



(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

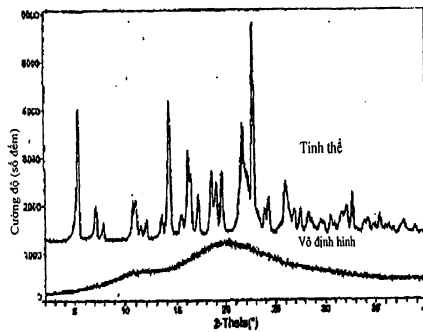
(11) 
1-0021824

(51)⁷ **C07D 211/90, A61K 31/435, A61P 9/12** (13) **B**

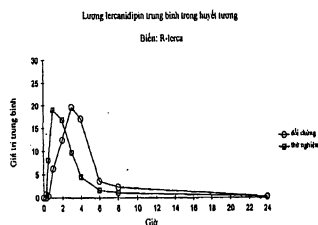
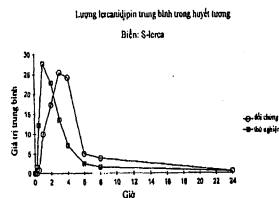
(21) 1-2007-01910 (22) 24.02.2006
(86) PCT/EP2006/001782 24.02.2006 (87) WO2006/089787 31.08.2006
(30) 60/656,836 25.02.2005 US
(45) 25.10.2019 379 (43) 26.11.2007 236
(73) RECORDATI IRELAND LIMITED (IE)
Raheens East, Ringaskiddy, County Cork, Ireland
(72) LEONARDI, Amedeo (IT), MOTTA, Gianni (IT), BERLATI, Fabio (IT)
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyển (INVENCO.,LTD)

(54) **HỢP CHẤT LERCANIDIPIN HYDROCLORUA VÔ ĐỊNH HÌNH**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất lercanidipin hydroclorua vô định hình có độ tinh khiết ít nhất là 99,5%, trong đó hợp chất này được micron hóa đến cỡ hạt D (90%) nhỏ hơn 15 μm .



Mẫu nhiễu xạ bột tia X của Lercanidipin HCl tinh thể (Ler3) và vô định hình (Ler1)



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất lercanidipin hydroclorua vô định hình có độ tinh khiết ít nhất là 99,5% và được phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Lercanidipin (metyl 1,1,N-trimetyl-N-(3,3-diphenylpropyl)-2-aminoetyl 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat) là một chất đối kháng dihydropyridin canxi ưa dầu có tác dụng kéo dài và tính chọn lọc mạch cao. Tác dụng sinh học của lercanidipin bắt nguồn từ khả năng đối kháng cạnh tranh với tiểu đơn vị dihydropyridin của kênh canxi dạng L.

Lercanidipin có tác dụng như là một chất chống tăng huyết áp. Lercanidipin làm giảm huyết áp bằng cách phong bế kênh canxi của cơ trơn động mạch, do đó làm giảm sức cản mạch máu ngoại vi. Lercanidipin không gây ra sự co thắt tim âm tính mà chỉ đôi lúc tạo ra nhịp tim nhanh phản xạ nhẹ thường trong khoảng thời gian ngắn. Lercanidipin đã được chấp nhận trong việc điều trị chứng cao huyết áp và được đưa ra thị trường từ năm 1996 ở một vài nước châu Âu dưới nhãn hiệu ZanidipTM.

Dạng muối hydroclorua của lercanidipin là sẵn có trên thị trường do Recordati S.p.A sản xuất (Milan, Italia). Các phương pháp để điều chế lercanidipin hydroclorua cũng như các phương pháp để phân giải lercanidipin thành dạng các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 4705797, US 5767136, US 4968832, US 5912351, US 5696139, US 2003/0069285 và US 2003/0082255.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 4705797 đã mô tả quy trình điều chế lercanidipin, bước cuối cùng của quy trình là quá trình đóng vòng giữa 1,1,N-trimetyl-N-(3,3-diphenylpropyl)2-aminoetyl α -axetyl-3-

nitroxinnamat và metyl 3-aminocrotonat. Lercanidipin được phân lập dưới dạng hydroclorua của nó bởi quá trình kết tinh từ nước chứa HCl và NaCl. Tuy nhiên quy trình này rất tốn kém, tốn thời gian và chỉ thu được lercanidipin hydroclorua với hiệu suất tương đối nhỏ. Sản phẩm là một hỗn hợp thô bao gồm chủ yếu dạng lercanidipin hydroclorua vô định hình ngoài ra còn có từ 1% đến 2% lercanidipin hydroclorua dạng tinh thể. Sản phẩm có tỷ lệ hydrat hoá nằm trong khoảng từ 0,3:1 đến 0,5:1, và chứa lercanidipin hydroclorua (bao gồm cả dạng kết tinh) với lượng nhỏ hơn 95%.

Một sản phẩm như vậy là rất không tinh khiết để sử dụng trong dược phẩm và cần phải tinh chế rất kỹ, ví dụ như bằng quá trình sắc ký ở các pha khác nhau, trước khi phù hợp với mục đích sử dụng trên. Tuy nhiên, quá trình tinh chế bằng các phương pháp này rất tốn kém và tốn thời gian đối với mục đích thương mại.

Một số nhà sáng chế và đồng nghiệp của họ hiện nay mới chỉ phát hiện ra rằng dạng vô định hình và đặc biệt là dạng bazơ tự do của lercanidipin vô định hình rất phù hợp để sử dụng trong các viên nang giải phóng cải biến chứa các chất sáp. Theo đó, để hỗ trợ cho việc phát triển các dược phẩm chứa lercanidipin, vẫn cần đến trong lĩnh vực này lercanidipin hydroclorua vô định hình thích hợp để bào chế các dược phẩm. Ngoài ra, trong lĩnh vực này vẫn cần đến các phương pháp sản xuất lercanidipin hydroclorua vô định loại dùng trong bào chế mà có hiệu quả hơn so với các phương pháp điều chế lercanidipin hydroclorua vô định hình trước đây, và sẽ tạo ra lercanidipin hydroclorua vô định hình thật sự tinh khiết, dễ xử lý và dễ kết hợp vào dược phẩm và các dạng dùng qua đường miệng đồng thời có khả năng sản xuất trên quy mô công nghiệp. Hơn nữa, được ưu tiên là lercanidipin hydroclorua vô định hình thu được có những tính chất tương tự hoặc tốt hơn, như độ tan và sinh khả dụng so với lercanidipin hydroclorua được điều chế theo các phương pháp trước đó.

Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc phát triển các dược phẩm mới và các dạng liều rắn, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra một phương pháp cải tiến để điều chế lercanidipin hydroclorua vô định hình nhanh, đơn giản, phù hợp với việc sản xuất ở quy mô thương mại và tạo ra một sản phẩm thực sự tinh khiết. Lercanidipin hydroclorua vô định hình tinh khiết theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp của sáng chế rất thích hợp trong việc kết hợp vào các dược phẩm và các dạng liều rắn, đặc biệt là dạng liều giải phóng cải biến có cốt sấp như là một tác nhân làm thay đổi quá trình giải phóng.

Các tác giả sáng chế cũng đã phát hiện ra rằng lercanidipin vô định hình theo sáng chế có thể được kết hợp một cách thuận lợi vào các dược phẩm giải phóng tức thì làm cải thiện đặc tính dược động học tạo ra sự hạ huyết áp nhanh chóng khi được dùng cho bệnh nhân. Lercanidipin hydroclorua vô định hình thể hiện tác dụng làm hạ huyết áp sau khi sử dụng trong khoảng thời gian ngắn hơn đáng kể so với khoảng thời gian cần để thu được tác dụng sau khi sử dụng dạng lercanidipin hydroclorua dạng kết tinh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất lercanidipin hydroclorua vô định hình thực sự tinh khiết dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp. Lercanidipin vô định hình được điều chế như được mô tả ở đây thực sự tinh khiết và có khả năng hoà tan trong nước cao hơn và có tác dụng chống tăng huyết áp nhanh hơn khi dùng cho bệnh nhân so với lercanidipin hydroclorua kết tinh.

Lercanidipin hydroclorua vô định hình và dược phẩm chứa hợp chất này có profin hoà tan và profin động học khác cải thiện so với lercanidipin hydroclorua kết tinh. Phương pháp điều chế lercanidipin hydroclorua vô định hình bao gồm hòa tan lercanidipin hydroclorua kết tinh trong dung môi hữu cơ ở nhiệt độ thứ nhất nằm trong khoảng từ 30°C đến 50°C để tạo ra dung dịch thứ nhất, bổ sung dung dịch thứ nhất này vào nước ở nhiệt độ nằm trong

khoảng từ 1°C đến 20°C để tạo kết tủa, duy trì kết tủa này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1°C đến 20°C trong khoảng thời gian từ 4 đến khoảng 24 giờ, và thu hồi lercanidipin hydroclorua vô định hình.

Phương pháp khác điều chế lercanidipin hydroclorua vô định hình bao gồm các bước hoà tan lercanidipin hydroclorua tinh thể trong dung môi hữu cơ, làm bay hơi nhanh dung môi đó, và thu hồi lercanidipin hydroclorua vô định hình.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các dược phẩm có tác dụng nhanh và các dạng liều rắn, cụ thể là dược phẩm giải phóng tức thì chứa lercanidipin hydroclorua vô định hình thực sự tinh khiết.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1. là sơ đồ thể hiện sự so sánh phổ nhiễu xạ bột tia X của lercanidipin hydroclorua kết tinh (dạng I và dạng II) và lercanidipin hydroclorua vô định hình.

Fig.2. là sơ đồ thể hiện nồng độ của S-lercanidipin *in vivo* trong huyết tương sau khi sử dụng ở chó liều 5mg/kg lercanidipin hydroclorua vô định hình (-□-) và 5mg/kg lercanidipin hydroclorua kết tinh (-o-).

Fig.3. là sơ đồ thể hiện nồng độ của R-lercanidipin *in vivo* trong huyết tương sau khi sử dụng ở chó liều 5mg/kg lercanidipin hydroclorua vô định hình (-□-) và 5mg/kg lercanidipin hydroclorua kết tinh (-o-).

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ sau được định nghĩa như sau:

Thuật ngữ “lercanidipin hydroclorua” được dùng để chỉ muối hydroclorua của metyl 1,1,N-trimetyl-N-(3,3-diphenylpropyl)-2-aminoethyl 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarboxylat. Muối

lercanidipin có thể có mặt dưới dạng một hoặc cả hai chất đồng phân đối ảnh của nó.

Thuật ngữ “vô định hình” được dùng để chỉ các hợp chất rắn không có cấu trúc mạng tinh thể. Các hợp chất vô định hình thường tạo ra các sơ đồ của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) với khoảng chuyển hóa thu nhiệt rộng, được xác định là khoảng chuyển hóa thủy tinh. Ngược lại, các hợp chất tinh thể thường thể hiện các đỉnh toả nhiệt rõ ràng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thực sự tinh khiết” được dùng để chỉ một thành phần mà ít nhất 95% tinh khiết, tốt hơn là ít nhất 97% tinh khiết, tốt hơn nữa là ít nhất 99% tinh khiết và thậm chí tốt hơn nữa ít nhất khoảng 99,5% tinh khiết tính theo tỷ lệ khối lượng/khối lượng so với tạp chất, kể cả các dung môi được thực hiện trong quá trình điều chế các thành phần.

Thuật ngữ “bệnh nhân” được dùng để chỉ động vật có vú (ví dụ, người) mắc hoặc có nguy cơ phát triển một tình trạng bệnh cụ thể cần điều trị như tăng huyết áp nguyên phát, tăng huyết áp thứ phát, tăng huyết áp tâm thu riêng biệt, bệnh tim mạch vành (ví dụ, chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính, nhồi máu cơ tim), suy tim xung huyết. Sáng chế đặc biệt thích hợp cho những bệnh nhân có cơn tăng huyết áp hoặc chứng co thắt hoặc các tình trạng bệnh khác mà sự giãn mạch nhanh được chỉ định. Huyết áp có thể đo bằng máy đo huyết áp bằng tay, các thiết bị điện tử hoặc tự động hoặc theo dõi huyết áp lưu động.

Thuật ngữ “dược dụng” có nghĩa là các thành phần có khả năng sử dụng *in vivo*. Các thành phần dược dụng được ưu tiên bao gồm các thành phần được sử dụng ở động vật, cụ thể là con người, bởi một cơ quan quản lý của Hoa Kỳ, chính phủ của một nước hoặc được liệt kê trong Dược điển Hoa Kỳ hoặc dược điển đã được công nhận rộng rãi nào đó.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị” được dùng để chỉ lượng hoạt chất đủ để làm hạ huyết áp của bệnh nhân bị tăng huyết áp. Tốt hơn là, lượng

hữu hiệu để điều trị của hoạt chất làm hạ huyết áp đến các giá trị huyết áp tâm thu và tâm trương lần lượt là dưới 140 và 90mmHg. Lượng hữu hiệu để điều trị của một hoạt chất có thể có hoặc không làm giảm huyết áp của một người không bị tăng huyết áp hoặc không làm giảm huyết áp ở mọi đối tượng mắc bệnh tăng huyết áp. Hiệu quả điều trị trong điều trị các bệnh khác như suy tim hay chứng xơ vữa động mạch cũng đặc biệt được bao gồm, như trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 5696139 hay US 5767136. Tốt hơn là, lượng hữu hiệu để điều trị của hoạt chất dẫn đến làm hạ huyết áp trong khoảng thời gian ví dụ như từ 2 đến 6 giờ. Tốt hơn là, khi mong muốn hạ huyết áp nhanh, lượng hữu hiệu để điều trị của hoạt chất sẽ làm giảm huyết áp tâm thu trong khoảng từ 20 đến 30mmHg và huyết áp tâm trương trong khoảng từ 10 đến 20mmHg trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút sau khi sử dụng hoạt chất.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tăng huyết áp” được dùng để chỉ huyết áp động mạch cao một cách bất thường so với các lần đọc huyết áp trước đó và giá trị cao bất thường này được duy trì trong một khoảng thời gian cụ thể. Thông thường, khoảng thời gian này nằm trong khoảng từ 3 đến 6 tháng. Mức tăng này có thể được quan sát ở huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương hoặc cả hai. Thông thường, tăng huyết áp được định nghĩa là huyết áp bằng hoặc lớn hơn 140/90mmHg. Có thể đo huyết áp bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chọc động mạch trực tiếp, đo dao động, phương pháp siêu âm Doppler, và sử dụng máy đo huyết áp. Theo một phương án được ưu tiên, huyết áp được đo bởi máy đo huyết áp.

Thuật ngữ “tâm thu” được áp dụng cho huyết áp được dùng để chỉ áp lực gây ra khi tim co. Thuật ngữ “tâm trương” được áp dụng cho huyết áp được dùng để chỉ áp lực gây ra bởi sự giãn của các khoang tim. Thông thường, huyết áp được biểu thị bằng hai số riêng biệt được ngăn cách bởi một

gạch chéo, trong đó số đầu là huyết áp tâm thu còn số thứ hai là huyết áp tâm trương. Huyết áp thường được biểu thị bằng milimét thuỷ ngân.

Huyết áp ở người trưởng thành bình thường và người bị tăng huyết áp được phân loại như sau:

Mức độ	Huyết áp tâm thu (mmHg)	Huyết áp tâm trương (mmHg)
Bình thường	<120	<80
Tiền tăng huyết áp	120-139	80-89
Tăng huyết áp độ 1	140-159	90-99
Tăng huyết áp độ 2	>160	>100

Nguồn: Báo cáo lần thứ bảy của hội đồng quốc gia về phòng chống, phát hiện, đánh giá và điều trị tăng huyết áp (JAMA, 289 (19) 2560-72 (2003))

Hướng dẫn mới đây của WHO đã quy định ở các bệnh nhân trẻ và bệnh nhân đái tháo đường, giá trị huyết áp tâm trương thấp hơn 85mmHg và huyết áp tâm thu thấp hơn 130mmHg.

Thuật ngữ “tác dụng chống tăng huyết áp” được dùng để chỉ khả năng làm hạ huyết áp của bệnh nhân bị tăng huyết áp của một hoạt chất.

Thuật ngữ “sự gia tăng tiền định” được dùng để chỉ sự giảm tối thiểu của huyết áp cần thiết để một bệnh nhân hạ huyết áp xuống dưới hoặc bằng mức định trước, thường là dưới 140/90.

Thuật ngữ “giải phóng tức thì” có nghĩa là sự giải phóng của hoạt chất, ví dụ lercanidipin hydroclorua vô định hình, từ một dược phẩm theo sáng chế, tạo ra sự giải phóng *in vivo* trong một khoảng thời gian ngắn đủ để thu được lượng trong huyết tương có hiệu quả để điều trị trong một khoảng thời gian ngắn tương tự. Tốt hơn là, sự giải phóng của lercanidipin tạo ra nồng độ tối đa của lercanidipin (C_{max}) ít nhất là 10ng/ml và thời gian đạt được nồng độ tối đa

trong huyết tương (T_{max}) nằm trong khoảng từ 45 đến 75 phút đối với liều 20 hoặc 40mg lercanidipin hydroclorua vô định hình khi được sử dụng cho người bệnh.

Thuật ngữ “điều trị” và “việc điều trị” được dùng để chỉ việc làm giảm hoặc hạ chứng tăng huyết áp, ví dụ như giảm huyết áp tâm thu hoặc huyết áp tâm trương của bệnh nhân xuống ít nhất là 5mmHg, tốt hơn là ít nhất là 10mmHg, và tốt hơn nữa ít nhất là 15mmHg.

Quy trình điều chế lercanidipin hydroclorua vô định hình

Sáng chế đề xuất lercanidipin hydroclorua vô định hình thực sự tinh khiết, cụ thể là lercanidipin hydroclorua vô định hình có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%, tốt hơn nữa ít nhất là 97%, thậm chí tốt hơn nữa ít nhất là 99% và cũng tốt hơn nữa ít nhất là 99,5%. Độ tinh khiết của lercanidipin hydroclorua vô định hình theo sáng chế có thể được đánh giá bằng bất kỳ phương pháp nào đã biết trong lĩnh vực này, không ngoại trừ phương pháp phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid chromatography-HPLC). Tốt hơn là, lercanidipin hydroclorua vô định hình chứa ít hơn 0,5% lercanidipin hydroclorua kết tinh và tốt hơn nữa là không có hay gần như không có lercanidipin hydroclorua kết tinh. Lercanidipin hydroclorua vô định hình được micron hóa mong muốn, thích hợp là đến kích thước hạt D (90%) < 15 μ m.

Sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế lercanidipin hydroclorua vô định hình. Các phương pháp đưa ra ở đây tạo ra lercanidipin hydroclorua vô định hình ở trạng thái thực sự tinh khiết hơn, có khả năng hoà tan và một số tính chất dược động học cải thiện so với các dạng đã biết khác của lercanidipin hydroclorua và so với các dạng đã biết trước đây của lercanidipin hydroclorua vô định hình. Lercanidipin hydroclorua vô định hình theo sáng chế có thể được kết hợp một cách dễ dàng vào dược phẩm và các dạng liều rắn.

Theo một phương án, lercanidipin hydroclorua vô định hình được điều chế bằng cách kết tủa từ lercanidipin hydroclorua kết tinh đã được tinh chế. Tốt hơn là, phản ứng kết tủa được tiến hành bằng cách đầu tiên hòa tan lercanidipin hydroclorua kết tinh vào một dung môi hữu cơ ở nhiệt độ thứ nhất nằm trong khoảng từ 30°C đến 50°C để tạo thành dung dịch thứ nhất và sau đó cho dung dịch thứ nhất này vào nước ở nhiệt độ thứ hai nằm trong khoảng từ 1°C đến 20°C để hình thành kết tủa. Kết tủa sẽ được duy trì ở khoảng nhiệt độ thứ hai này trong khoảng thời gian từ 4 đến 24 giờ, tiếp theo là thu hồi lercanidipin hydroclorua vô định hình.

Các dung môi hữu cơ được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các dung môi phân cực hoặc không phân cực và các hỗn hợp của chúng. Các dung môi có thể trộn lẫn với nước phù hợp là các rượu, tốt hơn là các (C₁-C₆)-alkanol như metanol và etanol; các keton, tốt hơn là di-(C₁-C₆)-alkyl keton như axeton; các dung môi clo hóa như di clometan; và các amit như dimetylformamit. Các dung môi đặc biệt được ưu tiên bao gồm metanol và diclometan. Hỗn hợp metanol và etanol cũng được ưu tiên.

Theo một phương án khác, lercanidipin hydroclorua vô định hình được điều chế bằng cách bay hơi. Tốt hơn là, dung dịch chứa lercanidipin hydroclorua kết tinh được điều chế bằng cách hoà tan muối hydroclorua vào các dung môi hữu cơ. Các dung môi hữu cơ được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các dung môi phân cực hoặc các dung môi không phân cực như là rượu, tốt hơn là rượu alkyl thấp, các dung môi clo hóa như diclometan và hỗn hợp của chúng. Một dung môi đặc biệt được ưu tiên là metanol. Sau đó, dung môi được loại bỏ khỏi dung dịch nhờ quá trình bay hơi sử dụng một số kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, nhưng không làm giới hạn, là quá trình bay hơi trong chân không. Tốt hơn là, quá trình bay hơi được tiến hành diễn ra trong môi trường chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 40°C và tốt nhất là ở nhiệt độ 30°C.

Dược phẩm

Lercanidipin hydroclorua vô định hình được điều chế bằng các phương pháp được bộc lộ ở đây có thể bào chế thành dược phẩm. Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu để điều trị lercanidipin hydroclorua vô định hình thực sự tinh khiết và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, hương liệu, chất làm ngọt, chất bảo quản, chất nhuộm, chất liên kết, chất tạo hỗn dịch, chất phân tán, chất tạo màu, chất gây rã, chất tạo màng, chất làm trơn, chất dẻo, dầu không độc và chất dính. Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm hoặc dạng liều chứa từ 0,1 đến 400mg lercanidipin hydroclorua vô định hình nếu sử dụng cho tất cả các mục đích trên. Tốt hơn là, dược phẩm hoặc dạng liều chứa từ 1 đến 200mg lercanidipin hydroclorua vô định hình, vẫn tốt hơn là chứa từ 5 đến 40mg.

Các chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng phù hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol, nước, glyxerol, propylen glycol, gel lô hội, allantoin, lactoza, xenluloza vi tinh thể, manitol, natri phosphat, canxi phosphat, đường, fructoza, glucoza, sorbitol, glyxerin, dầu vitamin A và E, dầu khoáng, PPG2 myristyl propionat, magie cacbonat, kali phosphat, dầu thực vật, mỡ động vật và solketal.

Các chất gây rã thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột như tinh bột ngô, natri tinh bột glycolat, natri crosscarmeloza, metyl xenluloza, aga, bentonit, gôm xanthan, natri tinh bột glycolat, crosspovidon và chất tương tự.

Các chất làm trơn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri oleat, natri stearat, natri stearyl fumarat, magie stearat, axit stearic, natri benzoat, natri axetat, natri clorua và một số chất tương tự.

Chất tạo màng thích hợp là, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxypropyl metyl xenluloza (hypromeloza), etyl xenluloza, sen-lac,

sucroza, dẫn xuất của axit acrylic (như copolyme của axit metacrylic, copolyme của ammonio metacrylat), hoặc hỗn hợp của hai hay nhiều các chất này và một số chất tương tự.

Các chất tạo hỗn dịch và gây phân tán thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gồm tổng hợp và tự nhiên như gồm thực vật, tragacan, gồm acaxia, alginat, dextran, natri cacboxymetyl xenluloza, metyl xenluloza, polyvinyl-pyrolidon, bentonit, rượu isostearyl được etoxy hoá, các este polyoxyetylen sorbitol và sorbitan, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, aga-aga và gelatin.

Các chất chống dính và chất gây trượt gồm có, nhưng không chỉ giới hạn ở, bột talc, canxi silicat, magie silicat, silic dioxit keo.

Các chất dẻo thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các polyetylen glycol có khối lượng phân tử khác nhau (ví dụ, từ 200 đến 8000Da), trietyl xitrat và propylen glycol.

Các chất tạo màu thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sắt (III) oxit, titan dioxit, các chất nhuộm màu tự nhiên hoặc tổng hợp.

Các dầu không độc thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa và dầu lạc.

Các chất liên kết thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, riêng rẽ hoặc kết hợp, sucroza, gelatin, glucoza, tinh bột, các nguyên liệu xenluloza như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylxenluloza và natri cacboxymetylxenluloza; axit alginic và muối của axit alginic; magie nhôm silicat, polyetylen glycol, gồm guar; axit polysaccarit; bentonit; polyvinylpyrolidon (povidon); polymetacrylat (như EudragitTM); hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC); hydroxylpropyl xenluloza (KlucelTM); etyl xenluloza (EthocelTM); tinh bột được gelatin hóa sơ bộ (như NationalTM 1511 và Starch 1500).

Một số các chất phụ gia khác được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sorbitol, bột talc, axit stearic, dicanxi phosphat và polydextroza.

Dược phẩm theo sáng chế có thể tùy ý bao gồm lớp bao phim. Lớp bao phim có thể bao gồm chất tạo phim, chất dẻo, chất chống dính và chất tạo màu. Tuy nhiên, chất bao bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa lercanidipin hydroclorua vô định hình với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2mg mỗi mg tổng dược phẩm, tốt hơn là từ 0,005mg đến 0,15mg mỗi mg tổng dược phẩm, và tốt nhất là từ 0,01mg đến 0,1mg mỗi mg tổng dược phẩm. Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế thường có khối lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 400mg và chứa lượng lercanidipin hydroclorua vô định hình nằm trong khoảng từ 5 đến 40mg, nhưng lượng hoạt chất tối đa 80mg được dự tính.

Trong một phương án được ưu tiên, dược phẩm này là dược phẩm giải phóng tức thì chứa lercanidipin hydroclorua vô định hình theo sáng chế kết hợp với các thành phần tan hoặc không tan như là các chất mang, các chất gây rã, các chất dính và các chất làm trơn. Tốt hơn là, khi sử dụng cho bệnh nhân, các dược phẩm giải phóng tức thì theo sáng chế sẽ làm tăng nhanh nồng độ lercanidipin trong huyết tương. Tốt hơn là, việc sử dụng dược phẩm giải phóng tức thì tạo ra nồng độ tối đa trong huyết tương của lercanidipin ít nhất là 10ng/ml (C_{max}) trong thời gian nằm trong khoảng từ 45 đến 75 phút (T_{max}).

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm giải phóng tức thì chứa chất mang, chất gây rã, chất làm trơn và chất dính. Thành phần chất mang có thể gồm một hoặc nhiều trong số các chất mang hòa tan hoặc không hòa tan trong nước đã được đề cập trên đây. Các chất mang hòa tan trong nước được ưu tiên bao gồm, ví dụ đường như sucroza, lactoza, fructoza hay manitol. Các

chất mang không hòa tan trong nước được ưu tiên bao gồm, ví dụ xenluloza vi tinh thể. Chất gây rã có thể là một trong số các chất gây rã đã được đề cập trên đây và tốt hơn là natri tinh bột glycolat. Chất dính có thể là chất dính bất kỳ trong số các chất dính nêu trên và tốt hơn là polyvinylpyrrolidon (povidon). Chất làm trơn có thể là chất làm trơn bất kỳ trong số các chất làm trơn nêu trên, và tốt hơn là magie stearat.

Dược phẩm giải phóng tức thì có thể được bào chế bằng cách tạo hỗn hợp của hoạt chất và các thành phần hòa tan hoặc không hòa tan lên các cốt trơ. Có thể tạo hỗn hợp này bằng phương pháp tạo hạt ướt, sát hạt, sấy phun hoặc bằng các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thêm vào đó, có thể sử dụng hỗn hợp này để bào chế hỗn dịch, nặn vào nang, nén thành viên nén hay đóng vào túi.

Dược phẩm giải phóng tức thì tùy ý bao gồm chất bao phim để cải thiện độ bền, đặc tính cảm quan, và/hoặc bảo quản dược phẩm. Tốt hơn là, chất bao phim không làm ảnh hưởng đến độ hòa tan và/hoặc các đặc tính dược động học của dược phẩm giải phóng tức thì. Ví dụ về các chất bao phim được dự tính trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất bao phim bao gồm hydroxypropyl metyl xenluloza và polymetacrylat. Tuy nhiên, chất bao bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng.

Các dược phẩm giải phóng tức thì cũng có thể tùy ý chứa các tá dược khác để cải thiện đặc tính cảm quan, các đặc tính bảo quản và xử lý và/hoặc các đặc tính hòa tan của hoạt chất. Các tá dược khác được dự tính trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất mang, chất pha loãng, chất gây rã, chất làm trơn, chất gây trượt và/hoặc chất chống dính.

Theo một phương án khác, lercanidipin hydroclorua vô định hình theo sáng chế có thể được kết hợp vào dược phẩm giải phóng cải biến chứa lercanidipin hydroclorua vô định hình và chất sáp. Dược phẩm chứa lercanidipin giải phóng cải biến sẽ tạo ra sự giải phóng lercanidipin cải biến

trong một khoảng thời gian kéo dài dẫn đến làm tăng nồng độ trung bình của lercanidipin hydroclorua vô định hình trong huyết tương sau một khoảng thời gian dùng liều, so với các dạng viên nén giải phóng tức thì chứa lercanidipin hydroclorua trên thị trường. Cụ thể là, khi sử dụng cho bệnh nhân, dược phẩm theo sáng chế sẽ tạo ra nồng độ trung bình của lercanidipin trong huyết tương lớn hơn 0,5ng/ml trong ít nhất 24 giờ sau khi dùng.

Thuật ngữ “chất sáp” đề cập đến một loại chất dẻo rắn có điểm nóng chảy thấp. “Chất sáp” có thể được dùng để chỉ một loại hợp chất hoặc hỗn hợp của các hợp chất khác nhau tùy thuộc vào bối cảnh yêu cầu. Các chất sáp có thể là các hợp chất ưa dầu hoặc ưa nước. Các chất sáp được ưu tiên là este axyl của rượu đa chức béo, ví dụ các este polyetylen glycol, polypropylen glycol và glyxerit của axit béo và hỗn hợp của chúng. Các chất sáp được ưu tiên hơn là các glyxerit được polyglycol hoá.

Thuật ngữ “rắn” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ chất ở thể rắn hoặc thể bán rắn ở nhiệt độ trong phòng. Do vậy, như được sử dụng ở đây một chất “rắn” có thể trở thành dạng lỏng ở nhiệt độ cơ thể chẳng hạn.

Các glyxerit của axit béo thích hợp để sử dụng trong các chế phẩm giải phóng cải biến bao gồm cả các glyxerit của axit béo mạch trung bình và mạch dài. Theo một khía cạnh, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều glyxerit của axit béo mạch dài (C_{12} đến C_{22}) (bao gồm monoeste, dieste và/hoặc trieste của glyxerol). Ví dụ về các glyxerit của axit béo mạch dài trong phạm vi của sáng chế là Compritol 888 ATOTM và Precirol ATO 5TM (sẵn có trên thị trường do Gattefossé Corporation, Paramus, NJ sản xuất).

Các glyxerit của axit béo được ưu tiên khác thích hợp để sử dụng ở đây bao gồm một hoặc nhiều glyxerit của axit béo mạch trung bình (C_8 đến C_{11}) như một hay nhiều triglyxerit của axit béo có từ 8 đến 11 nguyên tử cacbon. Một ví dụ về triglyxerit của axit béo mạch trung bình trong phạm vi của sáng

ché là Miglyol™ 812 (có sẵn trên thị trường do Condea Chemie GmbH, Cranford, NJ sản xuất).

Các este polyetylen glycol và các este polypropylen thích hợp để sử dụng trong các dược phẩm giải phóng cải biến bao gồm các mono- hoặc di-este của các polyetylen glycol và polypropylen glycol. Các axit béo thích hợp và được ưu tiên để bao gồm trong các este polyetylen glycol và các este polypropylen glycol là các axit béo có từ 12 đến 22 nguyên tử C như đã nói ở trên. Các mạch polyetylen glycol và các mạch polypropylen thích hợp để sử dụng trong các este polyetylen glycol và các este polypropylen glycol tương ứng được mô tả trong dược điển Hoa Kỳ chẳng hạn.

Các glyxerit của axit béo được ưu tiên để sử dụng trong dược phẩm giải phóng cải biến theo sáng chế có điểm nóng chảy nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C và giá trị HLB nằm trong khoảng từ 1 đến 14.

“Các glyxerit được polyglycol hoá” có nghĩa là một hỗn hợp của mono-, di- và triglyxerit và mono- và di-este polyetylen glycol (PEG). Các glyxerit được polyglycol hoá là các chất sáp đặc biệt được ưu tiên để sử dụng trong sáng chế. Glyxerit được polyglycol hoá là sẵn có trên thị trường dưới nhãn hiệu Gelucire™ (Gattefossé Corporation, Paramus, NJ).

Theo một phương án khác, lercanidipin hydroclorua vô định hình theo sáng chế có thể kết hợp được vào các dược phẩm giải phóng cải biến chứa lercanidipin hydroclorua vô định hình và cốt giải phóng cải biến chứa polyme ưa nước. Dược phẩm chứa lercanidipin giải phóng cải biến sẽ tạo ra sự giải phóng lercanidipin cải biến trong một khoảng thời gian kéo dài do đó làm tăng nồng độ trung bình của lercanidipin trong huyết tương trong một khoảng thời gian dùng liều so với các dạng viên nén giải phóng tức thì chứa lercanidipin trên thị trường. Đặc biệt, khi dùng cho bệnh nhân, dược phẩm theo sáng chế sẽ tạo ra nồng độ trung bình của lercanidipin trong huyết tương lớn hơn 0,5ng/ml trong vòng ít nhất 24 giờ sau khi sử dụng.

Theo một phương án khác, dược phẩm giải phóng cải biến chứa một lõi trơ, lercanidipin hydroclorua vô định hình và một polyme ưa nước. Thuật ngữ “polyme ưa nước” được dùng để chỉ chất polyme rắn có điểm nóng chảy thấp. Polyme ưa nước có thể là một polyme đơn hoặc hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều polyme, tùy thuộc vào các đặc tính giải phóng cải biến mong muốn. Các polyme ưa nước được lấy làm ví dụ có thể được tìm thấy trong số các chất liên kết dùng trong viên nén, các chất tạo hỗn dịch, các chất làm tăng độ nhớt và các chất tạo phim dùng trong viên nén. Các polyme ưa nước được ưu tiên là dẫn xuất natri xenluloza, ví dụ hydroxypropyl metyl xenluloza, etyl xenluloza, metyl xenluloza, natri cacboxymetyl xenluloza và hỗn hợp của chúng. Các polyme ưa nước được ưu tiên hơn là các dẫn xuất của hydroxypropyl metyl xenluloza.

Dược phẩm giải phóng cải biến có thể tùy ý chứa chất bao phim để cải thiện độ bền, đặc tính cảm quan và/hoặc bảo quản dược phẩm. Tốt hơn là, chất bao phim không làm ảnh hưởng đến độ hòa tan và/hoặc các đặc tính dược động học của dược phẩm giải phóng cải biến. Các ví dụ về chất bao phim được dự tính trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất mà bao gồm hydroxypropylmetyl xenluloza và polymetacrylat. Tuy nhiên, chất bao bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng.

Dạng liều đơn vị

Dược phẩm có thể được bào chế thành các dạng liều đơn vị, như viên nén, viên tròn, viên nang, viên nén thuôn dài, viên thuốc to, bột, cốm, dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa vô khuẩn, hỗn dịch dùng ngoài đường tiêu hóa vô khuẩn, nhũ tương dùng ngoài đường tiêu hóa vô khuẩn, cốm ngọt, cốm thuốc, các dạng xịt sol khí hoặc dạng lỏng định liều, dạng nhỏ giọt, ống tiêm, các thiết bị tiêm tự động hay dạng thuốc đạn. Các dạng liều đơn vị có thể được dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa, dùng trong mũi, dưới lưỡi hay đường trực tràng, hoặc dùng bằng cách xông hít hoặc bơm,

miếng dán qua da, và các chế phẩm đông khô. Nói chung, việc phân phối bất kỳ các hoạt chất mà dẫn đến sự có mặt toàn thân của chúng có thể được sử dụng. Tốt hơn là, dạng liều đơn vị là dạng liều dùng qua đường miệng, tốt nhất là dạng liều rắn dùng đường miệng, do đó các dạng liều được ưu tiên là viên nén, viên tròn, viên nén thuôn dài và viên nang. Các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa được ưu tiên.

Dạng liều đơn vị rắn có thể được bào chế bằng cách trộn đều hoạt chất theo sáng chế với chất mang dược dụng và các chất bổ sung mong muốn khác bất kỳ như được mô tả ở trên. Hỗn hợp thường được trộn cho đến khi tạo thành một hỗn hợp đồng nhất giữa hoạt chất theo sáng chế và chất mang và các chất bổ sung mong muốn khác bất kỳ, có nghĩa là cho đến khi hoạt chất được phân tán đều trong toàn bộ dược phẩm. Trong trường hợp này, dược phẩm có thể được bào chế dưới dạng hạt khô hoặc hạt ướt.

Viên nén hoặc viên tròn có thể được bao hoặc mặt khác kết hợp với thành phần khác để tạo ra dạng liều đơn vị có tác dụng chậm và/hoặc kéo dài, như là các dạng liều đơn vị giải phóng kéo dài và giải phóng theo thời gian. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa một thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần liều bên ngoài là ở dạng lớp bao hoặc lớp bọc bên ngoài thành phần liều bên trong. Hai thành phần này có thể được ngăn cách bởi một lớp bao tan trong ruột để chống lại quá trình phân rã trong dạ dày và cho phép phần bên trong có thể đến tá tràng một cách nguyên vẹn hoặc kéo dài quá trình giải phóng.

Các polyme dễ phân hủy sinh học được dùng để điều khiển sự giải phóng của các hoạt chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit polylactic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polydihydro-pyran, polyxyanoacrylat, các copolyme khối lượng tính hoặc liên kết ngang của hydrogel.

Đối với dạng liều lỏng, hoạt chất hay muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng được pha thành dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương, tùy ý với các chất thường được sử dụng như các chất làm hòa tan, chất nhũ hoá hoặc các chất hỗ trợ khác. Các dung môi dùng cho các hỗn hợp có hoạt tính và các muối chấp nhận được về mặt sinh lý tương ứng, có thể bao gồm các dung dịch nước muối sinh lý hoặc rượu, ví dụ etanol, propan-diol, hay glixerol. Hơn nữa, các dung dịch đường như dung dịch glucoza hay manitol có thể được sử dụng. Một hỗn hợp của các dung môi khác nhau được đề cập có thể còn được sử dụng trong sáng chế.

Dạng liều hấp thu qua da cũng được dự tính trong sáng chế. Dạng sử dụng qua da có thể là một hệ khuếch tán qua da (miếng dán qua da) sử dụng một kho chứa chất lỏng hay một hệ cốt dính có chứa thuốc. Các dạng liều dùng qua da khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: gel dùng khu trú, thuốc xức, thuốc mỡ, các hệ và thiết bị đưa thuốc qua niêm mạc và hệ phân phối điện chuyển ion (khuếch tán bằng điện). Dạng liều dùng qua da có thể được sử dụng giải phóng theo thời gian và giải phóng kéo dài các hoạt chất theo sáng chế.

Dược phẩm và các dạng liều đơn vị theo sáng chế dùng ngoài đường tiêu hoá, và cụ thể là bằng cách tiêm, thường chứa các chất mang dược dụng đã được mô tả ở trên. Chất mang dạng lỏng được ưu tiên là dầu thực vật. Tiêm có thể là tiêm tĩnh mạch, tiêm vào tủy sống, tiêm bắp, tiêm vào dạ cỏ, tiêm vào khí quản hoặc tiêm dưới da.

Hoạt chất cũng có thể được sử dụng ở dạng hệ phân phối liposom, như túi 1 lớp nhỏ, túi 1 lớp lớn, và túi nhiều lớp. Liposom có thể được tạo thành từ nhiều loại phospholipit khác nhau, như cholesterol, stearylamin hay là phosphatidylcholin.

Có thể kết hợp lercanidipin hydroclorua vô định hình với các polyme hòa tan được với vai trò là chất mang thuốc hướng đích. Các polyme như vậy

bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyvinyl-pyrrolidon, copolyme pyran, polyhydroxypropylmetacryl-amitphenol, polyhydroxyetylaspartamit-phenol, và polyetylenoxideopolylysin được thế bằng gốc các palmitoyl.

Sử dụng

Dược phẩm hoặc dạng liều đơn vị theo sáng chế có thể được dùng bằng các đường khác nhau như trong tĩnh mạch, trong khí quản, dưới da, qua đường miệng, qua niêm mạc, ngoài đường tiêu hóa, trong khoang miệng, dưới lưỡi, nhỏ mắt, qua phổi, qua niêm mạc, qua da và trong cơ. Dạng liều đơn vị cũng có thể được sử dụng ở dạng dùng trong mũi bằng cách dùng khu trú các túi dùng trong mũi thích hợp, hoặc dùng qua da, sử dụng miếng dán qua da đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Dùng qua đường miệng được ưu tiên.

Dược phẩm hoặc dạng liều đơn vị theo sáng chế có thể được sử dụng cho động vật, tốt hơn là loài người là thích hợp, cần điều trị chống tăng huyết áp. Dược phẩm hoặc dạng liều đơn vị theo sáng chế có thể được dùng theo liều và phác đồ sử dụng được xác định bằng cách kiểm tra thường xuyên theo hướng dẫn ở trên để thu được hoạt tính chống tăng huyết áp tối ưu và giảm huyết áp đồng thời làm giảm tối thiểu độc tính hoặc các tác dụng phụ đối với từng bệnh nhân. Tuy nhiên, một sự thay đổi nhỏ như vậy trong phác đồ điều trị là thường xuyên theo hướng dẫn ở đây.

Liều của một dược phẩm chứa lercanidipin hydroclorua vô định hình theo sáng chế có thể khác nhau theo nhiều yếu tố như là tình trạng bệnh ban đầu, tình trạng của đối tượng, cân nặng, giới tính, tuổi và cách dùng thuốc. Đối với đường dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể được đề xuất dưới dạng liều đơn vị rắn có khía hoặc không có khía.

Dược phẩm hoặc dạng liều đơn vị có thể được sử dụng ở dạng liều đơn dùng hàng ngày hoặc tổng liều hàng ngày có thể được sử dụng ở dạng liều chia. Ngoài ra, việc đồng sử dụng hoặc sử dụng liên tiếp các hoạt chất khác có

thể là mong muốn. Dạng vô định hình của chúng theo sáng chế có thể kết hợp với bất kỳ thuốc điều trị đã biết bất kỳ, tốt hơn là để điều trị tăng huyết áp. Ví dụ, dược phẩm giải phóng tức thì theo sáng chế có thể được kết hợp với một thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), như enalapril, được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2003/00180355, hoặc với lisinopril được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2004/0147566. Lercanidipin cũng có thể được kết hợp với một thuốc phong bế thụ thể angiotensin II (ARB), như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2004/0198789 chẳng hạn. Cũng được dự tính trong sáng chế đó là bổ sung thuốc lợi tiểu hoặc thuốc phong bế thụ thể vào chế phẩm chứa lercanidipin. Các thuốc lợi tiểu được lấy làm ví dụ bao gồm: thuốc lợi tiểu thiazit, thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc lợi tiểu quai, như hydrochlorothiazit, spironolacton và axit etacrynic, tương ứng.

Đối với điều trị phối hợp, các hợp chất ban đầu có thể được cung cấp dưới dạng các liều riêng rẽ cho đến khi đạt được một liều dùng kết hợp và một chế độ dùng thuốc tối ưu. Do đó, bệnh nhân có thể phải xác định để tìm ra liều phù hợp đối với tình trạng tăng huyết áp của riêng mỗi người. Sau khi đã tìm ra liều phù hợp của mỗi hợp chất để đạt được sự hạ huyết áp mà không có các tác dụng phụ không mong muốn, bệnh nhân có thể được chuyển qua một dạng liều chứa các liều phù hợp của mỗi hoạt chất hoặc có thể tiếp tục với dạng liều kép.

Liều lượng và chế độ dùng thuốc chính xác sử dụng điều trị phối hợp theo sáng chế được lựa chọn theo nhiều yếu tố bao gồm loại, loài, độ tuổi, cân nặng, giới tính và tình trạng bệnh của bệnh nhân; mức độ nặng và căn bệnh học của bệnh tăng huyết áp được điều trị; đường dùng thuốc; chức năng gan và thận của bệnh nhân; tiểu sử chữa bệnh của bệnh nhân; và sự đáp ứng với thuốc của bệnh nhân. Sự chính xác tối ưu trong việc đạt được nồng độ của các hợp chất trong khoảng thu được hiệu quả điều trị mà không gây độc đòi hỏi

một chế độ dựa trên các thông số động học của độ khả dụng của thuốc đối với các vị trí đích. Điều này liên quan đến việc xem xét quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc, và sự đáp ứng của bệnh nhân với chế độ dùng thuốc. Tuy nhiên, sự thay đổi nhỏ trong điều trị là thường theo hướng dẫn đưa ra ở đây.

Nói chung, dạng liều dùng ngoài đường tiêu hoá chứa không dưới 0,1%, tốt hơn là từ 0,5% đến 30% trọng lượng lercanidipin vô định hình dựa trên tổng khối lượng dạng liều. Dạng liều dùng qua da chứa từ 0,01% đến 100% khối lượng hoạt chất dựa trên 100% tổng khối lượng liều.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, dược phẩm được dùng hằng ngày cho bệnh nhân. Trong một phương án được ưu tiên hơn, dược phẩm hay dạng liều được dùng hằng ngày với lượng lercanidipin hydroclorua vô định hình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 400mg, tốt hơn nữa là từ 1 đến 200mg và thậm chí tốt hơn nữa là từ 5 đến 40mg.

Tốt hơn là, dựa vào việc sử dụng lercanidipin hydroclorua vô định hình thực sự tinh khiết theo sáng chế, huyết áp của bệnh nhân được hạ nhanh chóng bằng một số gia định trước. Tốt hơn là, mức giảm huyết áp tâm thu sẽ nằm trong khoảng từ 20 đến 30mmHg, và tốt nhất là 25mmHg sau khi dùng 20mg lercanidipin hydroclorua vô định hình. Tốt hơn là, mức suy giảm huyết áp tâm trương sẽ nằm trong khoảng từ 10 đến 20mmHg và tốt nhất là 15mmHg sau khi dùng 20mg lercanidipin vô định hình.

Theo các khía cạnh khác, việc dùng lercanidipin hydroclorua vô định hình thực sự tinh khiết sẽ làm hạ huyết áp nhanh chóng ở bệnh nhân sau khi sử dụng. Tốt hơn là, việc dùng lercanidipin hydroclorua vô định hình thực sự tinh khiết theo sáng chế với lượng hữu hiệu để điều trị sẽ làm tăng nhanh nồng độ của lercanidipin trong huyết tương, sao cho nồng độ tối đa của lercanidipin trong huyết tương (C_{max}) nằm trong khoảng từ 10 đến 20ng/ml trong một khoảng thời gian từ 45 đến 75 phút (T_{max}) sau khi dùng hoạt chất.

Cũng tốt hơn nữa là, việc dùng lercanidipin hydroclorua vô định hình theo sáng chế với lượng hữu hiệu để điều trị sẽ tạo ra C_{max} ít nhất là 10ng/ml và T_{max} là khoảng 1 giờ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây dùng để minh họa cho các khía cạnh khác nhau của sáng chế và không được dự định là làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ 1: Điều chế lercanidipin hydroclorua vô định hình bằng phương pháp kết tủa.

Hoà tan lercanidipin hydroclorua kết tinh (500g; Recordati, S.p.A., Milan, Italy) trong 1 lít metanol và đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 40°C. Làm lạnh bình phản ứng hình trụ điều khiển bằng nhiệt độ, chứa nước và được trang bị một thanh khuấy cơ học, màng lọc Gooch và phễu nhỏ giọt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Dung dịch lercanidipin hydroclorua kết tinh/metanol ấm được bổ sung nhỏ giọt vào bình phản ứng qua phễu trong khoảng thời gian không nhỏ hơn 6 giờ trong khi vẫn duy trì nhiệt độ của bình phản ứng ở 5°C. Hỗn dịch thu được được khuấy trong khoảng 16 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 5°C. Hỗn dịch thu được được lọc trong môi trường chân không qua màng lọc Gooch. Phần chất rắn thu được được làm khô trong không khí ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ sau đó sấy trong chân không ở 70°C trong vòng 30 giờ để thu được lercanidipin hydroclorua vô định hình (hiệu suất 72,8%), thử nghiệm HPLC: 99,6%.

Lercanidipin hydroclorua vô định hình thực sự tinh khiết thu được được micron hóa bằng quy trình nghiền siêu mịn khí nén sử dụng MICRONETTE M300 (Nuova Guseo, Villanova sull'Arda – PC-Italy). Các thông số của quá trình micron hóa là như sau: áp lực phun 5Kg/cmq; áp lực micron hóa 9Kg/cmq; áp lực xoáy 2,5Kg/cmq. Công suất của quá trình micron hóa là 16Kg/giờ. Kích thước của hạt được kiểm tra bằng cách tán xạ bằng ánh sáng

laze sử dụng thiết bị laze GALAI CIS 1 (Galai, Haifa, Israel). Quá trình micron hóa được thực hiện để đạt kích thước hạt trung bình D (50%) nằm trong khoảng từ 2 μ m đến 8 μ m và D (90%) < 15 μ m.

Lercanidipin hydroclorua vô định hình thu được được phân tích điểm nóng chảy sử dụng phương pháp mao dẫn hở. Điểm nóng chảy thu được được thể hiện trong bảng 1.

Ví dụ 2: Điều chế lercanidipin hydroclorua vô định hình bằng phương pháp bay hơi.

Hoà tan lercanidipin hydroclorua kết tinh (40g; Recordati, S.p.A., Milan, Italy) trong 2,8 lít metanol hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 40°C. Dung môi được loại bỏ bằng cách sấy qua đêm trong chân không (1mmHg) sử dụng máy bay hơi quay ở 30°C. Chất rắn thu được được làm khô tiếp trong chân không (1mmHg) ở 50°C để thu được lercanidipin hydroclorua vô định hình.

Bảng 1. So sánh giữa lercanidipin kết tinh và vô định hình

Mẫu	Điểm nóng chảy (°C)*	Độ hòa tan (mg/L)
Lercanidipin HCl vô định hình (Ví dụ 1)	119-123	1,5
Lercanidipin HCl vô định hình (Ví dụ 2)	119-123	1,5
Lercanidipin kết tinh (Dạng I)	186-188	0,65

Lercanidipin hydroclorua vô định hình thu được được phân tích điểm nóng chảy sử dụng phương pháp mao dẫn hở. Điểm nóng chảy thu được được thể hiện trong bảng 1.

Độ hòa tan trong nước của lercanidipin hydroclorua vô định hình được so sánh với độ hòa tan trong nước của lercanidipin hydroclorua kết tinh. Độ hòa tan của các mẫu tương ứng được đánh giá bằng thử nghiệm tạo hỗn dịch 20-30mg mẫu trong 10ml nước và khuấy ở nhiệt độ 27°C-28°C trong vòng 24 giờ. Sau đó mẫu được lọc qua màng lọc PVDF (0,2µm) và dung dịch được pha loãng với axetonitril và được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. Kết quả được thể hiện trong bảng 1, trên đây.

Ví dụ 3: Các đặc tính dược động học của lercanidipin HCl vô định hình so với lercanidipin HCl kết tinh.

Sinh khả dụng của lercanidipin hydroclorua vô định hình được so sánh với lercanidipin hydroclorua kết tinh sẵn có trên thị trường (ZanidipTM, Recordati, Milan, Italy) trên chó. Bốn con chó béc giê đực được cho sử dụng 5mg/kg lercanidipin hydroclorua vô định hình micron hóa được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1 hoặc 5mg/kg lercanidipin hydroclorua kết tinh (ZanidipTM) theo một thứ tự ngẫu nhiên. Lercanidipin hydroclorua vô định hình hoặc kết tinh được bào chế dưới dạng các viên nén giải phóng tức thì như được mô tả dưới đây trong bảng 2 và 3. Có một tuần để thải trừ thuốc sau mỗi giai đoạn.

Bảng 2. Viên nén bao phim Lercanidipin hydroclorua 10mg

Thành phần	Khối lượng mg/viên nén
Hoạt chất	
Lercanidipin hydroclorua	10,0
tương đương với lercanidipin	9,4
Tá dược	
Lõi	

Lactoza monohydrat	30,0
Xenluloza vi tinh thể	39,0
Natri tinh bột glycolat (loại A)	15,5
Povidon K 30	4,5
Magie stearat	1,0
Vỏ	
Opadry OY-SR-6479	3,0
Tương ứng với:	
Hypromeloza	(1,913)
Bột talc	(0,150)
Titan dioxit	(0,600)
Macrogol 6000	(0,300)
Sắt (III) oxit	(0,037)
Tổng khối lượng	103,0

Bảng 3. Viên nén bao phim lercanidipin hydroclorua 20mg

Thành phần	Khối lượng mg/viên nén
Hoạt chất	
Lercanidipin hydroclorua	20,0
tương đương với lercanidipin	18,8
Tá dược	
Lõi	

Lactoza monohydrat	60,0
Xenluloza vi tinh thể	78,0
Natri tinh bột glycolat (loại A)	31,0
Povidon K 30	9,0
Magie stearat	2,0
Vỏ	
Opadry 02F25077	6,0
Tương ứng với:	
Hypromeloza	(3,825)
Bột talc	(0,300)
Titan dioxit	(1,200)
Macrogol 6000	(0,600)
Sắt (III) oxit	(0,075)
Tổng khối lượng	206,0

Các mẫu máu được lấy theo các thời điểm nhất định và nồng độ của lercanidipin hydroclorua trong huyết tương được đánh giá dựa vào phương pháp phân tích chọn lọc lập thể đã được công nhận LCMS/MS. Lercanidipin được chiết từ huyết tương của chó bằng phương pháp chiết lỏng-lỏng với hỗn hợp của n-hexan và dietyl ete sau đó làm bay hơi dung dịch trong môi trường khí nitơ. Phần cặn khô thu được được xử lý bằng hỗn hợp metanol và nước. Hai chất đồng phân đối ảnh của lercanidipin được phân tách trên cột Chirobiotic V (Vancomyxin) (kích thước hạt 5 μ m, kích thước cột 150x 4,6mm (ASTEC, Whippany, New Jersey) và được phát hiện bằng thiết bị đo phổ khối (MS/MS) sử dụng kỹ thuật phun điện. Phương pháp phân tích được

công nhận trọng khoảng nồng độ trong huyết tương từ 0,2ng/ml đến 20ng/ml đối với cả hai loại đồng phân đối ảnh. Phương pháp này đã thể hiện là đặc hiệu với độ chính xác 15%.

Lượng trung bình của S và R-lercanidipin trong huyết tương đối với cả hai dạng (kết tinh và vô định hình) được thể hiện ở Fig.2 và Fig.3. Các số liệu dược động học được tóm tắt ở bảng 4 và bảng 5 dưới đây.

Bảng 4

Số liệu dược động học so sánh đối với dạng vô định hình S-lercanidipin hydroclorua và lercanidipin hydroclorua kết tinh

Mẫu	AUC _{last} (ng*h/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (giờ)
Vô định hình	91,72 ± 58,59	31,09 ± 22,06	1,0
Kết tinh	117,71 ± 87,20	39,19 ± 34,42	2,0

Bảng 5

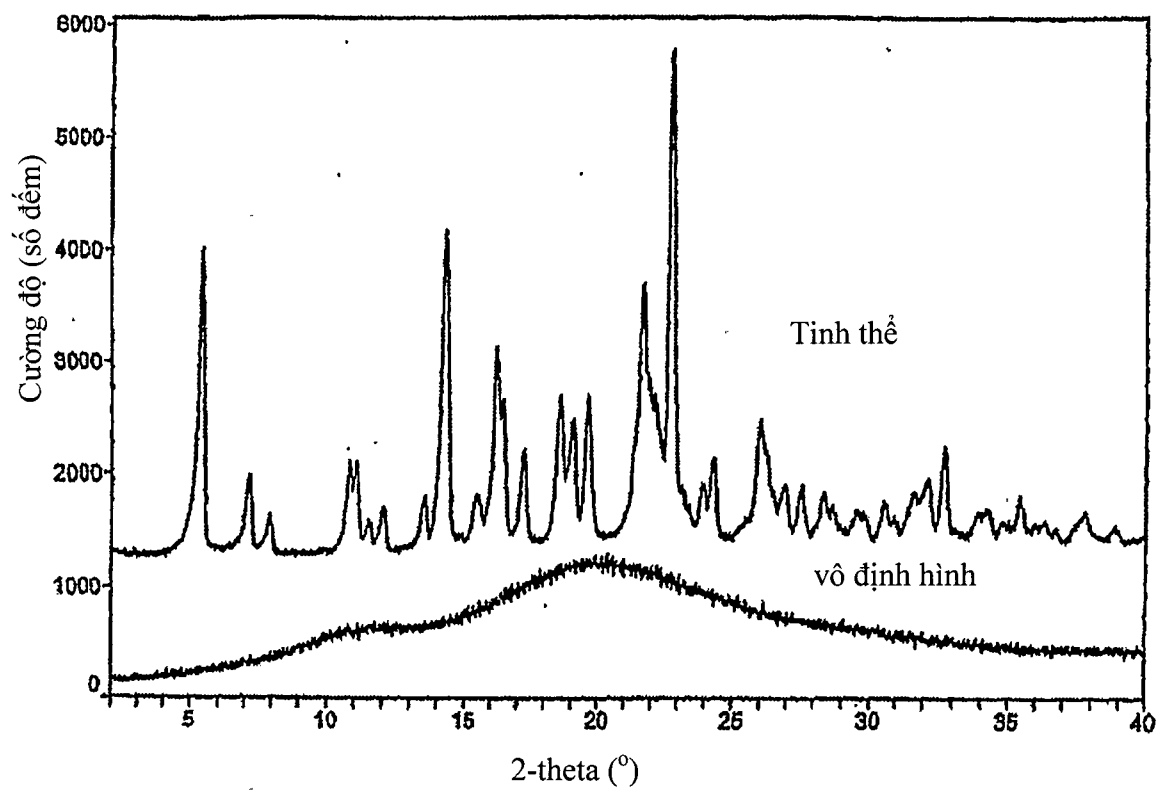
Số liệu dược động học so sánh đối với dạng vô định hình R-lercanidipin hydroclorua và lercanidipin hydroclorua kết tinh

Mẫu	AUC _{last} (ng*h/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (giờ)
Vô định hình	63,92 ± 41,80	22,76 ± 15,80	1,0
Kết tinh	82,40 ± 67,61	28,57 ± 26,39	2,0

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất lercanidipin hydroclorua vô định hình có độ tinh khiết ít nhất là 99,5% được xác định bằng phương pháp phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và chứa ít hơn 0,5% lercanidipin hydroclorua tinh thể.
2. Hợp chất lercanidipin hydroclorua vô định hình theo điểm 1, trong đó hợp chất này được micron hóa đến cỡ hạt D (90%) < 15 μ m.

Fig. 1.



Mẫu nhiễu xạ bột tia X của Lercanidipin HCl tinh thể (Ler3) và vô định hình (Ler1)

Fig. 2.

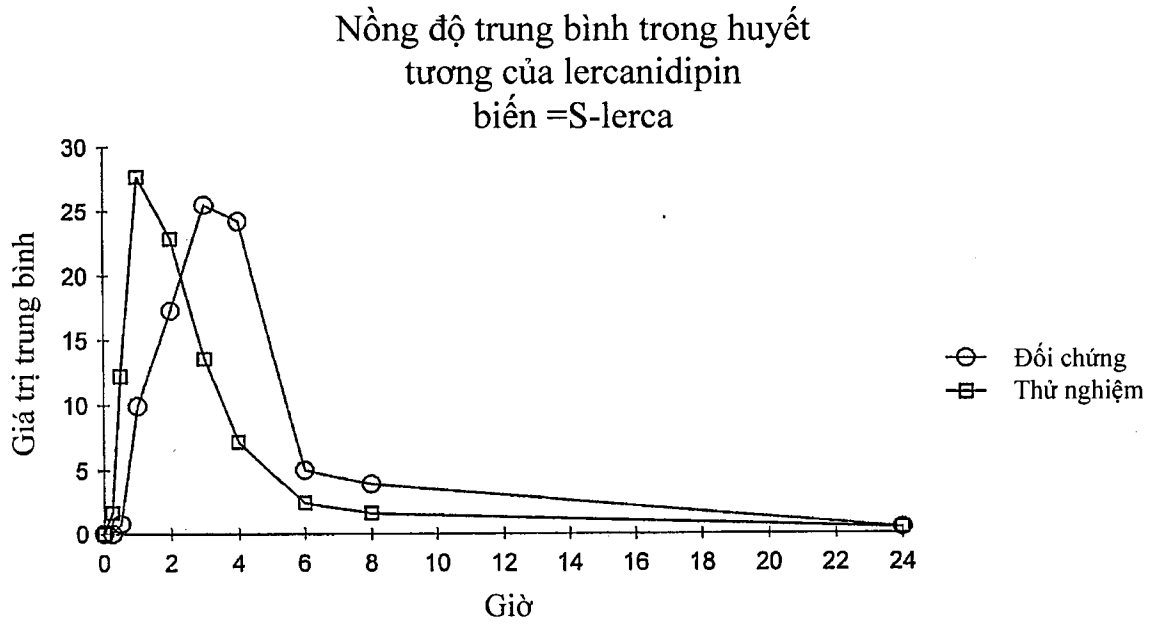


Fig. 3.

