nước cao của metformin, khi metformin được tạo công thức thành dạng viên nén thông thường, dạng có thể được giải phóng nhanh gây ra sự hạ đường huyết quá mức và cũng có thể gây ra bệnh đường ruột. Đồng thời, metformin thông thường được chỉ định sử dụng nhiều, lên đến từ 500 mg đến 850 mg, hai hoặc ba lần mỗi ngày do viên nén giải phóng nhanh (tối đa mỗi ngày là 2.550 mg), và do đó sự thay đổi nhanh mức đường huyết do sự giải phóng nhanh của nó có thể gây các phản ứng bất lợi và kháng lại metformin.

Về vấn đề bào chế các chế phẩm metformin giải phóng kéo dài, patent Hàn Quốc số 10-0774774 bộc lộ phương pháp kiểm soát sự giải phóng metformin sử dụng dẫn xuất este axit béo, là chất mang không tan trong nước để kéo dài thời gian giải phóng thuốc, và công bố đơn quốc tế số WO 09/117130 bộc lộ phương pháp kiểm soát sự giải phóng các thuốc tan trong nước chứa metformin sử dụng tối đa 40% sáp. Tuy nhiên, khi thiết lập sự giải phóng kéo dài cho các thuốc có độ tan cao trong nước, nếu thuốc được thẩm thấu vào chất nền polyme sử dụng tác nhân không tan trong nước hoặc được bao với màng polyme, có thể xảy ra sự giải phóng nhanh thuốc ở giai đoạn ban đầu do tốc độ hydrat hóa chậm của polymer được sử dụng trong đó, và sau đó sự thay đổi nhanh nồng độ thuốc trong máu có thể gây ra các phản ứng bất lợi và kháng lại metformin do sự thay đổi nhanh mức đường huyết. Đồng thời, có thể có nhược điểm là đòi hỏi một lượng rất lớn polyme để tạo ra hiệu quả giải phóng kéo dài.

Để khắc phục các vấn đề này, các công bố đơn quốc tế số WO 98/055107, WO 99/047125, WO 99/047128, WO 02/036100, và WO 03/028704, và các patent Hàn Quốc số 10-0772980, 10-0791844, và 10-1043816 bộc lộ các chế phẩm metformin giải phóng kéo dài sử dụng các polyme có thể trương nở nhờ hút nước. Trong các chế phẩm metformin giải phóng kéo dài sử dụng polyme có thể trương nở nhờ hút nước này, mô hình giải phóng thuốc ổn định có thể được thiết lập nhờ cho phép sự hydrat hóa tức thì polyme hút nước trong dung dịch nước. Tuy nhiên, polyme có thể trương nở như thế được chọn làm chất mang để kéo dài thời gian giải phóng metformin có thể sẽ gây ra vấn đề nghiêm trọng khi phát triển các chế phẩm kết hợp, ở chỗ các tác nhân này có độ nhớt cao và trọng lượng phân tử cao tồn tại trên bề mặt ngoài của hạt và làm cản trở quá trình giải phóng thuốc đang cần được giải phóng tức thì. Do đó, cần có sự cải tiến công nghệ để khắc phục vấn đề này.

Đồng thời, chất ức chế reductaza HMG-CoA có hiệu quả rất tốt trong việc làm giảm mức cholesterol có tỉ trọng phân tử thấp (LDL-cholesterol), có thể làm giảm mức triglycerit và làm tăng mức cholesterol có tỉ trọng phân tử cao (HDL-cholesterol) trong khi thể hiện độ ổn định và kháng thuốc với ít tác dụng bất lợi, và do đó được sử dụng rộng rãi để điều trị chứng rối loạn chuyển hóa mỡ máu. Chất ức chế reductaza HMG-CoA có thời gian bán thải dài, từ 20 đến 30 giờ nhưng độ khả dụng sinh học không cao. Vì có thể được hấp thu qua toàn bộ đường tiêu hóa, đó là lợi thế khi các dược chất có thể được giải phóng nhanh chóng từ công thức nhất định.

Như đã được báo cáo, chất ức chế reductaza HMG-CoA có thể được phân hủy và/hoặc oxy hóa nhanh khi tiếp xúc với các điều kiện vật lý và/hoặc hóa học không thuận lợi. Do đó, một số lượng lớn các nghiên cứu tập trung vào cải thiện độ ổn định đã được thực hiện từ lâu. Ví dụ, công bố đơn patent Vương quốc Anh số 2262229 bộc lộ công thức dược phẩm muối natri của axit 3,5-đihydroxy-6-heptenoic được thế ở vị trí 7, là chất ức chế HMG-CoA reductaza, và mô tả phương pháp bảo chế yêu cầu môi trường kiềm (ví dụ, carbonat, bicarbonat) có khả năng tạo độ pH ít nhất là 8 cho dung dịch nước hoặc môi trường phân tán dược phẩm.

Ngoài ra, theo báo cáo đã có trong bài báo “Xác định rosuvastatin trong sự có mặt của sản phẩm phân hủy của nó bằng phương pháp sắc ký lỏng chỉ thị độ ổn định” trên tạp chí của Hiệp hội các nhà hoá học phân tích, tập 88, số 4, năm 2005 (*Determination of Rosuvastatin in the Presence of Its Degradation Products by a Stability-Indicating LC Method (Journal of AOAC International Vol. 88, No. 4, 2005)*), muối canxi rosuvastatin có thể bị phân hủy dễ dàng trong điều kiện axit có pH 5 hoặc thấp hơn, và nhờ sự oxy hóa, ánh sáng, hoặc nhiệt độ cao, và đối với công thức, sản phẩm hạt có diện tích tiếp xúc với môi trường lớn thì ít ổn định hơn so với viên nén không được bao, và viên nén bao phim ổn định hơn so với viên nén không được bao. Hơn nữa, trong bài báo “Nghiên cứu về độ ổn định của thuốc statin làm giảm cholesterol trong các mẫu nước sử dụng sắc ký lỏng cao áp và sắc ký lỏng-khối phổ” trên tạp chí Hóa môi trường số tháng 8 năm 2010, trang 185 (*Stability study of cholesterol lowering statin drug in aqueous samples using HPLC và LC-MS (Environ Chem Lett (2010) 8; 185)*), đã bộc lộ độ ổn định theo pH của simvastatin, lovastatin, và pravastatin, và ánh sáng hoặc dung môi.

Về vấn đề này, công bố đơn quốc tế số WO 00/35425 bộc lộ nỗ lực ổn định hóa

hỗn hợp statin sử dụng tác nhân đệm có khả năng tạo pH từ 7 đến 11, và patent Hàn Quốc số 10-0388713 bộc lộ phosphat ba lần, patent Hàn Quốc số 10-0698333 bộc lộ phương pháp ổn định hóa rosuvastatin sử dụng chế phẩm dược, trong đó anion đối kháng là muối vô cơ thay thế của phosphat. Đồng thời, các patent Hoa kỳ số 5686104 và 6126971 bộc lộ là atorvastatin được ổn định hóa nhờ sự bổ sung kim loại kiềm thổ được dùng.

Trong khía cạnh này, với sự sản xuất chế phẩm kết hợp chứa metformin và chất ức chế reductaza HMG-CoA, cần thiết kiểm soát thích hợp sự giải phóng mỗi dược chất trong cơ thể sống trong khi đồng thời đảm bảo rằng không có các tác dụng bất lợi (ví dụ, giảm độ ổn định, v.v.) có thể xảy ra giữa hai thành phần do sự kết hợp của hai hợp chất khác nhau. Cụ thể, công thức kết hợp cần được thiết kế theo cách sao cho mô hình giải phóng kéo dài ổn định của dược chất có thể được cung cấp cho metformin, đồng thời tạo độ ổn định phân hủy và oxy hóa được cấp cho chất ức chế reductaza HMG-CoA trong khi vẫn đảm bảo sự giải phóng tức thời của dược chất.

Tuy nhiên, như được mô tả ở trên, tác nhân giải phóng kéo dài đối với metformin có thể hạn chế sự giải phóng tức thời chất ức chế reductaza HMG-CoA, do đó gây khó khăn cho việc thiết kế công thức có thể đồng thời đáp ứng tốc độ giải phóng mong muốn cho cả hai thành phần. Tác nhân ổn định hóa chất ức chế reductaza HMG-CoA có thể có tác dụng tiêu cực lên tốc độ giải phóng, v.v., của metformin. Đó là, tác nhân giải phóng kéo dài hoặc tác nhân ổn định, v.v., được chứa trong chế phẩm kết hợp, có thể có nguy cơ cao gây ảnh hưởng tiêu cực lên độ ổn định chung của các dược chất và các tốc độ giải phóng chúng, và do đó không dễ thiết kế công thức kết hợp có khả năng đảm bảo độ ổn định và tốc độ giải phóng tối ưu.

Với lý do kiểm soát sự giải phóng kéo dài của metformin, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện trên các loại công thức có thể ngăn sự giải phóng thuốc nhanh bằng cách thiết lập công thức kiểu chất nền chứa một lượng nhất định các tác nhân kéo dài thời gian giải phóng thuốc có thể trương nở với trọng lượng phân tử cao và độ nhớt cao.

Thông thường, các tác nhân có thể trương nở dùng để kéo dài thời gian giải phóng là các polyme hút nước có cấu trúc mạng ba chiều, trong đó các polyme này được liên kết dày đặc về mặt hóa học hoặc vật lý, và do đó chúng trở nên phình to và tạo ra dạng gel hydrat hóa trong khoảng thời gian ngắn khi chúng tiếp xúc với dung dịch nước, nhờ

đó ngăn sự giải phóng thuốc tức thì. Tuy nhiên, khi phát triển công thức kết hợp để đồng thời có cả hai tác dụng giải phóng kéo dài loại duy trì trong dạ dày sử dụng các tác nhân có thể trương nở và giải phóng tức thì để thuốc được giải phóng nhanh tại thời điểm giải phóng ban đầu, có vấn đề là sự giải phóng thuốc tức thì bị trì hoãn do độ nhớt cao của các tác nhân trương nở cho tác dụng giải phóng kéo dài.

Để giải quyết các vấn đề này, đơn quốc tế số PCT/EP2003/004472 bộc lộ viên nén nhiều lớp trong đó trong đó mỗi loại thuốc được chứa trong một lớp khác nhau và lớp không chứa thuốc được bố trí ở giữa; và đơn patent Hàn Quốc số 10-2012-0120519 cũng bộc lộ viên nén nhiều lớp, trong đó-mỗi loại thuốc được chứa trong một lớp khác nhau và lớp trung gian không chứa thuốc được bố trí ở giữa.

Các công nghệ được mô tả ở trên đã nỗ lực giảm thiểu các phản ứng vật lý và hóa học giữa các thuốc sử dụng hệ viên nén nhiều lớp, nhờ đó cho phép cải thiện độ ổn định và giải phóng hiệu quả mỗi loại thuốc. Tuy nhiên, viên nén nhiều lớp có nhược điểm là quy trình sản xuất các viên nén nhiều lớp với ít nhất ba lớp có chi phí đáng kể cho các thành phần trong quá trình bào chế, làm tăng thời gian làm việc, và cũng như làm tăng khối lượng của viên nén do có thêm lớp trung gian, do đó khó áp dụng công nghệ này cho công thức metformin liều cao giải phóng kéo dài.

Đồng thời, công bố đơn quốc tế số WO 03/026637 bộc lộ chế phẩm kết hợp được sản xuất bằng cách bao polyme không tan trong nước trên công thức kiểm soát tốc độ giải phóng như là lớp trung gian trong khi công thức giải phóng tức thì được bao lên lớp ngoài, và patent Hàn Quốc số 10-0705210 bộc lộ phương pháp bào chế kết hợp trong đó polyme tan trong nước được bao trên công thức giải phóng kéo dài như là lớp trung gian trong khi công thức giải phóng tức thì được bao trên lớp ngoài. Các công nghệ này bộc lộ việc bao lớp trung gian đặt giữa hai thuốc khác nhau và nhờ đó thúc đẩy giảm thiểu các phản ứng vật lý và hóa học, cải thiện độ ổn định và giảm khối lượng của viên nén.

Tuy nhiên, vì thuốc cần giải phóng tức thì nên được bao ngoài công thức giải phóng kéo dài, dạng tinh thể của các dược chất có thể bị thay đổi trong quá trình hòa tan hoặc phân tán thuốc giải phóng tức thì, và cũng có vấn đề liên quan đến khía cạnh tài chính là khó đảm bảo sự đồng nhất về hàm lượng trong suốt quá trình bao khi sản xuất ở quy mô lớn. Đồng thời, mong muốn có thể áp dụng các công nghệ để các thành phần, là các

được chất, được chứa ở dạng vết trong công thức theo các patent được đề cập ở trên. Tuy nhiên, có sự hạn chế trong áp dụng các công nghệ này cho các thuốc có liều tương đối cao, và do đó không thể áp dụng các công nghệ này cho công thức muối canxi atorvastatin có liều đơn vị là từ 10 đến 80 mg.

Trong hoàn cảnh này, các tác giả sáng chế đã rất nỗ lực để phát triển công thức có khả năng đảm bảo độ ổn định và tốc độ giải phóng tối ưu, và kết quả là đã phát hiện được chế phẩm kết hợp gồm có chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất gồm có các hạt chứa metformin hoặc muối được dụng của nó và polyme trương nở và màng polyme không tan trong nước bao quanh hạt, và chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai chứa chất ức chế reductaza HMG-CoA, chế phẩm kết hợp với độ ổn định được cải thiện hiệu quả có thể được cung cấp bằng cách ngăn các phản ứng hóa học và vật lý giữa các dược chất trong khi vẫn đảm bảo đồng sự giải phóng ổn định mỗi dược chất có chứa trong đó, nhờ đó hoàn tất sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm kết hợp với độ ổn định được cải thiện hiệu quả bằng cách ngăn các phản ứng hóa học và vật lý giữa các dược chất trong khi vẫn đảm bảo sự giải phóng ổn định của mỗi dược chất trong đó, và phương pháp bào chế công thức này.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm được chứa metformin, dùng để điều trị bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin, v.v., và thuốc gốc statin, được sử dụng để điều trị chứng rối loạn chuyển hóa mỡ máu, v.v. Cụ thể, sáng chế đề cập đến chế phẩm với hệ hai pha có khả năng kiểm soát sự giải phóng đột ngột ban đầu đối với thuốc giải phóng kéo dài trong khi giải phóng nhanh thuốc giải phóng tức thì ở giai đoạn ban đầu mà không chịu ảnh hưởng bởi tác nhân có thể trương nở với độ nhớt cao và cải thiện độ ổn định thuốc, thông qua sự bào chế hạt được bao với polyme không tan trong nước, hạt chứa metformin hoặc muối được dụng của nó và polyme có thể trương nở.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Hệ kiểm soát sự giải phóng thuốc theo sáng chế tạo sự thuận tiện và tuân thủ dùng thuốc được cải thiện nhờ ngăn ngừa sự giải phóng đột ngột ban đầu thông qua sự điều khiển giải phóng kép bằng cách sử dụng đồng thời polyme có thể trương nở và polyme không tan trong nước, với chỉ một lượng nhỏ polyme. Hơn nữa, hệ kiểm soát giải phóng

thuốc theo sáng chế có thể kiểm soát sự trì hoãn tác dụng giải phóng tức thì bằng cách sử dụng màng polyme không tan trong nước bọc ngoài các hạt giải phóng kéo dài. Hệ kiểm soát giải phóng thuốc theo sáng chế do đó tạo ra hệ hai pha vừa có tác dụng giải phóng kéo dài và vừa có tác dụng giải phóng tức thì.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện kết quả của các thử nghiệm giải phóng thuốc đối với các chế phẩm kết hợp được bào chế theo các ví dụ 1 và 2 của sáng chế và viên nén Glucophage XR® 500 mg.

Fig.2 thể hiện kết quả của các thử nghiệm sự giải phóng thuốc đối với các chế phẩm kết hợp được bào chế theo các ví dụ 1 và 2 của sáng chế và viên nén Lipitor 10 mg.

Fig.3 thể hiện kết quả của các thử nghiệm sự giải phóng thuốc đối với các chế phẩm kết hợp được bào chế theo các ví dụ 3 và 4 của sáng chế và viên nén Crestor 10 mg.

Mô tả chi tiết sáng chế

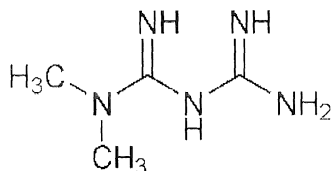
Các phương án ưu tiên của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dưới đây dựa trên các hình vẽ kèm theo. Tuy nhiên, sáng chế có thể được thực hiện ở các dạng khác nhau và không giới hạn các phương án được thiết lập ở đó. Đúng hơn là, các phương án này được thực hiện sao cho phần mô tả này sẽ là chi tiết và đầy đủ, và chuyển tải đầy đủ phạm vi của sáng chế tới người có trình độ trung bình trong lĩnh vực tương ứng.

Để giải quyết các vấn đề nêu trên, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp bao gồm chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất gồm các hạt chứa metformin hoặc muối được dụng của nó và polyme có thể trương nở và màng polyme không tan trong nước bao ngoài hạt, và chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai chứa chất ức chế reductaza HMG-CoA.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất” là chỉ chế phẩm chứa metformin hoặc muối được dụng của nó có khả năng giải phóng metformin trong thời gian dài bằng cách ngăn chặn sự giải phóng nhanh của nó. Với tác dụng giải phóng kéo dài, metformin hoặc muối được dụng của nó được tạo ra ở dạng hạt cùng với polyme có thể trương nở, và mỗi hạt được bao với màng polyme không tan trong nước.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “metformin” là chỉ hợp chất có tên hóa học là N,N-đimetylimidodicarbonimidic diamit (Công thức 1 dưới đây), được sử dụng làm tác nhân chữa bệnh để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Công thức 1



Metformin đã được sử dụng nhờ sự phân tách từ các nguồn có trong tự nhiên, bằng cách sản xuất thông qua sự biến đổi hóa học sau khi thu từ các nguồn tự nhiên, hoặc một cách dễ dàng nhờ sự tổng hợp hóa học theo phương pháp đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Ngoài ra, metformin có sẵn trên thị trường có thể được mua để sử dụng.

Tốt nhất là, metformin hoặc muối được dụng của nó có thể được chứa trong chế phẩm kết hợp theo sáng chế với lượng từ 250 mg đến 1.000 mg.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “polyme có thể trương nở” là polyme được dụng sẽ trương nở trong dung dịch nước, nhờ đó cho phép kiểm soát sự giải phóng thuốc. Theo sáng chế, polyme có thể trương nở tạo ra các hạt cùng với metformin hoặc muối được dụng của nó và biểu hiện đặc tính giải phóng kéo dài của metformin. Polyme có thể trương nở có thể được sử dụng theo sáng chế có thể bao gồm ít nhất là một chất được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropyl methylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, polyetylen oxit, carrageenan, gôm tự nhiên, gôm guar, gôm tragacanth, gôm keo ả rập (acacia gum), gôm đậu carob, gôm xanthan, polyvinyl alcohol, và polyvinylpyrrolidon, và tốt nhất là, hydroxypropyl methylxenluloza hoặc polyetylen oxit, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các chất này miễn là đó là polyme có thể trương nở được dụng có khả năng kiểm soát giải phóng thuốc theo mục đích của sáng chế. Tốt hơn là, polyme có thể trương nở có độ nhớt là 100 centipoise (cp) hoặc cao hơn.

Tốt hơn là, polyme có thể trương nở có thể được chứa trong chế phẩm kết hợp với lượng từ 10% trọng lượng đến 40% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất. Khi polyme có thể trương nở chiếm ít hơn 10% trọng lượng,

sẽ khó để kiểm soát hiệu quả sự giải phóng thuốc, trong khi đó, khi polyme có thể trương nở là nhiều hơn 40% trọng lượng, kích thước của viên nén trở nên quá lớn để dùng, và do đó không thích hợp.

Các hạt theo sáng chế chứa metformin hoặc muối được dụng của nó và polyme có thể trương nở được tạo ra bằng cách bao ngoài bề mặt bên ngoài bằng polyme không tan trong nước.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “polyme không tan trong nước” là để chỉ polyme được dụng có khả năng kiểm soát sự giải phóng thuốc, không tan trong nước hoặc khó tan trong nước. Đồng thời, mục đích của polyme không tan trong nước theo sáng chế không chỉ bao gồm ngăn sự giải phóng metformin hoặc muối được dụng của nó, mà còn ngăn chất ức chế reductaza HMG-CoA chứa trong chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai không bị tiếp xúc với polyme có thể trương nở. Tức là, chế phẩm kết hợp theo sáng chế được tạo ra sao cho polyme có thể trương nở có thể được ngăn không bị tiếp xúc vật lý và phản ứng hóa học với chất ức chế reductaza HMG-CoA nhờ phủ màng polyme không tan trong nước.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa chất ức chế reductaza HMG-CoA bên cạnh metformin, và polyme có thể trương nở được sử dụng để tạo tác dụng giải phóng kéo dài cho metformin hoặc muối được dụng của nó ngăn cản sự giải phóng chất ức chế reductaza HMG-CoA, và cũng làm tăng lượng tạp chất của chất ức chế reductaza HMG-CoA, nhờ đó làm giảm đáng kể độ ổn định của chế phẩm. Theo đó, kiểu công thức chứa polyme có thể trương nở cho tác dụng giải phóng kéo dài metformin nhưng không ảnh hưởng đến chất ức chế reductaza HMG-CoA, cần được xem xét. Với mục đích này, theo sáng chế, bề mặt ngoài của hạt, chứa metformin hoặc muối được dụng của nó và polyme có thể trương nở, được bao với polyme không tan trong nước, nhờ đó ngăn chặn sự tiếp xúc giữa polyme có thể trương nở và chất ức chế reductaza HMG-CoA.

Theo phương án ví dụ của sáng chế, khi không có polyme không tan trong nước, polyme có thể trương nở thể hiện tác động lên chất ức chế reductaza HMG-CoA, nhờ đó làm giảm tốc độ giải phóng của chất ức chế reductaza HMG-CoA và làm tăng sự tạo ra tạp chất. Mặt khác, trong trường hợp chế phẩm kết hợp theo sáng chế sử dụng màng polyme không tan trong nước, chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất và chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai lần lượt thể hiện mô hình giải phóng tương tự với mô hình giải

phóng ở công thức đơn, và không làm tăng sự tạo ra tạp chất. Vì chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất theo sáng chế không gây nên vấn đề độ nhót cao bởi polyme có thể trương nở trong khi kiểm soát hiệu quả sự giải phóng kéo dài metformin, do đó các kết quả này đưa ra giả thuyết là tác nhân tạo giải phóng kéo dài cho metformin không ảnh hưởng đến sự giải phóng tức thì của chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai.

Polyme không tan trong nước có thể được sử dụng theo sáng chế có thể bao gồm ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có copolyme metacrylic axit, etylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat, xenluloza axetat phtalat, các axit béo, các este axit béo, các rượu axit béo, và sáp, và tốt nhất là, copolyme axit metacrylic hoặc etylxenluloza, nhưng polyme không tan trong nước không bị giới hạn ở đó miễn là đó là polyme không tan trong nước được dùng có khả năng giải phóng được kiểm soát theo mục đích của sáng chế.

Tốt nhất là, polyme không tan trong nước theo sáng chế có thể được chứa với lượng từ 1% trọng lượng đến 20% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất. Khi hàm lượng polyme vượt quá 20% trọng lượng, nó sẽ làm tăng độ dày màng và làm chậm sự hydrat hóa của polyme có thể trương nở, và do đó không thích hợp để kiểm soát sự giải phóng ban đầu của thuốc.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai” là chỉ chế phẩm chứa chất ức chế reductaza HMG-CoA có thể phân rã hoàn toàn trong nước cất ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 5 phút.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “HMG-CoA”, là viết tắt của “3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A”, là tiền chất của quá trình sinh tổng hợp các sterol bao gồm cholesterols. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất ức chế reductaza HMG-CoA” là nói đến các hợp chất tạo hiệu quả làm giảm tổng mức cholesterol trong cơ thể sống và LDL-cholesterol bằng cách ức chế hoạt tính của reductaza HMG-CoA, chất tham gia vào các giai đoạn khởi đầu của sự chuyển hóa HMG-CoA thành mevalonat trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Ví dụ, chất ức chế reductaza HMG-CoA có thể là ít nhất một chất được chọn từ rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, và fluvastatin, hoặc muối được dùng, nhưng không bị giới hạn ở đó. Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm tác nhân kiềm hóa được dùng. Chất ức chế reductaza HMG-CoA theo sáng chế tốt nhất là atorvastatin hoặc rosuvastatin. Tốt

nhất là, chất ức chế reductaza HMG-CoA có thể được chứa trong chế phẩm kết hợp theo sáng chế với lượng từ 5 mg đến 160 mg. Ngoài ra, trong trường hợp rosuvastatin, chất này có thể được chứa trong chế phẩm kết hợp theo sáng chế với lượng từ 5 mg đến 40 mg.

Chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai có thể còn chứa tá dược rã và/hoặc hòa tan được dùng để được phân rã hoàn toàn trong nước cất ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 5 phút. Tá dược rã và/hoặc hòa tan có thể được sử dụng theo sáng chế có thể bao gồm ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat, crospovidon, natri carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza được thể ít, polysorbat, poloxamer, và natri lauryl sulfat, và tốt nhất là natri croscarmelloza hoặc crospovidon có thể được sử dụng, nhưng tá dược rã và/hoặc hòa tan không bị giới hạn ở đó miễn là chúng là các chất phụ gia được dùng có khả năng kiểm soát sự phân rã theo mục đích của sáng chế.

Công thức được phẩm kết hợp theo sáng chế có thể duy trì sự ổn định mà không có sự thay đổi nào về đặc tính ngay cả khi hai thuốc là metformin hoặc muối được dùng của nó và chất ức chế reductaza HMG-CoA được sản xuất và lưu trữ ở quy trình kết hợp.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dùng” là để chỉ loại công thức hóa học không ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học và đặc tính lý học của metformin hoặc chất ức chế reductaza HMG-CoA được sử dụng. Muối được dùng có thể bao gồm muối bổ sung axit có thể ở dạng muối bổ sung axit không độc chứa các anion được dùng, ví dụ, các axit vô cơ chẳng hạn như axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit hydrobromic và axit hydriodic; các axit carbonic hữu cơ chẳng hạn như axit tartaric, axit formic, axit citric, axit axetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit gluconic, axit benzoic, axit lactic, axit fumaric, axit maleic, và axit salicylic; các axit sulfonic như axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, và axit *p*-toluensulfonic; v.v. Ví dụ, muối được dùng có thể bao gồm các muối kim loại hoặc các muối kim loại kiềm thổ được tạo ra bởi liti, natri, kali, canxi, magie, v.v.; các muối axit amin như lysin, arginin, guanidin, v.v.; các muối hữu cơ như đixyclohexylamin, N-metyl-D-glucamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, dietanolamin, cholin, và trietylamin; v.v.

Đồng thời, công thức được phẩm kết hợp theo sáng chế có thể còn bao gồm lớp màng trên bề mặt ngoài. Lớp màng có thể, ví dụ, là lớp màng chắn, lớp màng chống ẩm.

hoặc lớp màng glucoza, v.v. Tốt hơn là, lớp màng bên ngoài được tạo ra từ vật liệu tan được trong nước, có thể bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxyethylxenluloza, xenluloza axetat phtalat, etylxenluloza, methylxenluloza, polymetacrylat, copolymer ghép polyvinyl alcohol-polyetylen glycol (Kollicoat®; BASF, Germany), polyvinyl alcohol (Opadry®; Colorcon, USA), hoặc kết hợp của chúng, nhưng không bị giới hạn ở đó.

Ngoài ra, công thức dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được tạo công thức bằng cách sử dụng thêm các chất phụ gia thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm trong phạm vi không làm ảnh hưởng đến hiệu quả của sáng chế, ví dụ như chất pha loãng, chất gắn dính, chất bôi trơn, chất điều chỉnh pH, tác nhân chống sỏi bột, tá dược hòa tan, và chất chống oxy hóa, v.v.

Công thức dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được bào chế ở nhiều dạng công thức khác nhau, ví dụ, các loại viên nén như viên nén không bao, viên nén bao phim, viên nén đơn lớp, viên nén hai lớp, viên nén nhiều lớp hoặc viên nén có lõi; bột; hạt; viên nang; v.v. Tốt nhất là, công thức dược phẩm kết hợp theo sáng chế được bào chế ở dạng viên nén hai lớp gồm có chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất và chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai.

Công thức dược phẩm kết hợp bào chế được theo sáng chế có thể cho đặc tính giải phóng thích hợp phù hợp cho mỗi loại dược chất bằng cách giải phóng kéo dài metformin và giải phóng nhanh chất ức chế reductaza HMG-CoA trong khi dùng ở cơ thể sống. Đồng thời, tính thuận tiện khi sử dụng được cải thiện bằng cách làm giảm lượng tác nhân giải phóng kéo dài cần thiết để metformin giải phóng kéo dài, trong khi thuốc cần giải phóng tức thì được hòa tan nhanh và độ ổn định của chất ức chế reductaza HMG-CoA được cải thiện nhờ chứa tác nhân ổn định hóa. Theo đó, công thức dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng hiệu quả để phòng và điều trị chứng rối loạn chuyển hóa mỡ máu, chứng xơ vữa động mạch, bệnh đái tháo đường, và các biến chứng của bệnh đái tháo đường.

Theo phương án ví dụ khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm kết hợp bao gồm bào chế chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất, bằng cách tạo các hạt chứa metformin hoặc muối dược dụng của nó, và polyme có thể trương nở, sau đó tạo màng polyme không tan trong nước bao ngoài hạt;

bào chế chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai chứa chất ức chế reductaza HMG-CoA; và

tạo công thức chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất và chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai thành chế phẩm có công thức đơn vị.

Ngoài ra, phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm tạo lớp màng trên bề mặt ngoài của chế phẩm kết hợp.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất”, “metformin”, “polyme có thể trương nở”, “polyme không tan trong nước”, “chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai”, “HMG-CoA”, “muối được dụng”, và “lớp màng” là giống như được mô tả ở trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa, và sáng chế không được bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1

1) Bào chế hạt metformin hydroclorua giải phóng kéo dài

Hạt metformin hydroclorua giải phóng kéo dài được bào chế theo thành phần và lượng được thể hiện trong Bảng 1. Cụ thể, metformin hydroclorua và keo silic đioxit được rây qua rây kích thước 20-mesh và được trộn với polyetylen oxit (Polyox[®] WSR301). Sau đó, hỗn hợp thu được được phun dung dịch gắn dính trong đó hỗn hợp dung môi chứa rượu isopropyl, axeton, và nước cất được trộn với tỷ lệ 6:3:1 được hòa tan ở nồng độ 10% trọng lượng/thể tích với bổ sung copolyme axit metacrylic (Eudragit[®] RS PO), sau đó được sấy khô trong thiết bị tạo hạt tầng sôi để tạo hạt, và hạt thu được được rây qua rây kích thước 20-mesh. Sản phẩm hạt thu được được xử lý với magie stearat và được phối trộn để tạo ra hạt metformin hydroclorua giải phóng kéo dài.

Bảng 1

Thành phần	metformin hydroclorua	500 mg
Chất bôi trơn	Keo silic đioxit	5 mg
Tác nhân không tan trong nước	Copolyme axit metacrylic (Eudragit [®] RS PO)	50 mg

Tác nhân trương nở	polyetylen oxit (Polyox® WSR301)	150 mg
Chất bôi trơn	Magie stearat	5 mg
Tổng trọng lượng		710 mg

2) Bào chế hạt atorvastatin giải phóng tức thì

Hạt atorvastatin giải phóng tức thì theo thành phần và lượng được thể hiện trong bảng 2. Cụ thể, muối canxi atorvastatin, canxi carbonat kết tủa, xenluloza vi tinh thể, lactoza hydrat, và natri croscarmelloza được trộn lẫn, được xử lý với hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 20% etanol để thu được hạt, và hạt thu được được sấy khô trong thiết bị sấy tầng sôi và sau đó được rây qua rây kích thước 20-meshe. Sản phẩm tạo hạt thu được được xử lý với natri croscarmelloza và magie stearat, và được phối trộn để tạo các hạt atorvastatin giải phóng tức thì.

Bảng 2

Thành phần	Muối Canxi Atorvastatin	10,85 mg
Chất pha loãng	canxi carbonat kết tinh	20 mg
Chất pha loãng	xenluloza vi tinh thể	58 mg
Chất pha loãng	lactoza hydrat	42,8 mg
Chất hoạt động bề mặt	Polysorbat 80	0,6 mg
Chất gắn dính	hydroxypropylxenluloza	3 mg
Tá được rã	natri croscarmelloza	14 mg
Chất bôi trơn	magie stearat	0,75 mg
Tổng trọng lượng		150 mg

3) Tạo viên nén hai lớp

Các hạt metformin hydroclorua và atorvastatin được tạo ra ở bước 1 và 2 nêu trên được nén thành các viên nén hai lớp lần lượt với lượng 710 mg và 150 mg, nhờ đó tạo ra các viên nén màu trắng có trọng lượng đơn vị là 860 mg cho mỗi viên nén.

4) Bào chế dung dịch bao và bao viên

Chảo bao viên (Hi-coater, Freund) được đổ đầy các viên nén được tạo ra ở bước 3 ở trên và nhiệt độ khí thổi được duy trì ở khoảng từ 30°C đến 40°C. 10g tác nhân phủ Opadry® 03B64650 (62,5% hydroxypropyl methylxenluloza 2910, 30,79% titan oxit, 6,25% polyetylen glycol 400, 0,27% oxit sắt màu vàng, 0,18% oxit sắt màu đỏ, và 0,01% hồ nhôm indigo carmin) được hòa tan trong 90 g nước để tạo ra dung dịch bao, dung

dịch này được phun lên các viên nén khô sử dụng vòi phun hoạt động ở áp suất khí quyển, và được sấy khô bằng cách cung cấp thêm dòng khí vào trong thời gian khoảng 10 phút, nhờ đó tạo ra 885 mg viên nén đơn vị theo sáng chế, trong đó lượng lớp bao trên mỗi viên nén là 25 mg.

Ví dụ 2

Các hạt metformin hydroclorua giải phóng kéo dài được bào chế theo thành phần và lượng được thể hiện trong bảng 3. Cụ thể, metformin hydroclorua và keo silic đioxit được rây qua rây kích thước 20-mesh và được trộn với hypromelloza (Metolose® 90SH-100,000 cp). Sau đó, hỗn hợp thu được được phun dung dịch gắn dính trong đó hỗn hợp dung môi chứa rượu isopropyl, axeton, và nước tinh khiết với tỷ lệ 6:3:1 được hòa tan ở nồng độ 10% trọng lượng/thể tích có bổ sung copolyme axit metacrylic (Eudragit® RS PO), sau đó sấy khô trong thiết bị tạo hạt kiểu tầng sôi để tạo hạt, và hỗn hợp thu được được rây qua rây kích thước 20-mesh. Sản phẩm tạo hạt thu được được trộn với magie stearat để bào chế các hạt metformin hydroclorua giải phóng kéo dài cuối cùng. Quy trình bào chế hạt atorvastatin giải phóng tức thời, đóng thành viên nén hai lớp và bao viên được thực hiện theo cách giống như ở ví dụ 1.

Bảng 3

Dược chất	metformin hydroclorua	500 mg
Chất bôi trơn	keo silic đioxit	5 mg
Tác nhân không tan trong nước	copolyme axit metacrylic (Eudragit® RS PO)	50 mg
Tác nhân trương nở	hypromelloza (Metolose® 90SH-100,000cp)	150 mg
Chất bôi trơn	magie stearat	5 mg
Tổng trọng lượng		710 mg

Ví dụ 3

Các hạt rosuvastatin giải phóng tức thời được bào chế theo thành phần và lượng được thể hiện trong bảng 4. Cụ thể, canxi hydro phosphat khan được sử dụng làm chất ổn định, và đặc biệt, muối canxi rosuvastatin, xenluloza vi tinh thể, lactoza hydrat, crospovidon, và magie stearat được phối trộn với canxi hydro phosphat khan để tạo các hạt rosuvastatin giải phóng tức thời. Quy trình bào chế các hạt metformin giải phóng kéo dài, đóng thành viên nén hai lớp và bao viên được thực hiện theo cách giống như ở

ví dụ 1.

Bảng 4

Dược chất	Muối rosuvastatin canxi	10,4 mg
Chất pha loãng	canxi hydro phosphate khan	20,9 mg
Chất pha loãng	xenluloza vi tinh thể	30,3 mg
Chất pha loãng	lactoza hydrat	78,4 mg
Tá dược rã	crospovidon	8,0 mg
Chất bôi trơn	magie stearat	2,0 mg
Tổng trọng lượng		150 mg

Ví dụ 4

Các hạt rosuvastatin giải phóng tức thời được bào chế theo cách tương tự như ở ví dụ 3, và các quy trình bào chế các hạt metformin giải phóng kéo dài, đóng thành viên nén hai lớp và bao viên được thực hiện theo cách giống như ở ví dụ 2.

Ví dụ so sánh 1

Các hạt atorvastatin giải phóng tức thời được bào chế theo cách tương tự như ở ví dụ 1 và sau đó được dập viên thành các viên nén đơn. Lượng chất bao trên mỗi viên nén là 5 mg, và từ đó thu được các viên nén đơn vị 155 mg.

Ví dụ so sánh 2

Các hạt rosuvastatin giải phóng tức thời được bào chế theo cách tương tự như ở ví dụ 3 và sau đó được dập viên thành các viên nén đơn. Lượng chất bao trên mỗi viên nén là 5 mg, và từ đó thu được các viên nén đơn vị 155 mg.

Các ví dụ so sánh 3 và 4

Các hạt metformin hydroclorua giải phóng kéo dài được bào chế theo thành phần và lượng được thể hiện trong bảng 5. Cụ thể, metformin hydroclorua và keo silic đioxit được rây qua rây kích thước 20 mesh, được trộn với xenluloza vi tinh thể, và được xử lý với polyvinylpyrrolidon (K-30) đã hòa tan trong nước cất để tạo hạt. Hỗn hợp thu được được sấy trong máy sấy kiểu tầng sôi và rây qua rây kích thước 20-mesh. Sản phẩm hạt thu được được trộn với polyetylen oxit (Polyox® WSR301) và magie stearat, và được phối trộn để bào chế các hạt metformin hydroclorua giải phóng kéo dài cuối cùng.

Bảng 5

Dược chất	metformin hydroclorua	500 mg
Chất bôi trơn	Keo silic đioxit	5 mg
Tá dược	Xenluloza vi tinh thể	50 mg
Chất gắn dính	polyvinylpyrrolidon (K-30)	10 mg
Tác nhân trương nở	polyetylen oxit (Polyox [®] WSR301)	200 mg
Chất bôi trơn	magie stearat	5 mg
Tổng trọng lượng		770 mg

Các quy trình bào chế các hạt atorvastatin giải phóng tức thời, đóng thành viên nén hai lớp và bao viên được thực hiện theo cách giống như ở ví dụ 1, và lượng các viên nén cuối cùng thu được là 945 mg (Ví dụ so sánh 3).

Các quy trình bào chế các hạt rosuvastatin giải phóng tức thời, đóng thành viên nén hai lớp và bao viên được thực hiện theo cách giống như ở ví dụ 3, và lượng các viên nén cuối cùng thu được là 945 mg (Ví dụ so sánh 4).

Các ví dụ so sánh 5 và 6

Các hạt metformin hydroclorua giải phóng kéo dài được bào chế theo thành phần và lượng được thể hiện trong bảng 6. Cụ thể, metformin hydroclorua và keo silic đioxit được rây qua rây kích thước 20 mesh, được trộn với xenluloza vi tinh thể, và được xử lý với polyvinylpyrrolidon (K-30) đã hòa tan trong nước cất để tạo hạt. Hỗn hợp thu được được sấy khô trong máy sấy kiểu tầng sôi và được rây qua rây kích thước 20 mesh. Sản phẩm hạt thu được được trộn với hypromelloza (Metolose[®] 90SH-100,000 cp) và magie stearat, và được phối trộn để bào chế các hạt metformin hydroclorua giải phóng kéo dài cuối cùng.

Bảng 6

Dược chất	metformin hydroclorua	500 mg
Chất bôi trơn	keo silic đioxit	5 mg
Tá dược	xenluloza vi tinh thể	50 mg
Chất gắn dính	polyvinylpyrrolidon (K-30)	10 mg
Tác nhân trương nở	hypromelloza (Metolose [®] 90SH-100,000cp)	200 mg
Chất bôi trơn	magie stearat	5 mg
Tổng trọng lượng		770 mg

Các quy trình bào chế các hạt atorvastatin giải phóng tức thời, đóng thành viên nén

hai lớp và bao viên được thực hiện theo cách giống như ở ví dụ 1, và lượng viên nén cuối cùng thu được là 945 mg (Ví dụ so sánh 5).

Các quy trình bào chế các hạt rosuvastatin giải phóng tức thời, đóng thành viên nén hai lớp và bao viên được thực hiện theo cách giống như ở ví dụ 3, và lượng các viên nén cuối cùng thu được là 945 mg (Ví dụ so sánh 6).

Các ví dụ từ 5 đến 8

Các hạt metformin hydroclorua giải phóng kéo dài được bào chế theo thành phần và lượng được thể hiện trong bảng 7. Cụ thể, các hạt metformin hydroclorua giải phóng kéo dài được bào chế theo cách tương tự như ở ví dụ 1, trừ việc chúng được bào chế sử dụng các thành phần Eudragit® S100, Ethocel® Std 14, rượu xetylic, và Kollicoat® SR 30D, tương ứng (xem Bảng 7), thay cho copolyme axit metacrylic (Eudragit® RS PO). Lượng mỗi viên nén thu được sau khi đóng thành các viên nén hai lớp và bao viên là 885 mg.

Bảng 7

	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8
Metformin hydroclorua	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
Keo silic đioxit	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
Polyetylen oxit (Polyox® WSR301)	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg
Copolyme axit metacrylic (Eudragit® S100)	50 mg	-	-	-
Etylxenluloza (Ethocel® Std 14)	-	50 mg	-	-
Sáp (rượu xetylic)	-	-	50 mg	-
Polyvinyl axetat (Kollicoat® SR 30D)	-	-	-	50 mg
Magie stearat	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
Tổng cộng	710 mg	710 mg	710 mg	710 mg

Ví dụ thực nghiệm 1: Thử nghiệm giải phóng metformin

Để xác nhận chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể thể hiện tốc độ giải phóng tương đương với thuốc đối chứng là viên nén Glucophage XR® 500 mg hay không, thử nghiệm giải phóng được thực hiện đối với các chế phẩm kết hợp được bào chế ở trên.

Cụ thể, các hỗn hợp giải phóng kéo dài được bào chế ở các ví dụ 1 và 2 và các ví

dự so sánh 3 và 5, và viên nén Glucophage XR® 500 mg có trên thị trường, được sử dụng để đối chiếu, được thử nghiệm ở nhiệt độ 37°C trong 900 mL môi trường hòa tan là đệm phosphat (pH 6,8) ở tốc độ quay 50 vòng/phút theo phương pháp hòa tan (Method II) được mô tả trong Dược điển Hoa Kỳ (United States Pharmacopeia – USP). Các mẫu được thu gom theo lịch trình và được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (High-performance liquid chromatography – HPLC) để tính toán tốc độ giải phóng. Các kết quả được thể hiện trong bảng 8 và Fig.1.

Điều kiện được sử dụng cho HPLC như sau.

Cột: Waters XBridge (C18, 150 mm × 4,6 mm, 5 µm)

Đầu dò: đầu dò quang phổ (218 nm)

Pha động: dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 17 g NH₄H₂PO₄ trong 1 L nước và điều chỉnh độ pH bằng 3,0 với axit phosphoric

Tốc độ chảy: 1,0 mL/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian phân tích: 4 phút

Bảng 8

Thời gian giải phóng (phút)	Tốc độ giải phóng Metformin Hydroclorua (%)				
	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 5	Viên nén Glucophage XR® 500 mg
30	17,3±1,6	18,6±0,1	16,2±0,1	17,6±0,5	15,8±3,2
60	25,3±1,3	26,4±1,1	25,7±0,2	26,5±0,5	24,9±3,1
90	32,4±2,2	34,1±1,2	33,6±0,5	34,8±0,7	31,6±3,2
120	39,0±2,4	40,7±1,5	40,1±0,3	41,1±0,9	37,1±3,4
180	48,8±3,4	50,8±2,0	51,6±0,7	52,0±1,2	47,1±2,8
240	58,4±3,9	60,7±2,0	60,9±1,0	61,2±1,5	55,2±3,0
360	72,1±4,6	74,6±1,9	75,4±1,0	76,1±1,8	67,3±3,1
480	80,4±3,9	82,4±1,4	85,6±0,7	86,3±1,6	76,8±2,4
600	87,2±2,1	89,4±0,7	90,7±0,1	92,1±1,4	83,9±2,3
720	92,0±1,3	94,2±0,1	94,6±0,1	96,7±0,6	88,9±2,3

Các thử nghiệm giải phóng được thực hiện đối với metformin hydroclorua trên các chế phẩm kết hợp được bào chế theo các ví dụ 1 và 2 và các ví dụ so sánh 3 và 5, và các kết quả được so sánh với thuốc đối chứng là viên nén Glucophage XR® 500 mg. Các kết quả thể hiện rằng các chế phẩm kết hợp đã biểu hiện các tốc độ giải phóng tương tự với viên nén Glucophage XR® 500 mg. Từ các kết quả này, có thể xác nhận là sự giải phóng thuốc đã được kiểm soát hiệu quả sử dụng polyme có thể trương nở và polyme không tan trong nước. Việc kiểm soát sự giải phóng thuốc có ý nghĩa cao khi khối lượng viên nén của viên nén Glucophage XR® 500 mg là 1.000 mg hoặc cao hơn trong khi khối lượng viên nén của các chế phẩm kết hợp theo sáng chế là 900 mg hoặc thấp hơn.

Đồng thời, các viên nén giải phóng kéo dài được bào chế ở các ví dụ 5, 6, 7, và 8 theo các loại polyme không tan trong nước, và sản phẩm thương mại là viên nén Glucophage XR® 500 mg, được sử dụng làm thuốc đối chứng, được phân tích dưới các điều kiện giống nhau như được mô tả ở trên, và các kết quả được thể hiện trong Bảng 9 dưới đây. Kết quả phân tích cho thấy, các viên nén giải phóng kéo dài được bào chế ở các ví dụ 5, 6, 7, và 8 đã thể hiện có quá trình giải phóng thuốc tương tự với thuốc đối chứng là viên nén Glucophage XR® 500 mg. Từ kết quả này, có thể xác nhận là sự giải phóng thuốc đã được kiểm soát hiệu quả sử dụng polyme có thể trương nở và polyme không tan trong nước.

Bảng 9

Thời gian giải phóng (phút)	Tốc độ giải phóng của Metformin Hydroclorua (%)				
	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Viên nén Glucophage XR® 500 mg
30	21,2±2,9	23,8±3,1	24,4±2,8	23,9±2,9	15,8±3,2
60	28,0±2,1	30,6±2,8	33,4±2,6	33,2±1,8	24,9±3,1
90	36,0±1,5	41,7±2,1	43,8±2,5	42,4±1,8	31,6±3,2
120	42,7±1,2	50,0±1,9	52,9±2,1	49,8±1,0	37,1±3,4
180	53,8±1,1	63,2±1,8	66,9±2,0	61,0±1,1	47,1±2,8
240	65,1±0,9	73,9±1,9	76,4±2,1	69,5±0,9	55,2±3,0
360	78,9±0,9	85,4±1,5	89,0±1,8	81,9±0,8	67,3±3,1
480	87,2±0,6	91,4±1,3	92,2±1,2	87,8±0,8	76,8±2,4
600	92,3±0,5	92,6±0,9	99,4±0,8	92,7±0,5	83,9±2,3

720	94,4±0,4	97,1±0,8	99,5±0,8	93,6±0,2	88,9±2,3
-----	----------	----------	----------	----------	----------

Ví dụ thực nghiệm 2: Thử nghiệm giải phóng atorvastatin

Để xác nhận các chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể duy trì nồng độ không đổi trong máu thông qua tác dụng giải phóng tức thời của thuốc giải phóng nhanh hay không, viên nén Lipitor® 10 mg, tức là thuốc đối chứng của muối atorvastatin canxi, các chế phẩm được bào chế ở các ví dụ so sánh 1, 3, và 5, và các ví dụ 1 và 2 được thử nghiệm ở nhiệt độ 37°C trong 900 mL môi trường hòa tan là nước cất ở tốc độ quay 50 vòng/phút theo phương pháp hòa tan (Method II) được mô tả trong USP. Các mẫu được thu gom theo lịch trình và được phân tích qua HPLC để tính toán tốc độ giải phóng. Kết quả được thể hiện trong bảng 10 và Fig.2.

Điều kiện được sử dụng cho HPLC như sau.

Cột: Phenomenex Luna (C18, 250 mm × 4,6 mm, 5 µm)

Đầu dò: đầu dò quang phổ (244 nm)

Pha động: hỗn hợp amoni xitrat 0,05 mol/L (pH 4.0):ACN:THF = 2:2:1

Tốc độ chảy: 1,5 mL/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian phân tích: 4 phút

Bảng 10

Thời gian giải phóng (phút)	Tốc độ giải phóng của Atorvastatin (%)					
	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 5	Viên nén Lipitor® 10 mg
5	61,2±2,5	64,5±3,0	65,1±5,3	41,3±21,7	42,5±10,9	69,5±2,5
10	78,8±3,1	79,1±2,0	86,9±3,3	54,1±14,0	62,7±7,7	84,4±1,5
15	88,7±2,8	86,8±2,3	93,6±1,3	53,6±12,9	72,2±5,4	89,1±1,6
30	94,6±1,8	93,8±2,1	97,5±0,6	78,6±9,0	81,6±4,2	94,6±1,6
Thời gian rã	3 phút 20 giây	3 phút 10 giây	3 phút 10 giây	10 phút 50 giây	9 phút 40 giây	3 phút 10 giây

Trong thí nghiệm trên, chế phẩm theo ví dụ so sánh 1 (các viên nén atorvastatin đơn) thể hiện tốc độ giải phóng tương tự với thuốc đối chứng là viên nén Lipitor® 10

mg, được bào chế và tốc độ giải phóng thuốc được đánh giá. Trong khi các chế phẩm kết hợp được bào chế sử dụng các hạt atorvastatin, được bào chế theo cách tương tự như ở ví dụ so sánh 1, theo các phương pháp ở ví dụ so sánh 3 và ví dụ so sánh 5, có sự chậm trễ trong phân rã lớp giải phóng tức thời của các hạt atorvastatin do polyme có thể trương nở, do đó làm giảm tốc độ giải phóng.

Đồng thời, trong các ví dụ 1 và 2, trong đó các viên metformin giải phóng kéo dài được bào chế bằng cách bao polyme không tan trong nước bên ngoài polyme có thể trương nở và metformin hydroclorua, thời gian phân rã của atorvastatin được giữ ở mức bằng hoặc tương tự với thời gian phân rã của các viên nén atorvastatin đơn. Tức là, có thể xác nhận rằng, bằng cách ngăn sự tiếp xúc vật lý giữa hai loại hạt theo sáng chế, các hạt atorvastatin hydroclorua giải phóng tức thời được phân rã và giải phóng theo cách tương tự với các viên nén đơn, và điều này cho thấy có thể áp dụng tương tự một cách hiệu quả cho chế phẩm kết hợp đòi hỏi có hệ hai pha gồm có chế phẩm giải phóng kéo dài và chế phẩm giải phóng nhanh để giải phóng thuốc tức thời.

Đồng thời, thí nghiệm tương tự được thực hiện đối với các chế phẩm được bào chế theo các ví dụ từ 5 đến 8. Các chế phẩm theo các ví dụ từ 5 đến 8 được bào chế bằng các bao polyme không tan trong nước khác bên ngoài polyme có thể trương nở và metformin hydroclorua, thay cho copolyme axit metacrylic (Eudragit® RS PO), trong đó các hạt atorvastatin được bào chế theo cách tương tự như ở ví dụ so sánh 1 được dập viên thành các viên nén hai lớp. Các kết quả của thử nghiệm giải phóng thuốc được thể hiện trong bảng 11 dưới đây.

Bảng 11

Thời gian giải phóng (phút)	Tốc độ giải phóng Atorvastatin (%)				
	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Viên nén Lipitor® 10 mg
5	62,1±3,5	61,7±2,7	61,9±3,1	63,4±2,8	69,5±2,5
10	79,4±2,9	78,4±2,5	79,5±2,7	79,8±1,9	84,4±1,5
15	89,1±1,9	90,1±2,9	90,4±3,1	91,4±1,4	89,1±1,6
30	95,1±3,1	94,8±2,1	93,4±1,8	93,9±1,1	94,6±1,6
Thời gian rã	4 phút 30 giây	4 phút 50 giây	4 phút 40 giây	4 phút 10 giây	3 phút 10 giây

Tốc độ giải phóng atorvastatin được thể hiện tương tự với công thức ở ví dụ so

sánh 1, mà không bị ảnh hưởng bởi polyme có thể trương nở với độ nhớt cao. Đồng thời, khi polyme không tan trong nước không phải copolyme axit metacrylic (Eudragit® RS PO) được sử dụng, hiệu quả ngăn chặn sự tiếp xúc vật lý giữa hai loại hạt được thể hiện là giống nhau.

Ví dụ thực nghiệm 3: Thử nghiệm giải phóng rosuvastatin

Để xác nhận tốc độ giải phóng đối với chế phẩm muối canxi rosuvastatin, viên nén Crestor® 10 mg, tức là thuốc đối chứng của muối canxi rosuvastatin, và các chế phẩm được bào chế ở các ví dụ so sánh 2, 4, và 6 và các ví dụ 3 và 4 được thử nghiệm ở nhiệt độ 37°C trong 900 mL dung dịch đệm xitrat (pH 6,6) ở tốc độ quay 50 vòng/phút theo phương pháp hòa tan (Method II) được mô tả trong USP. Các mẫu được thu gom theo lịch trình và được phân tích qua HPLC để tính toán các tốc độ giải phóng. Các kết quả được thể hiện trong bảng 12 và Fig.3.

Điều kiện được sử dụng cho HPLC như sau.

Cột: Capcell Pak (C18, 75 mm × 4,6 mm, 3 µm)

Đầu dò: đầu dò quang phổ (242 nm)

Pha động: nước tinh khiết:ACN:axit phosphoric = 600:400:1

Tốc độ chảy: 1,0 mL/phút

Nhiệt độ cột: nhiệt độ phòng

Thời gian phân tích: 5 phút

Bảng 12

Thời gian giải phóng (phút)	Tốc độ giải phóng Rosuvastatin (%)					
	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 6	Viên nén Crestor® 10 mg
5	78,3±5,1	78,1±3,7	76,8±4,8	58,4±7,1	63,4±8,1	75,3±7,0
10	92,4±3,8	91,9±2,3	91,4±2,7	84,1±6,1	86,1±3,7	91,6±3,4
15	95,2±2,2	94,7±0,9	94,4±1,1	87,4±3,1	88,4±3,4	94,2±1,8
30	96,1±1,7	95,1±0,8	95,1±0,8	89,1±2,7	89,4±3,2	95,6±1,7
Thời gian rã	2 phút 40 giây	2 phút 40 giây	2 phút 50 giây	9 phút 30 giây	8 phút 50 giây	2 phút 50 giây

Trong thí nghiệm trên, chế phẩm theo ví dụ so sánh 2 (các viên nén atorvastatin

đơn) thể hiện tốc độ giải phóng tương tự với thuốc đối chứng là viên nén Crestor® 10 mg, được bào chế và tốc độ giải phóng thuốc được đánh giá. Ở chế phẩm theo các ví dụ so sánh 4 và 6 chịu ảnh hưởng bởi polyme có thể trương nở, dẫn đến sự chậm trễ trong phân rã lớp hạt giải phóng tức thời, do đó làm giảm tốc độ giải phóng thuốc. Kết quả này cũng giống như kết quả của thử nghiệm giải phóng atorvastatin được đánh giá trước đó, và có thể xác nhận rằng các hạt giải phóng nhanh được giải phóng tức thời nhờ tác dụng của lớp bao bằng polyme không tan trong nước khi bào chế các chế phẩm kết hợp giữa các hạt giải phóng kéo dài và các hạt giải phóng tức thời.

Ví dụ thực nghiệm 4: Thử nghiệm độ ổn định – tương tác giữa muối canxi atorvastatin và các tá dược

Để lựa chọn tá dược phù hợp nhất cho sự ổn định các muối canxi atorvastatin, thử nghiệm ổn định hóa học được thực hiện giữa các muối canxi atorvastatin và các tá dược. Cụ thể, 1 g muối canxi atorvastatin và 5 g mỗi tá dược được phối trộn lẫn lượt ở nhiệt độ phòng và được đóng gói vào các lọ thủy tinh nhỏ ở dạng bột. Các lọ thủy tinh này được bảo quản trong thời gian 4 tuần ở các điều kiện căng thẳng (60°C, độ ẩm tương đối 80%), hàm lượng ẩm (%) được xác định thông qua HPLC, và các kết quả được thể hiện trong bảng 13 dưới đây.

Các điều kiện được sử dụng cho HPLC như sau:

Cột: Gemini (C18, 250 mm × 4,6 mm, 5 µm)

Đầu dò: Đầu dò quang phổ (244 nm)

Pha động: hỗn hợp amoni citrat 0,05M (pH4,0):ACN:THF = 53:27:20

Tốc độ chảy: 1,5 mL/phút

Bảng 13

Mẫu	Giai đoạn ban đầu	Sau 4 tuần
Muối canxi atorvastatin	0,02	0,13
Muối canxi atorvastatin / Eudragit® RS PO	0,06	0,22
Muối canxi atorvastatin / Eudragit® S100	0,06	0,27
Muối canxi atorvastatin / Kollicoat® SR 30D	0,06	0,29
Muối canxi atorvastatin / rượu xetylic	0,05	0,22
Muối canxi atorvastatin / Ethocel® Std 14	0,05	0,23

Muối canxi atorvastatin / Polyox® WSR301	0,10	0,53
Muối canxi atorvastatin / Metolose® 90SH-100,000cp	0,08	0,37
Muối canxi atorvastatin / metformin hydroclorua	0,07	0,31

Như được thể hiện trong bảng 13, các muối canxi atorvastatin đã cho thấy các giá trị tổng lượng tạp chất khác nhau phụ thuộc vào các tá dược được phối trộn cùng. Các giá trị tổng lượng tạp chất của các thành phần cấu thành khác của chế phẩm kết hợp, như metformin hydroclorua, và các polyme có thể trương nở, như polyetylen oxit (Polyox® WSR301) và hypromeloza (Metolose® 90SH-100,000cp), đã cho thấy các giá trị tạp chất tổng cộng cao so với các polyme không tan trong nước. Theo đó, có thể xác nhận rằng khi các thành phần cấu thành này được tiếp xúc trực tiếp với muối canxi atorvastatin, sẽ có sự giảm đáng kể độ ổn định của các chế phẩm kết hợp chứa các thành phần đó.

Trong số các polyme không tan trong nước, việc tăng lượng tạp chất trong copolyme axit metacrylic (Eudragit® RS PO), sáp (rượu xetyl), và etylxenluloza (Ethocel® Std 14) được thể hiện thấp hơn so với khi sử dụng các polyme không tan trong nước khác với polyme có thể trương nở và metformin hydroclorua khi bào chế các chế phẩm kết hợp, do đó cho phép bảo quản các chế phẩm thuận lợi hơn khi được bào chế sử dụng các phương pháp đã có để bào chế các loại chế phẩm metformin giải phóng kéo dài đã biết trong lĩnh vực tương ứng, về khía cạnh độ ổn định.

Từ phần mô tả ở trên, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực tương ứng sẽ nhận thấy là sáng chế có thể được thực hiện với nhiều dạng cụ thể khác mà không tách khỏi phạm vi hoặc bản chất của sáng chế. Các phương án được mô tả được xem xét là chỉ nhằm mục đích minh họa và không làm giới hạn sáng chế. Phạm vi của sáng chế, do đó, chỉ được xác định bằng cách điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo mà không phải là phần mô tả ở trên. Tất cả các thay đổi của các phương án thực hiện nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ đều thuộc phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm kết hợp bao gồm:

chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất, bao gồm các hạt chứa metformin hoặc muối được dụng của nó và polyme có thể trương nở, và màng polyme không tan trong nước để bao ngoài hạt; và

chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai chứa chất ức chế reductaza HMG-CoA.

2. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó polyme có thể trương nở là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, polyetylen oxit, carrageenan, gôm tự nhiên, gôm guar, gôm tragacanth, gôm acacia, gôm đậu carob, gôm xanthan, polyvinyl alcohol, và polyvinylpyrrolidon.

3. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó polyme có thể trương nở có độ nhớt là 100 centipoise (cp) hoặc cao hơn.

4. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó polyme không tan trong nước là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có copolime axit metacrylic, etylxenluloza, xenluloza axetat succinat, xenluloza axetat phthalat, các axit béo, các este axit béo, các rượu axit béo, và sáp.

5. Chế phẩm kết hợp theo điểm 4, trong đó axit béo và este axit béo là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có glyxeryl palmitostearat, glyxeryl stearat, glyxeryl behenat, xetyl palmitat, glyxeryl monooleat, axit stearic, và hỗn hợp của chúng;

rượu axit béo là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có rượu xetostearylic, rượu xetylic, rượu stearylic, và hỗn hợp của chúng; và

sáp là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có sáp carnauba, sáp ong, sáp vi tinh thể, và hỗn hợp của chúng.

6. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó metformin hoặc muối được dụng của nó có lượng từ 250 mg đến 1.000 mg.

7. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó polyme không tan trong nước có lượng từ 1% trọng lượng đến 20% trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất.

8. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó polyme có thể trương nở có lượng từ 1% trọng lượng đến 40% trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất.

9. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó chất ức chế reductaza HMG-CoA là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, và fluvastatin.

10. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó chất ức chế reductaza HMG-CoA có lượng từ 5mg đến 160mg.

11. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai được phân rã hoàn toàn trong nước cất ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 5 phút.

12. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó chế phẩm được tạo công thức sao cho sự tiếp xúc vật lý hoặc phản ứng hóa học giữa polyme có thể trương nở trong chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất và chất ức chế reductaza HMG-CoA được ngăn chặn bởi màng polyme không tan trong nước.

13. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó chế phẩm kết hợp là viên nén không bao, viên nén bao phim, viên nén hai lớp, viên nén nhiều lớp hoặc viên nén có lõi.

14. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất và chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai được tạo ra ở dạng viên nén hai lớp.

15. Phương pháp bào chế chế phẩm kết hợp theo điểm 1, bao gồm bước:

bào chế chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất bằng cách bào chế các hạt chứa metformin hoặc muối được dụng của nó, và polyme có thể trương nở, sau đó tạo màng polyme không tan trong nước bên ngoài các hạt;

bào chế chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai chứa chất ức chế reductaza HMG-CoA; và

tạo công thức chế phẩm giải phóng kéo dài thứ nhất và chế phẩm giải phóng tức thì thứ hai thành chế phẩm có công thức đơn vị.

16. Phương pháp theo điểm 15, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước tạo lớp màng trên bề mặt ngoài của chế phẩm kết hợp.

Fig.1

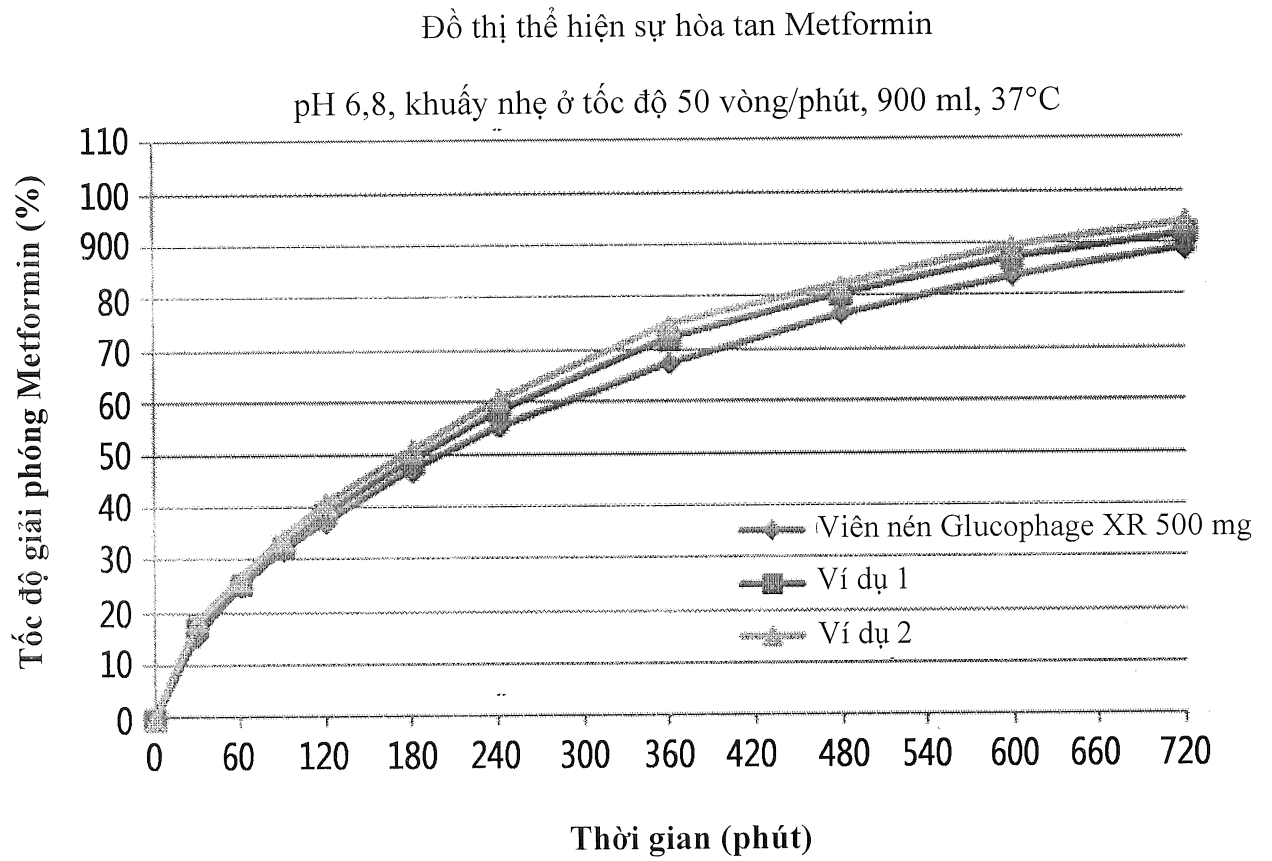


Fig.2

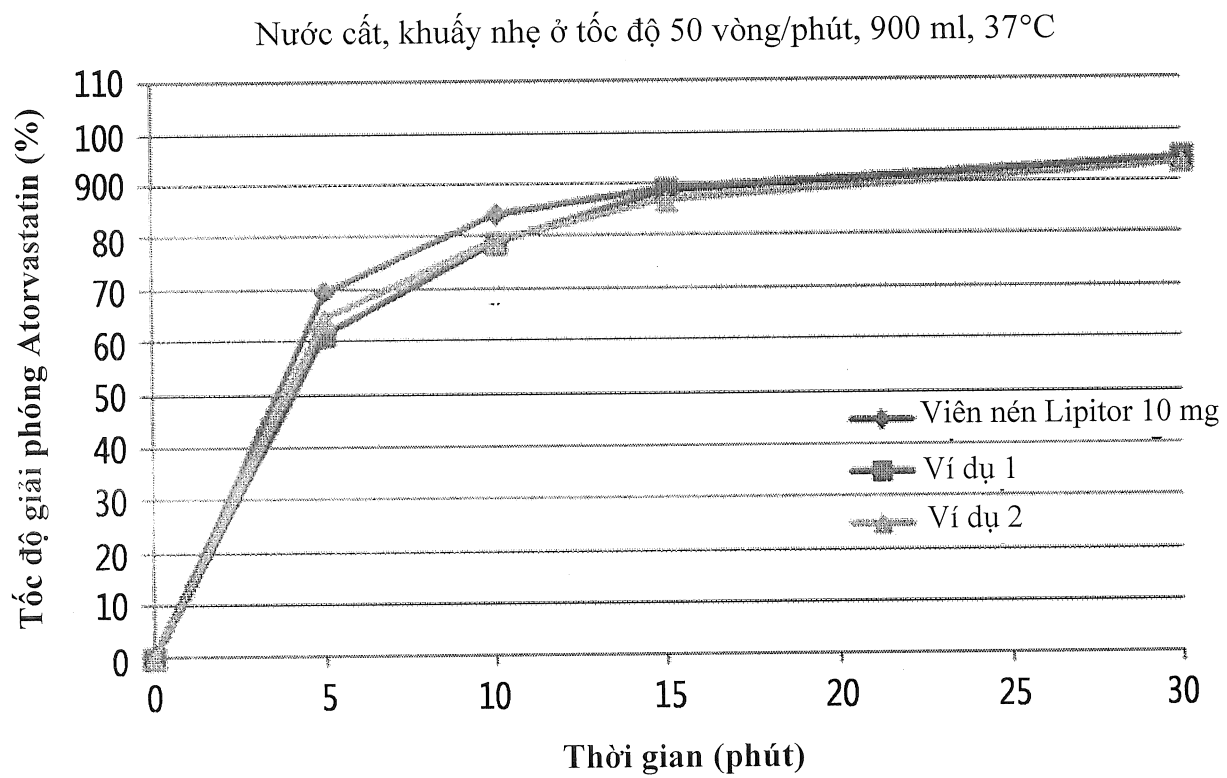


Fig.3

