



(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)



1-0027773

(51)⁷ A61K 9/16; A61K 47/38; A61K 9/48; (13) B
A61K 9/20; A61K 31/505

(21) 1-2016-02009

(22) 30/12/2014

(86) PCT/KR2014/013087 30/12/2014

(87) WO 2015/102400 09/07/2015

(30) 10-2013-0167156 30/12/2013 KR; 10-2014-0071081 11/06/2014 KR

(45) 25/03/2021 396

(43) 26/09/2016 342A

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

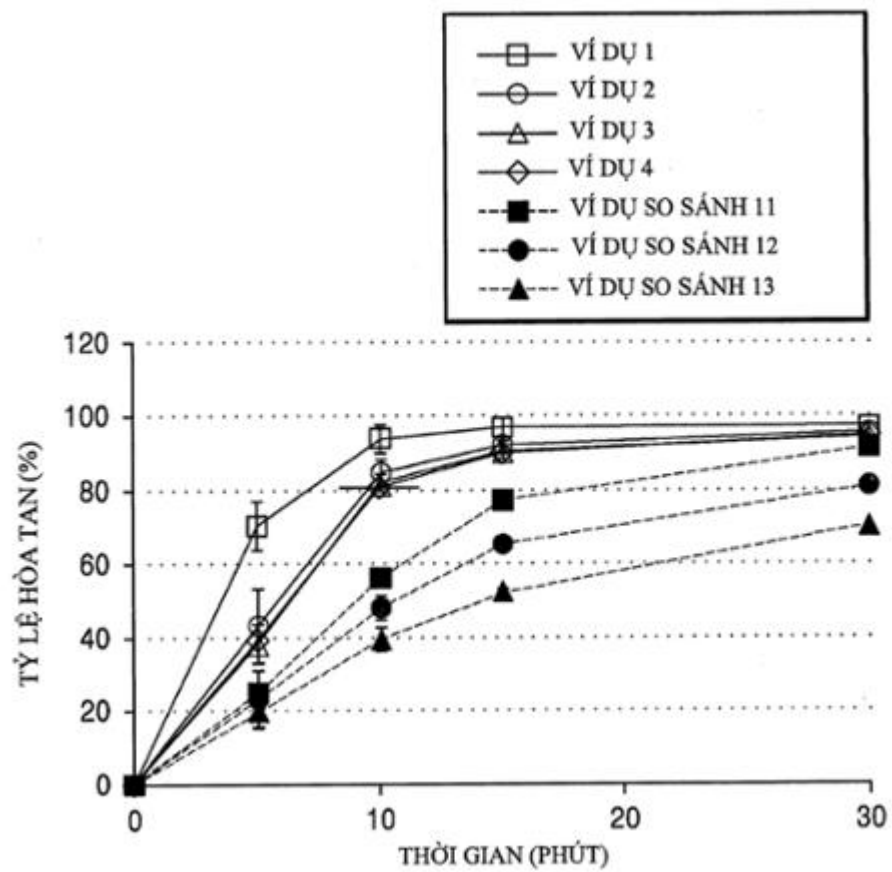
214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-958, Republic of Korea

(72) CHO, Jung Hyun (KR); KIM, Jin Cheul (KR); KIM, Yong Il (KR); LEE, Seung Jun (KR); PARK, Jae Hyun (KR); WOO, Jong Soo (KR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM HỖN HỢP RẮN ĐỂ DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA
EZETIMIBE VÀ ROSUVASTATIN

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng, chế phẩm hỗn hợp rắn này chứa: phần hạt ezetimibe bao gồm ezetimibe, ezetimibe này có sự phân bố cỡ hạt trong đó cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ của 90% hạt cơ sở là khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn; và phần hỗn hợp rosuvastatin bao gồm rosuvastatin hoặc muối dược dụng của nó, và phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm hỗn hợp để dùng qua đường miệng có độ ổn định và tỷ lệ hòa tan của các thành phần hoạt tính bao gồm ezetimibe và rosuvastatin hoặc muối được dụng của chúng được cải thiện, và phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Rosuvastatin và các muối được dụng của nó là một trong số các chất ức chế HMG-CoA reductaza ức chế quá trình tổng hợp cholesterol dùng để điều trị bệnh rối loạn mỡ máu. Viên nén Crestor (nghĩa là, muối rosuvastatin canxi do AstraZeneca cung cấp), chứa rosuvastatin làm thành phần chính, được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh rối loạn mỡ máu và các rối loạn liên quan đến bệnh rối loạn mỡ máu ở cả trong nước và quốc tế. Cụ thể, có nghiên cứu cho rằng rosuvastatin có tác dụng rất tốt trong việc làm giảm hàm lượng LDL cholesterol trong máu và làm tăng hàm lượng HDL cholesterol có lợi trong cơ thể, so với tác dụng của atorvastatin hoặc simvastatin hiện đang bán trên thị trường dưới dạng thuốc có cơ chế giống với rosuvastatin. Do đó, chế phẩm rosuvastatin ngày càng được quan tâm.

Chất ức chế HMG-CoA reductaza thường được dùng kết hợp với chất trị liệu để điều trị bệnh rối loạn mỡ máu, chất trị liệu này sử dụng cơ chế khác với cơ chế của các chất ức chế HMG-CoA reductaza, để có thể làm tăng tác dụng điều trị bệnh của chất ức chế HMG-CoA reductaza. Trong số các dạng kết hợp này, do tương tác thuốc tốt giữa chất ức chế HMG-CoA reductaza với ezetimibe – một thuốc ức chế sự tái hấp thu cholesterol ở ruột non nên chế phẩm hỗn hợp gồm hai thành phần này đang được nghiên cứu một cách tích cực. Ví dụ, VytorinTM, một chế phẩm hỗn hợp gồm simvastatin và ezetimibe, đã chứng minh tác dụng được lý và độ ổn định tuyệt vời của nó, và hiện đang có mặt trên thị trường với doanh số bán hàng rất tốt.

Rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó thường được biết là không ổn định trong môi trường axit mạnh, và do đó, thường được thiết kế dưới dạng được

phẩm chứa chất làm ổn định có tính bazơ. Tuy nhiên, đối với ezetimibe, một chất không ổn định trong môi trường bazơ mạnh, thì một lượng lớn các hợp chất liên quan đến ezetimibe được tạo ra. Hơn thế nữa, trong một môi trường có độ pH bazơ cụ thể, lượng hợp chất liên quan này tăng lên do tương tác giữa ezetimibe và rosuvastatin lớn khiến cho chế phẩm hỗn hợp chứa rosuvastatin và ezetimibe không thể được đưa ra thị trường. Do đó, do rosuvastatin và ezetimibe có các điều kiện pH ổn định khác nhau nên khó để có thể đảm bảo độ ổn định cho các thành phần hoạt tính, nghĩa là, rosuvastatin và ezetimibe ổn định, khi bào chế chế phẩm hỗn hợp chứa rosuvastatin và ezetimibe.

Ngoài ra, để thu được chế phẩm hỗn hợp hiệu quả, cần đảm bảo độ sinh khả dụng của các thành phần hoạt tính ở mức cao. Kiểu hòa tan của các thành phần hoạt tính của chế phẩm rắn dùng qua đường miệng có quan hệ mật thiết với độ sinh khả dụng của chế phẩm đó, trong đó tỷ lệ hòa tan cao là tiền đề để có độ sinh khả dụng cao. Nhìn chung, các thành phần hoạt tính có cỡ hạt càng nhỏ, tỷ lệ hòa tan của nó càng tốt. Cỡ hạt nhỏ hơn của các thành phần hoạt tính sẽ làm tăng diện tích bề mặt. Tuy nhiên, độ ổn định của nó rất có thể bị tác động bởi môi trường xung quanh (xem WO2010/056039). Do đó, nếu thành phần hoạt tính của chế phẩm hỗn hợp có điều kiện pH ổn định khác nhau thì trong trường hợp chế phẩm hỗn hợp chứa rosuvastatin và ezetimibe, việc làm giảm cỡ hạt có thể làm tăng lượng tạo ra các hợp chất liên quan trong chế phẩm hỗn hợp đó. Do đó, khó có thể đạt được tỷ lệ hòa tan cao chỉ bằng cách làm giảm cỡ hạt của thành phần hoạt tính.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Một mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng có độ ổn định và tỷ lệ hòa tan của thành phần hoạt tính bao gồm ezetimibe và rosuvastatin hoặc muối được dùng của chúng được cải thiện.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng.

Giải pháp kỹ thuật

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm hỗn hợp rắn để

dùng qua đường miệng, chế phẩm hỗn hợp rắn này chứa:

phần hạt ezetimibe bao gồm ezetimibe, ezetimibe này có sự phân bố cỡ hạt trong đó cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ của 90% hạt cơ sở là khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn; và

phần hỗn hợp rosuvastatin bao gồm rosuvastatin hoặc muối dược dụng của nó.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng, chế phẩm hỗn hợp rắn này chứa:

phần hạt ẩm ezetimibe bao gồm ezetimibe, ezetimibe này có sự phân bố cỡ hạt trong đó cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ của 90% hạt cơ sở là khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn; và

phần hỗn hợp rosuvastatin bao gồm rosuvastatin hoặc muối dược dụng của nó, trong đó phần hạt ẩm ezetimibe hoặc phần hỗn hợp rosuvastatin bao gồm, tính theo 1 phần khối lượng các hạt ezetimibe, chất pha loãng ở lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50 phần khối lượng, chất liên kết ở lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 phần khối lượng, chất gây rã ở lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 40 phần khối lượng, chất trượt ở lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3 phần khối lượng, hoặc các kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng, phương pháp này bao gồm bước:

chuẩn bị phần hạt ezetimibe chứa ezetimibe, ezetimibe này có sự phân bố cỡ hạt trong đó cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ của 90% hạt cơ sở là khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn; và

bào chế theo công thức phần hạt ezetimibe và phần hỗn hợp rosuvastatin bao gồm rosuvastatin hoặc muối dược dụng của chúng.

Tác dụng có lợi

Chế phẩm hỗn hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể bao gồm thành phần hoạt tính, nghĩa là, ezetimibe và rosuvastatin hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó mỗi trong số các thành phần hoạt tính này là ổn định và có tỷ lệ hòa tan cao, dẫn đến độ sinh khả dụng cao. Do đó, chế phẩm hỗn hợp để dùng

qua đường miệng theo sáng chế có thể giúp cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân, và cuối cùng, có thể góp phần vào việc điều trị hiệu quả bệnh rối loạn mỡ máu.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là đồ thị thể hiện lượng ezetimibe và các sản phẩm phân hủy chính của nó, lượng này được phân tích sau khi thực hiện thử nghiệm phân hủy cưỡng bức đối với ezetimibe;

FIG. 2 và 3 là đồ thị thể hiện lượng các hợp chất liên quan đến rosuvastatin và tổng các hợp chất liên quan đến ezetimibe, lượng này được đo sau khi bảo quản các đĩa ở các ví dụ so sánh 1 đến 5 và ví dụ bào chế 2 dưới các điều kiện khắt khe;

FIG. 4 và 5 là đồ thị thể hiện lượng các hợp chất liên quan đến rosuvastatin và tổng các hợp chất liên quan đến ezetimibe theo lượng hydro cacbonat trong các đĩa ở các ví dụ bào chế 1 đến 3 và các ví dụ so sánh 6 đến 8;

FIG. 6 và 7 là đồ thị thể hiện lượng các hợp chất liên quan đến rosuvastatin và tổng các hợp chất liên quan đến ezetimibe, lượng này được đo sau khi bảo quản chế phẩm hỗn hợp từ các ví dụ bào chế 4 đến 7 và ví dụ so sánh 9 và 10 trong khoảng thời gian dài;

FIG. 8 là đồ thị thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan theo cỡ hạt của ezetimibe, các kết quả thu được bằng cách hòa tan viên nén ở các ví dụ 1 đến 4 và ví dụ so sánh 11 đến 13 trong dung dịch đệm có pH = 4,5 chứa natri lauryl sulfat 0,45% ở tốc độ quay của cánh khuấy là khoảng 50 vòng/phút bằng cách sử dụng phương pháp hòa tan II trong Dược điển của Hàn Quốc;

FIG. 9 là đồ thị thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan theo cỡ hạt của ezetimibe, kết quả thu được bằng cách hòa tan viên nén ở ví dụ 1 đến 4 và ví dụ so sánh 11 đến 13 trong dung dịch đệm có pH = 4,0 chứa natri axetat ở tốc độ quay của cánh khuấy là khoảng 50 vòng/phút bằng cách sử dụng phương pháp hòa tan II trong Dược điển Hàn Quốc; và

FIG. 10 là đồ thị thể hiện kết quả về độ sinh khả dụng của viên nén ở ví dụ 2 và 4 và ví dụ so sánh 12 đến 13 được đánh giá ở nam giới trưởng thành theo cỡ hạt của ezetimibe.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi được định nghĩa theo cách khác, tất cả các thuật ngữ (bao gồm thuật ngữ kỹ thuật và thuật ngữ khoa học) được sử dụng trong bản mô tả có cùng nghĩa như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế. Mặc dù các phương pháp hoặc chất được lấy làm ví dụ được nêu trong bản mô tả, các phương pháp hoặc chất tương tự hoặc tương đương khác cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Tất cả các công bố được bộc lộ làm tài liệu tham khảo trong bản mô tả này được kết hợp bằng cách viện dẫn.

Ezetimibe và rosuvastatin dưới dạng thành phần dược tính của chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế có thể gặp các vấn đề về độ ổn định bởi việc tăng lượng tạo ra các hợp chất liên quan của ezetimibe và rosuvastatin khi bào chế theo công thức chế phẩm hỗn hợp gồm ezetimibe và rosuvastatin có các điều kiện pH ổn định khác nhau. Trong trường hợp là rosuvastatin, lượng tạo ra của các hợp chất liên quan, như (3R,6E)-7-[4-(4-flophenyl)-2-(N-methylmetansulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-hydroxy-5-oxo-hept-6-enoat canxi (sau đây gọi là 'hợp chất liên quan đến 5-Oxo'), và N-[4-(4-flophenyl)-6-(1-metyletyl)-5-[(1E)-2-[(2S,4R)tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2 H-pyran-2-yl]etenyl]-2-pyrimidinyl]-N-methylmetansulfonamit (sau đây gọi là 'hợp chất liên quan đến lacton'), là các chất chuyển hóa chính của rosuvastatin, có thể tăng lên. Để bào chế theo công thức chế phẩm hỗn hợp rắn dùng qua đường miệng chứa ezetimibe và rosuvastatin, các tác giả sáng chế đã sử dụng ezetimibe ở dạng phần hạt riêng rẽ và rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó ở dạng phần hỗn hợp rosuvastatin, và điều chỉnh ezetimibe để có sự phân bố cỡ hạt trong đó cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ của 90% hạt cơ sở là khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn, từ đó cải thiện tỷ lệ hòa tan và đảm bảo độ ổn định của chế phẩm hỗn hợp.

Do đó, một khía cạnh của sáng chế đề xuất chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng, chế phẩm hỗn hợp rắn này chứa:

phần hạt ezetimibe bao gồm ezetimibe, ezetimibe này có sự phân bố cỡ hạt trong đó cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ của 90% hạt cơ sở là khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn; và

phần hỗn hợp rosuvastatin bao gồm rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ " của

90% hạt cơ sở" chỉ cỡ hạt trung bình của các hạt tương ứng với 90% tổng số hạt được đo từ các hạt nhỏ nhất bằng cách sử dụng máy đo cỡ hạt, và sau đây, thuật ngữ này được gọi ngắn gọn là "cỡ hạt $d_{(0,9)}$ ".

Ezetimibe được bao gồm làm thành phần được tính thứ nhất có thể có cỡ hạt $d_{(0,9)}$ bằng khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn, cụ thể, khoảng 7,5 μm hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, cỡ hạt $d_{(0,9)}$ của ezetimibe có thể nằm trong khoảng từ 0,8 μm đến 10 μm . Ở đây, ezetimibe có cỡ hạt $d_{(0,9)}$ nhỏ hơn 0,8 μm có thể khó bào chế.

Khi cỡ hạt $d_{(0,9)}$ của ezetimibe lớn hơn 10 μm , tỷ lệ hòa tan của ezetimibe được thấy là giảm đáng kể. Trong lĩnh vực liên quan, khi cỡ hạt của thành phần hoạt tính của chế phẩm hỗn hợp chứa ezetimibe và rosuvastatin giảm do các điều kiện pH ổn định khác nhau của các thành phần hoạt tính, sự tương tác của các thành phần hoạt tính này trong điều kiện xung quanh tăng lên, và do đó, mối lo về độ ổn định của thành phần hoạt tính trong chế phẩm hỗn hợp được giảm. Theo sáng chế, tỷ lệ hòa tan của ezetimibe được thấy là tăng đáng kể trong trường hợp cỡ hạt $d_{(0,9)}$ của thành phần hoạt tính, nghĩa là ezetimibe, giảm đến 10 μm hoặc nhỏ hơn, so với trường hợp cỡ hạt $d_{(0,9)}$ của ezetimibe lớn hơn khoảng 10 μm (xem ví dụ thử nghiệm 5 và 6). Ngoài ra, do việc sử dụng thực tế chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế cho người trưởng thành, độ sinh khả dụng của thành phần hoạt tính, nghĩa là ezetimibe, được thấy là tăng đáng kể trong trường hợp cỡ hạt $d_{(0,9)}$ của ezetimibe bằng khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn, so với trường hợp cỡ hạt $d_{(0,9)}$ của ezetimibe lớn hơn khoảng 10 μm (xem ví dụ thử nghiệm 8). Theo kết quả mà tỷ lệ hòa tan của ezetimibe hơn là các hợp chất liên quan đến ezetimibe được tăng lên đáng kể, được thấy là tỷ lệ hòa tan của ezetimibe có thể tăng lên mà không lo bị giảm độ ổn định, mà có thể do việc làm giảm cỡ hạt gây ra. Do đó, chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể có các tác dụng bất ngờ trong việc giải quyết mối lo về độ ổn định mong đợi bị giảm do sự giảm cỡ hạt của thành phần hoạt tính gây ra do chúng có các điều kiện pH ổn định khác nhau. Ngoài ra, được thấy là việc làm tăng độ ổn định và tỷ lệ hòa tan của thành phần hoạt tính dẫn đến làm tăng độ sinh khả dụng của thành phần hoạt tính này khi sử dụng thực tế chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế cho người, từ đó thu được chế phẩm hỗn hợp có hiệu quả thực tiễn.

Chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế có thể chứa ezetimibe ở lượng từ khoảng 5 mg đến khoảng 20 mg ở dạng liều đơn vị, và theo một số phương án, ở lượng từ khoảng 5 mg đến khoảng 10 mg ở dạng liều đơn vị.

Chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế có thể chứa phần hạt ezetimibe ở dạng các hạt ẩm. Theo ví dụ thử nghiệm, chế phẩm hỗn hợp chứa ezetimibe ở dạng hạt ẩm được thấy là có lượng tạo ra các hợp chất liên quan đến ezetimibe thấp và đặc điểm tạo viên nén tốt, so với chế phẩm hỗn hợp chứa ezetimibe ở dạng hạt không ẩm (xem ví dụ thử nghiệm 4).

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "phần hạt ẩm" chỉ các hạt trộn lẫn được điều chế ở trạng thái ẩm, và thuật ngữ "phần hỗn hợp" chỉ hỗn hợp các thành phần ở dạng không phải là hạt.

Chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế chứa rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó làm thành phần được tính thứ hai.

Rosuvastatin có thể ở dạng bazơ tự do hoặc trong muối được dụng của nó. Ví dụ về muối được dụng này bao gồm muối canxi, muối magie, và muối stronti, và theo một phương án là muối canxi rosuvastatin, nhưng muối được dụng không bị giới hạn ở các muối này.

Rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó có thể ức chế HMG-CoA reductaza, về cơ bản là cần cho quá trình tổng hợp cholesterol, để làm giảm hàm lượng LDL-cholesterol trong máu và tăng hàm lượng HDL-cholesterol trong máu, từ đó góp phần vào việc điều trị bệnh rối loạn mỡ máu.

Chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế có thể chứa rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó ở lượng từ khoảng 2,5 mg đến khoảng 40 mg ở dạng liều đơn vị, và theo một số phương án, từ khoảng 5 mg đến khoảng 20 mg ở dạng liều đơn vị.

Chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế có thể còn chứa, ngoài thành phần được tính, ít nhất một chất phụ gia được dụng. Cụ thể, chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế có thể chứa ít nhất một trong số các chất phụ gia được dụng được chọn từ nhóm gồm chất pha loãng, chất liên kết, chất gây rã, và chất trượt.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng chứa:

phần hạt ẩm ezetimibe bao gồm ezetimibe, ezetimibe này có sự phân bố cỡ hạt trong đó cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ của 90% hạt cơ sở là khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn; và

phần hỗn hợp rosuvastatin bao gồm rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó,

trong đó phần hạt ẩm ezetimibe hoặc phần hỗn hợp rosuvastatin này bao gồm, tính theo 1 phần khối lượng của các hạt ezetimibe, chất pha loãng ở lượng từ khoảng 0,5 đến khoảng 50 phần khối lượng, chất liên kết ở lượng từ khoảng 0,1 đến khoảng 20 phần khối lượng, chất gây rã ở lượng từ khoảng 0,1 đến khoảng 40 phần khối lượng, chất trượt ở lượng từ khoảng 0,1 đến khoảng 3 phần khối lượng, hoặc các kết hợp bất kỳ của chúng.

Phần mô tả chi tiết nêu trên của một khía cạnh của sáng chế có thể được áp dụng cho phần hạt ẩm và phần hỗn hợp rosuvastatin.

Chất pha loãng, chất liên kết, chất gây rã, và chất trượt có thể bao gồm các chất bất kỳ có sẵn ở dạng chất phụ gia trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, độ ổn định và tỷ lệ hòa tan của thành phần hoạt tính có thể được cải thiện thêm bằng cách chọn lọc thích hợp các chất phụ gia cụ thể (xem ví dụ thử nghiệm 7).

Ví dụ, chất pha loãng có thể được chọn từ nhóm gồm lactoza, tinh bột, manitol, xenluloza vi kết tinh, carboxymetyl xenluloza, và các kết hợp bất kỳ của chúng, nhưng không bị giới hạn ở các chất này. Ví dụ, chất liên kết có thể được chọn từ nhóm gồm povidon, hypromeloza, hydroxypropyl xenluloza, copovidon, và các kết hợp bất kỳ của chúng, nhưng không bị giới hạn ở các chất này. Ví dụ, chất gây rã có thể được chọn từ nhóm gồm crospovidon, croscarmeloza natri, natri tinh bột glycolat, hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp, và các kết hợp bất kỳ của chúng, nhưng không bị giới hạn ở các chất này. Ví dụ, chất trượt có thể được chọn từ nhóm gồm magie stearat, bột tal, axit silixic khan nhẹ, natri stearyl fumarat, và các kết hợp bất kỳ của chúng, nhưng không bị giới hạn ở các chất này.

Theo một số phương án, phần hạt ẩm ezetimibe hoặc phần hỗn hợp rosuvastatin có thể bao gồm, tính theo 1 phần khối lượng của các hạt ezetimibe, chất pha loãng ở lượng từ khoảng 0,5 đến khoảng 50 phần khối lượng, chất liên kết ở lượng từ khoảng 0,1 đến khoảng 20 phần khối lượng, chất gây rã ở lượng từ khoảng 0,1 đến khoảng 40 phần khối lượng, và chất trượt ở lượng từ khoảng 0,1 đến

khoảng 3 phần khối lượng.

Theo một số phương án, phần hỗn hợp rosuvastatin có thể còn bao gồm chất làm ổn định có tính bazơ yếu.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "chất làm ổn định có tính bazơ yếu" chỉ chất bất kỳ có sẵn ở dạng chất bazơ hóa có giá trị pK_b nằm trong khoảng từ khoảng 9 đến khoảng 11, và chất làm ổn định có tính bazơ yếu có thể được chọn từ nhóm gồm natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, canxi hydro cacbonat, magie hydro cacbonat, amoni hydro cacbonat, và các kết hợp bất kỳ của chúng, nhưng không bị giới hạn ở đó. Ví dụ, chất làm ổn định có tính bazơ có thể là natri hydro cacbonat.

Chất làm ổn định có tính bazơ yếu làm giảm tỷ lệ các chất chuyển hóa chính của rosuvastatin, nghĩa là, hợp chất liên quan đến 5-oxo và hợp chất liên quan đến lacton, dẫn đến độ ổn định của rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó có thể được cải thiện. Đồng thời, độ ổn định của ezetimibe, mà không ổn định trong môi trường bazơ, cũng có thể được đảm bảo.

Lượng natri hydro cacbonat được sử dụng trong bản mô tả có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 đến khoảng 0,5 phần khối lượng tính theo 1 phần khối lượng rosuvastatin. Bất ngờ là, khi lượng natri hydro cacbonat nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 đến khoảng 0,5 phần khối lượng tính theo 1 phần khối lượng rosuvastatin, được thấy là lượng các hợp chất liên quan của rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó, mỗi trong số các chất này ổn định trong môi trường bazơ, và ezetimibe, ổn định trong môi trường axit hoặc bazơ yếu, giảm (xem ví dụ thử nghiệm 2 và 3).

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ 'chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng' chỉ chế phẩm được bào chế bằng cách đúc khuôn hoặc bao thuốc thành hình dạng định trước. Chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được bào chế theo công thức thành viên pelet, viên nang, viên nén (bao gồm viên nén một lớp, viên nén hai lớp, và viên nén có vạch chia), bột, hoặc hạt, nhưng ví dụ về chế phẩm hỗn hợp rắn không bị giới hạn ở đó. Ví dụ, chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang, viên nén một lớp, hoặc viên nén hai lớp. Trường hợp chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế ở

dạng viên nang, viên nang này có thể được bào chế ở dạng chứa bột, hạt, viên nén, sirô, hoặc viên pelet nằm trong viên nang.

Theo một phương án, chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế có thể thể hiện độ ổn định rất tốt của nó dựa vào các hợp chất liên quan đến rosuvastatin như (3R,6E)-7-[4-(4-flophenyl)-2-(N-metylmetsulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-hydroxy-5-oxo-hept-6-enoat canxi hoặc N-[4-(4-flophenyl)-6-(1-metyletyl)-5-[(1E)-2-[(2S,4R)tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]etenyl]-2-pyrimidinyl]-N-metylmetsulfonamit, được tạo ra ở lượng nhỏ hơn 1,0%, hoặc hợp chất liên quan đến rosuvastatin được tạo ra ở lượng tổng nhỏ hơn khoảng 2,0%, ví dụ, nhỏ hơn khoảng 1,0%, trong giai đoạn bảo quản kéo dài trong 24 tháng ở các điều kiện nhiệt độ khoảng 25°C và độ ẩm tương đối khoảng 60%. Chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế cũng có thể thể hiện độ ổn định rất tốt của nó dựa vào các hợp chất liên quan đến ezetimibe được tạo ra ở lượng tổng nhỏ hơn khoảng 1,0%, trong giai đoạn bảo quản kéo dài trong 24 tháng ở điều kiện nhiệt độ khoảng 25°C và độ ẩm tương đối khoảng 60% (xem ví dụ thử nghiệm 4).

Theo một phương án, tỷ lệ hòa tan ezetimibe của chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế có thể bằng khoảng 85% hoặc lớn hơn trong 15 phút, theo phương pháp thử nghiệm hòa tan bằng cách sử dụng phương pháp hòa tan II trong Dược điển Hàn Quốc ở tốc độ quay của cánh khuấy bằng khoảng 50 vòng/phút với dung dịch đệm có pH = 4,5 chứa natri lauryl sulfat 0,45%. Ngoài ra, chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế, theo phương pháp thử nghiệm hòa tan bằng cách sử dụng phương pháp hòa tan II trong dược điển Hàn Quốc ở tốc độ quay của cánh khuấy bằng khoảng 50 vòng/phút với dung dịch đệm axit axetic có pH = 4,0 không chứa natri lauryl sulfat, cho thấy tỷ lệ hòa tan ezetimibe vô cùng tốt, so với tỷ lệ hòa tan ezetimibe của các chế phẩm khác trong đó cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ của các hạt ezetimibe của 90% hạt cơ sở bằng khoảng 10 μm hoặc lớn hơn (xem ví dụ thử nghiệm 5 và 6). Do đó, chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế được mong đợi là có độ sinh khả dụng cao khi tỷ lệ hòa tan tăng (xem ví dụ thử nghiệm 8).

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp rắn dùng qua đường miệng, phương pháp này bao gồm bước:

chuẩn bị phần hạt ezetimibe chứa ezetimibe, ezetimibe này có sự phân bố cỡ

hạt trong đó cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ của 90% hạt cơ sở là khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn; và

bào chế theo công thức phần hạt ezetimibe và phần hỗn hợp rosuvastatin cùng nhau, trong đó phần hỗn hợp rosuvastatin bao gồm rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó.

Phần mô tả chi tiết nêu trên của chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng theo khía cạnh bất kỳ của sáng chế có thể áp dụng cho phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, phần hạt ezetimibe có thể thu được bằng cách tạo hạt ẩm theo phương pháp theo sáng chế. Phương pháp tạo hạt ẩm không bị giới hạn cụ thể, và có thể là phương pháp tạo hạt ẩm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này.

Theo một phương án, mỗi phần trong số phần hạt ezetimibe và phần hỗn hợp rosuvastatin theo phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm, tính theo 1 phần khối lượng ezetimibe, chất pha loãng ở lượng từ khoảng 0,5 đến khoảng 50 phần khối lượng, chất liên kết ở lượng từ khoảng 0,1 đến khoảng 20 phần khối lượng, chất gây rã ở lượng từ khoảng 0,1 đến khoảng 40 phần khối lượng, chất trượt ở lượng từ khoảng 0,1 đến khoảng 3 phần khối lượng, hoặc các kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một phương án, phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp, theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu ở trên, có thể bao gồm bước:

(i) chuẩn bị phần hạt ẩm chứa ezetimibe theo bước tạo hạt ẩm, ezetimibe này có sự phân bố cỡ hạt trong đó cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ của 90% hạt cơ sở là khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn;

(ii) chuẩn bị phần hỗn hợp rosuvastatin bao gồm rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó; và

(iii) trộn phần hạt ẩm ở bước (i) và phần hỗn hợp ở bước (ii) và bào chế viên nén một lớp theo phương pháp bào chế viên nén thông thường.

Theo một phương án, phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp, theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu ở trên, có thể bao gồm bước:

(i) chuẩn bị phần hạt ẩm chứa ezetimibe theo bước tạo hạt ẩm, ezetimibe này có sự phân bố cỡ hạt trong đó cỡ hạt trung bình $d(0,9)$ của 90% hạt cơ sở là khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn, và sau đó, tạo viên nén cho phần hạt ẩm để tạo thành viên nén;

(ii) chuẩn bị phần hỗn hợp rosuvastatin bao gồm rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó; và

(iii) bào chế viên nén hai lớp bao gồm lớp thứ nhất của viên nén được tạo ra ở bước (i) và lớp thứ hai là phần hỗn hợp ở bước (ii) bằng cách sử dụng máy tạo viên nén cho viên nén hai lớp theo phương pháp bào chế viên nén hai lớp thông thường.

Theo một số phương án khác, phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp, theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu ở trên, có thể bao gồm bước:

(i) chuẩn bị phần hạt ẩm chứa ezetimibe theo bước tạo hạt ẩm, ezetimibe này có sự phân bố cỡ hạt trong đó cỡ hạt trung bình $d(0,9)$ của 90% hạt cơ sở là khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn;

(ii) thêm phần hỗn hợp rosuvastatin bao gồm rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó vào phần hạt ẩm đã tạo ra từ bước (i); và

(iii) nhồi hỗn hợp gồm phần hạt ẩm và phần hỗn hợp rosuvastatin vào viên nang để tạo thành chế phẩm hỗn hợp ở dạng viên nang theo phương pháp bào chế viên nang thông thường.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, một hoặc nhiều phương án theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết với sự tham khảo các ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, các ví dụ này không được dự định làm giới hạn phạm vi của một hoặc nhiều phương án theo sáng chế.

Ví dụ bào chế 1 đến 3 và ví dụ so sánh 1 đến 8: Bào chế viên nén để xác định sự tương tác giữa các thành phần hoạt tính và sự tương tác giữa thành phần hoạt tính với chất làm ổn định có tính bazơ

Các thành phần cấu trúc được trộn theo thành phần và lượng của chúng như được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây để tạo thành hỗn hợp, và hỗn hợp này được

nén theo phương pháp đĩa trong phần 'đo quang phổ hấp thụ cực tím (UV)' trong Dược điển Hàn Quốc, từ đó tạo ra các đĩa mỗi đĩa ở dạng viên nén. Nhà cung cấp của các thành phần cấu trúc tương ứng là như sau:

Canxi cacbonat (Bihoku Funka Kogyo, Nhật Bản), magie cacbonat (Tomita, Nhật Bản), và natri hydro cacbonat (Penrice soda, Úc).

Bảng 1

(Đơn vị: mg)	Muối rosuvastatin canxi	Ezetimibe	Canxi cacbonat	Magie cacbonat	Natri hydro cacbonat
Ví dụ so sánh 1	20,8 (20 mg ở dạng rosuvastatin)	-	-	-	-
Ví dụ so sánh 2	-	10	-	-	-
Ví dụ so sánh 3	20,8	10	-	-	-
Ví dụ so sánh 4	20,8	10	2	-	-
Ví dụ so sánh 5	20,8	10	-	2	-
Ví dụ so sánh 6	20,8	10	-	-	0,02
Ví dụ bào chế 1	20,8	10	-	-	1
Ví dụ bào chế 2	20,8	10	-	-	2
Ví dụ bào chế 3	20,8	10	-	-	10
Ví dụ so sánh 7	20,8	10	-	-	20
Ví dụ so sánh 8	20,8	10	-	-	30

Ví dụ bào chế 4: Bào chế viên nén một lớp chứa các hạt ẩm ezetimibe và muối rosuvastatin canxi

Theo các thành phần và lượng của chúng được nêu trong phần hạt ẩm của bảng 2 dưới đây, ezetimibe được trộn với lactoza (DMV-Fonterra Excipients, New Zealand), xenluloza vi kết tinh (FMC BioPolymer, Mỹ), croscarmeloza natri (DMV-Fonterra Excipients B.V., Hà Lan), và natri lauryl sulfat (Miwon Commercial Co., Ltd, Hàn Quốc), trong phần hạt ẩm. Sau đó, hỗn hợp này được kết hợp với dung dịch liên kết trong đó khoảng 2 mg povidon (BASF, Mỹ) được hòa tan trong khoảng 40 mg nước, làm khô, và sàng bằng lưới có cỡ mắt bằng

khoảng 30, từ đó thu được phần hạt ẩm ezetimibe.

Ngoài ra, theo các thành phần và lượng của chúng được nêu trong phần hỗn hợp sau của Bảng 2, phần hỗn hợp sau, bao gồm muối rosuvastatin canxi và natri hydro cacbonat, được điều chế. Nhà cung cấp của các thành phần tương ứng là như sau:

Manitol (ROQUETTE, Pháp), crospovidon (ISP, Mỹ), và magie stearat (NOF CORPORATION, Nhật Bản).

Phần hạt ẩm ezetimibe và phần hỗn hợp sau thu được ở trên được trộn cùng nhau, và sau đó, được bào chế theo công thức thành viên nén bằng cách sử dụng máy tạo viên nén.

Bảng 2

	Phần hạt ẩm (đơn vị : mg)		Phần hỗn hợp sau (đơn vị : mg)	
Ví dụ bào chế 4	Ezetimibe	10	Muối rosuvastatin canxi (20 mg rosuvastatin)	20,8
			Natri hydro cacbonat	2
	Lactoza	40	Manitol	100
	Xenluloza vi kết tinh	17	Xenluloza vi kết tinh	45
	Croscarmeloza natri	5	Lactoza	110
	Natri lauryl sulfat	2	Crospovidon	3,5
	Povidon	2	Magie stearat	3,5

Ví dụ bào chế 5: Bào chế viên nén hai lớp chứa các hạt ẩm ezetimibe và muối rosuvastatin canxi

Theo các thành phần và lượng của chúng được nêu trong phần hạt ẩm của Bảng 3 dưới đây, ezetimibe được trộn với lactoza, xenluloza vi kết tinh, croscarmeloza natri, và natri lauryl sulfat. Sau đó, hỗn hợp được kết hợp với dung

dịch liên kết trong đó khoảng 2 mg povidon (BASF, Mỹ) được hòa tan trong khoảng 40 mg nước, làm khô, và sàng bằng lưới có cỡ mắt bằng khoảng 30, từ đó thu được phần hạt ẩm ezetimibe. Phần hạt ẩm ezetimibe được trộn với magie stearat được liệt kê trong lớp thứ nhất của Bảng 3 dưới đây, và sau đó, bào chế theo công thức thành viên nén bằng cách sử dụng phần tạo viên nén lớp thứ nhất của máy tạo viên nén hai lớp (phần tạo viên nén được tạo lớp thứ nhất).

Theo các thành phần và lượng của chúng được liệt kê trong lớp thứ hai của Bảng 3 dưới đây, thu được phần hỗn hợp được tạo lớp thứ hai bao gồm muối rosuvastatin canxi, và sau đó, bào chế theo công thức thành viên nén hai lớp chứa phần tạo viên nén được tạo lớp thứ nhất làm lớp thứ nhất và phần hỗn hợp được tạo lớp thứ hai làm lớp thứ hai.

Bảng 3

		Lớp thứ nhất (đơn vị : mg)		Lớp thứ hai (đơn vị : mg)	
Ví dụ bào chế 5	Phần hạt ẩm	Ezetimibe	10	Muối Rosuvastatin canxi	20,8
				Natri hydro cacbonat	2
		Lactoza	40	Manitol	100
		Xenluloza vi kết tinh	17	Xenluloza vi kết tinh	45
		Croscarmeloza natri	5	Lactoza	110
		Natri lauryl sulfat	2	Crospovidon	3,5
		Povidon	2	Magie stearat	2,5
	Magie stearat		1		

Ví dụ bào chế 6: Bào chế viên nang chứa các hạt ẩm ezetimibe và muối rosuvastatin canxi

Theo các thành phần và lượng của chúng của phần hạt ẩm như được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây, ezetimibe được trộn với lactoza, xenluloza vi kết tinh,

croscarmeloza natri, và natri lauryl sulfat. Sau đó, hỗn hợp được kết hợp với dung dịch liên kết trong đó khoảng 2 mg povidon (BASF, Mỹ) được hòa tan trong khoảng 40 mg nước, làm khô, và sàng bằng lưới có cỡ mắt bằng khoảng 30, từ đó thu được phần hạt ẩm ezetimibe.

Phần hạt ẩm ezetimibe được trộn với phần hỗn hợp sau theo thành phần và lượng của chúng của phần hỗn hợp sau như được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây, và sau đó, viên nang gelatin 'cỡ 1' (Suheung Capsule Co., Ltd) được nhồi hỗn hợp thu được từ đó.

Bảng 4

	Phần hạt ẩm (đơn vị : mg)		Phần hỗn hợp sau (đơn vị : mg)	
Ví dụ bào chế 6	Ezetimibe	10	Muối rosuvastatin canxi	20,8
			Natri hydro cacbonat	2
	Lactoza	40	Manitol	100
	Xenluloza vi kết tinh	17	Xenluloza vi kết tinh	45
	Croscarmeloza natri	5	Lactoza	110
	Natri lauryl sulfat	2	Crospovidon	3,5
	Povidon	2	Magie stearat	3,5

Ví dụ bào chế 7: Bào chế viên nén một lớp chứa các hạt ezetimibe khô và muối rosuvastatin canxi

Theo các thành phần và lượng của chúng như được thể hiện trong phần hạt khô của Bảng 5 dưới đây, ezetimibe được trộn với lactoza, xenluloza vi kết tinh, croscarmeloza natri, natri lauryl sulfat, và povidon, và hỗn hợp được đem đi tạo hạt khô bằng cách sử dụng máy nén cuộn (Sejong, Hàn Quốc), và sau đó, sàng bằng lưới có cỡ mắt bằng khoảng 30, từ đó thu được phần hạt khô ezetimibe.

Phần hạt khô ezetimibe được trộn với phần hỗn hợp sau theo các thành phần và lượng của chúng như được thể hiện trong phần hỗn hợp sau của Bảng 5 dưới đây, và sau đó, ép thành viên nén bằng cách sử dụng máy tạo viên nén.

Bảng 5

	Phần hạt khô (đơn vị : mg)		Phần hỗn hợp sau (đơn vị : mg)	
Ví dụ bào chế 7	Ezetimibe	10	Muối rosuvastatin canxi (20 mg rosuvastatin)	20,8
			Natri hydro cacbonat	2
	Lactoza	40	Manitol	100
	Xenluloza vi kết tinh	17	Xenluloza vi kết tinh	45
	Croscarmeloza natri	5	Lactoza	110
	Natri lauryl sulfat	2	Crospovidon	3,5
	Povidon	2	Magie stearat	3,5

Ví dụ so sánh 9: Bào chế viên nén một lớp chứa ezetimibe không ẩm và muối rosuvastatin canxi

Theo các thành phần và lượng của chúng như được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây, ezetimibe được trộn với lactoza, xenluloza vi kết tinh, croscarmeloza natri, natri lauryl sulfat, muối rosuvastatin canxi, natri hydro cacbonat, manitol, crospovidon, và magie stearat. Sau đó, hỗn hợp được sàng bằng lưới có cỡ mắt bằng khoảng 30, và sau đó ép thành viên nén bằng cách sử dụng máy tạo viên nén.

Bảng 6

	Thành phần	Lượng (đơn vị : mg)
Ví dụ so sánh 9	Ezetimibe	10
	Lactoza	150
	Xenluloza vi kết tinh	62
	Croscarmeloza natri	5
	Natri lauryl sulfat	2
	Muối rosuvastatin canxi	20,8
	Natri hydro cacbonat	2
	Manitol	100
	Crospovidon	3,5
	Magie stearat	3,5

Ví dụ so sánh 10: Bào chế viên nang chứa ezetimibe không ẩm và muối

rosuvastatin canxi

Theo các thành phần và lượng của chúng như được thể hiện trong Bảng 7 dưới đây, ezetimibe được trộn với lactoza, xenluloza vi kết tinh, croscarmeloza natri, natri lauryl sulfat, muối rosuvastatin canxi, natri hydro cacbonat, manitol, crospovidon, và magie stearat. Sau đó, hỗn hợp thu được này được nhồi vào viên nang gelatin 'cỡ 1'.

Bảng 7

	Thành phần	Lượng (đơn vị : mg)
Ví dụ so sánh 10	Ezetimibe	10
	Lactoza	150
	Xenluloza vi kết tinh	62
	Croscarmeloza natri	5
	Natri lauryl sulfat	2
	Muối rosuvastatin canxi	20,8
	Natri hydro cacbonat	2
	Manitol	100
	Crospovidon	3,5
	Magie stearat	3,5

Ví dụ 1 đến 4 và ví dụ so sánh 11 đến 13: Bào chế viên nén một lớp chứa ezetimibe có các cỡ hạt khác nhau và muối rosuvastatin canxi

Viên nén một lớp từ các ví dụ 1 đến 3 và ví dụ so sánh 11 đến 13 được bào chế theo cùng cách như trong ví dụ bào chế 4, và viên nén một lớp ở ví dụ 4 được bào chế theo cùng cách như trong ví dụ bào chế 7, theo các thành phần và lượng của chúng bao gồm ezetimibe ở các cỡ hạt khác nhau như được thể hiện trong Bảng 8 dưới đây. Ở đây, ezetimibe được sử dụng trong ví dụ 1 có cỡ hạt bằng khoảng 1 µm, có sẵn trong lĩnh vực này.

Bảng 8

	Ezetimibe - d(0,9)	Phần hạt ẩm và khô (đơn vị: mg)	Phần hỗn hợp sau (đơn vị: mg)
--	-----------------------	------------------------------------	----------------------------------

Ví dụ 1	khoảng 0,8 µm	Ezetimibe	10	Muối rosuvastatin canxi	20,8
Ví dụ 2	khoảng 7,5 µm	Lactoza	40	Natri hydro cacbonat	2
Ví dụ 3	Khoảng 10,0 µm	Xenluloza vi kết tinh	17	Manitol	10
Ví dụ 4	Khoảng 7,5 µm	Croscarmeloza natri	5	Xenluloza vi kết tinh	45
Ví dụ so sánh 11	Khoảng 12,5 µm	Natri lauryl sulfat	2	Lactoza	110
Ví dụ so sánh 12	Khoảng 17,0 µm	Povidon	2	Crospovidon	3,5
Ví dụ so sánh 13	Khoảng 25,8 µm			Magie stearat	3,5

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm phân rã cường bức ezetimibe

Thành phần chính, ezetimibe được cân chính xác đến khoảng 100 mg và được đặt vào bình thể tích 200 mL. Sau đó, thêm vào đó khoảng 20 mL axetonitril (ACN) 90% (v/v), và sau đó, hòa tan hoàn toàn hỗn hợp bằng cách thực hiện chiết bằng siêu âm trong khoảng 10 phút. Tiếp theo, hỗn hợp thu được được đưa qua thử nghiệm phân hủy cường bức theo mỗi điều kiện bằng cách sử dụng điều kiện đối chứng, điều kiện oxy hóa, điều kiện bazơ mạnh, điều kiện axit mạnh, và điều kiện nhiệt như được nêu dưới đây.

- 1) Đối chứng: thêm khoảng 10 mL nước cất vào hỗn hợp, và hỗn hợp được để trong lò ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ để thực hiện phản ứng, làm nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, và cho chảy nhỏ giọt 10 mL nước cất vào đó.
- 2) Oxy hóa: thêm khoảng 10 mL dung dịch hydro peroxit 0,5% (v/v) vào hỗn hợp, và hỗn hợp được để trong lò ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ để thực hiện phản ứng, làm nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, và cho chảy nhỏ giọt vào đó 10 mL nước cất.
- 3) Bazơ mạnh: thêm khoảng 10 mL NaOH 0,1N vào hỗn hợp, và hỗn hợp được để

trong lò ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ để thực hiện phản ứng, làm nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, và cho chảy nhỏ giọt vào đó khoảng 10 mL HCl 0,1N (trung hòa).

4) Axit mạnh: thêm khoảng 10 mL HCl 0,1N vào hỗn hợp, và hỗn hợp được để trong lò ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ để thực hiện phản ứng, làm nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, và cho chảy nhỏ giọt vào đó khoảng 10 mL NaOH 0,1N (trung hòa).

5) Nhiệt: thêm khoảng 10 mL nước cất vào hỗn hợp, và hỗn hợp được để trong lò ở nhiệt độ khoảng 105°C trong khoảng 2 giờ để thực hiện phản ứng, làm nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, và cho chảy nhỏ giọt vào đó khoảng 10 mL nước cất.

Sau đó, mỗi trong số các mẫu thu được từ thử nghiệm phân hủy được làm nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, và dung môi chiết (nghĩa là, dung dịch được trộn chứa khoảng 0,1 ml dung dịch phosphat 85% và khoảng 1000 ml axetonitril) được bổ sung vào đó ở mỗi điều kiện ở trên, từ đó thu được chất lỏng thử nghiệm với lượng 200 mL. Sau đó, chất lỏng thử nghiệm này được phân tích bằng 'HPLC' theo General Tests như được nêu trong Dược điển Hàn Quốc và được tính theo 'phương pháp kiểm tra định lượng' và 'phương pháp kiểm tra hợp chất liên quan', và lượng ezetimibe và sản phẩm phân hủy chính của nó có thời gian lưu tương đối (relative retention time - RRT) 1,3 giờ được tính như được thể hiện trong Bảng 9 dưới đây và FIG. 1.

Bảng 9

Lượng thành phần chính và sản phẩm phân hủy chính của nó.

	Lượng ezetimibe (%)	Lượng sản phẩm phân hủy chính (%)
Đối chứng	57,90 %	39,87 %
Oxy hóa	61,06 %	39,67 %
Bazơ mạnh	1,56 %	81,22 %
Axit mạnh	100,31 %	0,31 %
Nhiệt	0,21 %	96,51 %

Xem bảng 9 và FIG. 1, được thấy là ezetimibe ổn định trong điều kiện axit. Tuy nhiên, trong điều kiện pH trung tính hoặc bazơ, tốc độ chuyển hóa ezetimibe thành sản phẩm phân hủy chính được gia tăng sao cho phần lớn ezetimibe được chuyển hóa thành sản phẩm phân hủy, đặc biệt là ở điều kiện bazơ mạnh. Tức là, ezetimibe được thấy là bị phân hủy trong điều kiện bazơ và nhiệt độ nhiệt khắc nghiệt.

Ngoài ra, lượng các hợp chất liên quan của mỗi trong số các chất lỏng thử nghiệm được tính, và sau đó, được phân tích RRT đối với các chất lỏng thử nghiệm tương ứng. Kết quả được thể hiện trong Bảng 10 dưới đây.

Bảng 10

Kết quả thử nghiệm của các hợp chất liên quan trong mỗi chất lỏng thử nghiệm

		Đối chứng	Oxy hóa	Bazơ mạnh	Axit mạnh	Nhiệt
Thời gian lưu tương đối	0,15	-	-	+	+	-
	0,18	++	++	+++++	++	++
	0,26	-	-	+	++	-
	0,47	+++	+++	+++	-	++++
	0,54	-	-	+++++	-	-
	0,64	-	-	+++	-	-
	0,67	-	-	++	-	-
	0,74	-	-	+	-	-
	1,11	-	-	+	-	-
	1,18	-	-	++	-	+
	1,37	++	++	+++++	-	++++
% Tổng		0,63%	0,61%	21,48%	0,45%	1,97%

- : nhỏ hơn 0,05%

+ : 0,05% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 0,10%

++ : 0,10% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 0,20%

+++ : 0,20% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 0,50%

++++ : 0,50% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 0,10%

+++++ : 1,0% hoặc lớn hơn

Tham khảo Bảng 10, được thấy là lượng tạo ra các loại hợp chất liên quan đến các ezetimibe khác nhau được tăng mạnh ở điều kiện bazơ mạnh.

Kết luận, dựa vào Bảng 9 và 10 và FIG. 1, khẳng định được rằng ezetimibe không ổn định trong môi trường bazơ.

Ví dụ thử nghiệm 2: Tương tác giữa các thành phần chính và tương tác giữa rosuvastatin với chất làm ổn định có tính bazơ

Các đĩa ở ví dụ bào chế 2 và ví dụ so sánh 1 đến 5 được bảo quản trong 2 tuần dưới các điều kiện khô ở nhiệt độ 50°C và độ ẩm tương đối là 75%, và sau đó, được nghiền mịn. Lượng đĩa được nghiền tương ứng với 20 mg rosuvastatin được lấy từ đó và đặt vào trong bình thể tích 100 mL, và sau đó, được đem đi phân tích 'HPLC' đối với rosuvastatin theo Dược điển Hàn Quốc. Các kết quả được tính bằng 'phương pháp kiểm tra hợp chất liên quan' được thể hiện trong Bảng 11 dưới đây và FIG. 2.

Bảng 11

Kết quả thử nghiệm trên các hợp chất liên quan của rosuvastatin

	Hợp chất liên quan đến 5-oxo	Hợp chất liên quan đến lacton	Tổng các hợp chất liên quan
Ví dụ so sánh 1	0,01 %	0,45 %	0,49 %
Ví dụ so sánh 2	-	-	-
Ví dụ so sánh 3	0,51 %	2,13 %	2,97 %
Ví dụ so sánh 4	0,01 %	0,22 %	0,25 %
Ví dụ so sánh 5	0,02 %	0,18 %	0,21 %
Ví dụ bào chế 2	0,01 %	0,19 %	0,21 %

Tham khảo Bảng 11 và FIG. 2, tồn tại tương tác giữa rosuvastatin và ezetimibe, và do đó, được thấy là đĩa ở ví dụ so sánh 3 có lượng tạo ra hợp chất liên quan đến 5-oxo và hợp chất liên quan đến lacton ở dạng chất chuyển hóa chính của rosuvastatin tăng, so với đĩa ở ví dụ so sánh 1. Tuy nhiên, trong trường hợp trộn ezetimibe với chất làm ổn định có tính bazơ như trong ví dụ so sánh 4 và 5 và ví dụ bào chế 2, được thấy là tỷ lệ các chất chuyển hóa chính của rosuvastatin giảm đột ngột.

Ngoài ra, các đĩa ở ví dụ bào chế 2 và ví dụ so sánh 1 đến 5, được bảo quản và được để dưới các điều kiện khắt khe, được nghiền mịn. Lượng đĩa được nghiền tương ứng với 100 mg ezetimibe được lấy ra từ đó, và sau đó, lượng các hợp chất liên quan được phân tích theo cùng cách thức như trong Ví dụ thử nghiệm 1. Kết quả được thể hiện trong Bảng 12 dưới đây và FIG. 3.

Bảng 12

Kết quả thử nghiệm trên các hợp chất liên quan ezetimibe

	Tổng các hợp chất liên quan
Ví dụ so sánh 1	-
Ví dụ so sánh 2	0,10 %
Ví dụ so sánh 3	0,76 %
Ví dụ so sánh 4	6,48 %
Ví dụ so sánh 5	7,73 %
Ví dụ bào chế 2	0,86 %

Tham khảo Bảng 12 và FIG. 3, tồn tại tương tác giữa rosuvastatin và ezetimibe, và do đó, được thấy là đĩa của ví dụ so sánh 3 có lượng tạo ra các hợp chất liên quan ezetimibe tăng, so với đĩa của ví dụ so sánh 2. Ngoài ra, trong trường hợp trộn ezetimibe với chất làm ổn định có tính bazơ như trong ví dụ so sánh 4 và 5, khẳng định được rằng lượng tạo ra của tổng các hợp chất liên quan được tăng hơn nhiều so với lượng tạo ra của tổng các hợp chất liên quan ở ví dụ so sánh 3. Trong trường hợp ví dụ 2 sử dụng natri hydro cacbonat làm chất làm ổn định có tính bazơ, lượng tạo ra các hợp chất liên quan ở ví dụ 2 được tăng nhẹ, so với lượng tạo ra các

hợp chất liên quan ở ví dụ so sánh 3. Tuy nhiên, lượng tăng này là không đáng kể so với lượng tăng ở ví dụ so sánh 4 và 5 bằng cách sử dụng chất làm ổn định có tính bazơ mạnh.

Kết luận là, dựa trên hai kết quả này, thích hợp khi sử dụng chất làm ổn định có tính bazơ ở nồng độ có độ ổn định của rosuvastatin, nhưng trong trường hợp điều kiện bazơ mạnh, tốc độ chuyển hóa của ezetimibe được tăng lên, từ đó tác động đến việc tăng đột ngột lượng tạo ra các hợp chất liên quan. Do đó, được thấy là việc sử dụng natri hydro cacbonat làm chất bazơ hóa có tính bazơ yếu có thể đảm bảo độ ổn định của cả hai thành phần chính.

Ví dụ thử nghiệm 3: Kiểm tra độ ổn định bởi lượng natri hydro cacbonat

Để tìm ra lượng natri hydro cacbonat thích hợp trong chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế, các đĩa ở ví dụ bào chế 1 đến 3 và ví dụ so sánh 6 đến 8 mỗi đĩa được bảo quản trong 0, 1, và 2 tuần dưới các điều kiện khô ở nhiệt độ 50°C và độ ẩm tương đối là 75%. Sau đó, lượng hợp chất liên quan đến rosuvastatin được phân tích theo cùng cách thức như trong ví dụ thử nghiệm 2. Kết quả được thể hiện trong Bảng 13 dưới đây và FIG. 4

Bảng 13

Lượng hợp chất liên quan đến rosuvastatin theo lượng natri hydro cacbonat.

	Hợp chất liên quan đến 5-oxo			Hợp chất liên quan đến lacton			Tổng hợp chất liên quan		
	tuần 0	tuần 1	tuần 2	tuần 0	tuần 1	tuần 2	tuần 0	tuần 1	tuần 2
Ví dụ so sánh 6	0,01%	0,06%	0,21%	0,05%	0,69%	1,07%	0,09%	0,89%	1,52%
Ví dụ bào chế 1	0,00%	0,02%	0,05%	0,04%	0,15%	0,24%	0,06%	0,19%	0,31%
Ví dụ bào chế 2	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,11%	0,19%	0,04%	0,15%	0,21%
Ví dụ bào chế 3	0,02%	0,01%	0,02%	0,04%	0,10%	0,17%	0,07%	0,14%	0,20%
Ví dụ so sánh 7	0,00%	0,01%	0,01%	0,01%	0,14%	0,17%	0,03%	0,16%	0,19%

Ví dụ so sánh 8	0,01%	0,00%	0,02%	0,02%	0,05%	0,16%	0,04%	0,10%	0,19%
-----------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Tham khảo Bảng 13 và FIG. 4, được thấy rằng, so với trường hợp trong đó lượng natri hydro cacbonat là 0,001 phần khối lượng tính theo 1 phần khối lượng rosuvastatin như trong ví dụ so sánh 6, trường hợp trong đó lượng natri hydro cacbonat là 0,05 phần khối lượng hoặc lớn hơn tính theo 1 phần khối lượng rosuvastatin như trong ví dụ bào chế 1 đến 3 và ví dụ so sánh 7 và 8 giảm đáng kể kiểu tăng các hợp chất liên quan.

Ngoài ra, kết quả phân tích lượng các hợp chất liên quan đến ezetimibe trong các đĩa ở ví dụ bào chế 1 đến 3 và ví dụ so sánh 6 đến 8 được bảo quản ở điều kiện khắt khe nêu trên như được thể hiện trong Bảng 14 dưới đây và FIG. 5.

Bảng 14

Lượng các hợp chất liên quan đến ezetimibe theo lượng natri hydro cacbonat

	Tổng các hợp chất liên quan		
	tuần 0	tuần 1	tuần 2
Ví dụ so sánh 6	0,07%	0,32%	0,75%
Ví dụ bào chế 1	0,02%	0,45%	0,79%
Ví dụ bào chế 2	0,04%	0,44%	0,86%
Ví dụ bào chế 3	0,03%	0,57%	0,94%
Ví dụ so sánh 7	0,05%	0,64%	1,01%
Ví dụ so sánh 8	0,04%	1,77%	3,20%

Tham khảo Bảng 14 và FIG. 5, được thấy là lượng tổng các hợp chất liên quan trong các đĩa ở ví dụ so sánh 6 và ví dụ bào chế 1 đến 3 là khoảng 1,0% hoặc nhỏ hơn, giảm đáng kể so với lượng tổng các hợp chất liên quan trong các đĩa ở ví dụ so sánh 7 và 8.

Dựa vào các kết quả này, kết luận là để đảm bảo độ ổn định của cả hai

thành phần chính, rosuvastatin và ezetimibe cùng một lúc, lượng natri hydro cacbonat có thể thích hợp là nằm trong khoảng từ 0,05 phần đến khoảng 0,5 phần khối lượng tính theo 1 phần khối lượng rosuvastatin.

Ví dụ thử nghiệm 4: Kiểm tra độ ổn định trong điều kiện thời gian dài

Sau khi bảo quản viên nén và viên nang ở ví dụ bào chế 4 đến 7 và ví dụ so sánh 9 và 10 trong thời gian dài, mỗi loại trong số này được bảo quản trong 0, 6, và 24 tháng ở các điều kiện nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%, lượng các hợp chất liên quan đến rosuvastatin được phân tích theo cùng cách thức như trong ví dụ thử nghiệm 2. Kết quả được thể hiện trong Bảng 15 dưới đây và FIG. 6.

Bảng 15

Lượng hợp chất liên quan đến rosuvastatin của chế phẩm hỗn hợp.

	Hợp chất liên quan đến 5-oxo			Hợp chất liên quan đến lacton			Tổng hợp chất liên quan		
	0 tháng	6 tháng	24 tháng	0 tháng	6 tháng	24 tháng	0 tháng	6 tháng	0 tháng
Ví dụ bào chế 4	0,01%	0,01%	0,02%	0,05%	0,62%	0,74%	0,08%	0,73%	0,81%
Ví dụ bào chế 7	0,00%	0,01%	0,03%	0,03%	0,59%	0,69%	0,06%	0,65%	0,79%
Ví dụ so sánh 9	0,00%	0,03%	0,05%	0,04%	0,85%	1,21%	0,07%	0,96%	1,35%
Ví dụ bào chế 5	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,33%	0,40%	0,04%	0,40%	0,45%
Ví dụ bào chế 6	0,01%	0,00%	0,04%	0,04%	0,56%	0,76%	0,05%	0,60%	0,91%
Ví dụ so sánh 10	0,02%	0,01%	0,21%	0,01%	1,53%	1,92%	0,05%	1,78%	2,35%

Tham khảo Bảng 15 và FIG. 6, về độ ổn định dài hạn, trường hợp bao gồm các hạt ezetimibe ẩm hoặc khô như trong ví dụ bào chế 4 đến 7 thể hiện sự tăng tương đối thấp của các hợp chất liên quan bất chấp các dạng cụ thể của dạng liều

lượng, so với trường hợp không bao gồm các hạt ezetimibe ẩm hoặc khô như trong ví dụ so sánh 9 và 10. Hơn nữa, trong trường hợp các ví dụ 4 và 7 là viên nén một lớp chứa các hạt ezetimibe ẩm hoặc khô, được thấy là các viên nén một lớp này thể hiện các đặc điểm tạo viên nén được phát triển dần dựa vào việc sản xuất hàng loạt của nó, sao cho 100.000 viên nén (T) hoặc nhiều hơn có thể được sản xuất mỗi giờ. Trong trường hợp ví dụ so sánh 9 là viên nén một lớp không chứa các hạt ezetimibe ẩm hoặc khô, được thấy là viên nén một lớp này thể hiện đặc điểm tạo viên nén thấp từ đó có thể tạo ra ít hơn 20.000 viên nén (T) mỗi giờ trong cùng thiết bị.

Ngoài ra, sau giai đoạn bảo quản trong thời gian dài các viên nén hoặc viên nang ở ví dụ bào chế 4 đến 7 và ví dụ so sánh 9 và 10, lượng các hợp chất liên quan ezetimibe được phân tích, và kết quả được thể hiện trong Bảng 16 và FIG. 7.

Bảng 16

Lượng các hợp chất liên quan đến ezetimibe của chế phẩm hỗn hợp.

	Tổng các hợp chất liên quan		
	0 tháng	6 tháng	24 tháng
Ví dụ bào chế 4	0,01%	0,32%	0,44%
Ví dụ bào chế 7	0,02%	0,35%	0,41%
Ví dụ so sánh 9	0,07%	0,78%	1,04%
Ví dụ bào chế 5	0,06%	0,13%	0,25%
Ví dụ bào chế 6	0,03%	0,44%	0,59%
Ví dụ so sánh 10	0,10%	1,08%	1,32%

Như được thể hiện trong Bảng 16 và FIG. 7, các ví dụ bào chế 4 đến 7 bao gồm các hạt ezetimibe ẩm hoặc khô thể hiện tốc độ tăng thấp hơn đáng kể của các hợp chất liên quan so với ví dụ so sánh 9 và 10 không bao gồm các hạt ezetimibe ẩm hoặc khô.

Kết luận dựa vào các kết quả này, được mong đợi là chế phẩm chứa các hạt ezetimibe ẩm hoặc khô cải thiện được độ ổn định của nó do sự tiếp xúc trực tiếp ít nhất giữa ezetimibe và rosuvastatin và tương tác giữa ezetimibe và rosuvastatin thu được giảm. Ngoài ra, khẳng định được rằng tính chất vật lý của ezetimibe mà không thích hợp để tạo viên nén và việc sản xuất hàng loạt viên nén được cải

thiện đáng kể thông qua việc tạo hạt ẩm.

Ví dụ thử nghiệm 5: Kiểm tra độ hòa tan theo cỡ hạt ezetimibe (1)

Viên nén ở ví dụ 1 đến 4 và ví dụ so sánh 11 đến 13 được đưa qua thử nghiệm phân hủy ezetimibe theo các điều kiện sau đây, và kết quả được thể hiện trong Bảng 17 dưới đây và FIG. 8.

<Thử nghiệm hòa tan>

- 1) Phương pháp hòa tan: Phương pháp hòa tan II trong Dược điển Hàn Quốc (phương pháp cánh khuấy)
- 2) Môi trường hòa tan: dung dịch natri lauryl sulfat 0,45% (nghĩa là, dung dịch trộn kỹ được tạo ra bằng cách hòa tan 3,9g natri dihydro phosphat trong 900 mL nước, điều chỉnh dung dịch để có pH = 4,5 bằng cách sử dụng dung dịch natri hydroxit 50% (w/w) hoặc phosphat, và sau đó, thêm nước vào để có lượng tổng là 1000 mL) trong đệm natri dihydro phosphat $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,025M (pH 4,5)
- 3) Lượng môi trường hòa tan : 500 mL
- 4) Nhiệt độ thiết bị hòa tan: 37,5°C
- 5) Tốc độ cánh khuấy : 50 vòng/phút
- 6) Số nhóm thử nghiệm : 6
- 7) Thời gian lấy mẫu : 0, 5, 10, 15, và 30 phút

Bảng 17

Kết quả thử nghiệm phân hủy theo cỡ hạt ezetimibe

	Ví dụ 1		Ví dụ 2		Ví dụ 3		Ví dụ 4	
Thời gian (phút)	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	70,2	6,9	43,5	10,1	38,2	5,3	39,4	7,3
10	93,8	3,9	85,1	3,3	81,7	2,0	80,9	3,1
15	96,9	2,5	92,4	1,7	90,4	2,2	90,1	2,0
30	97,0	1,4	95,7	1,5	94,4	1,8	94,7	1,9

	Ví dụ so sánh 11		Ví dụ so sánh 12		Ví dụ so sánh 13	
Thời gian (phút)	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	25,0	6,1	23,5	7,2	19,8	4,3
10	56,4	1,1	48,2	3,1	39,5	3,3
15	77,2	0,7	65,3	2,5	52,3	1,0
30	91,2	0,6	81,0	1,2	70,1	0,5

Tham khảo Bảng 17 và FIG. 8, được thấy rằng có các khác biệt đáng kể ở tỷ lệ hòa tan của chế phẩm hỗn hợp cuối theo cỡ hạt trung bình của 90% hạt cơ sở. Trong trường hợp Ví dụ 1 đến 4, trong đó cỡ hạt trung bình của 90% hạt cơ sở là khoảng 10,0 μm hoặc nhỏ hơn, chế phẩm hỗn hợp thể hiện tỷ lệ hòa tan là khoảng 85% hoặc nhiều hơn trong 15 phút, tỷ lệ hòa tan này được cải thiện đáng kể so với tỷ lệ hòa tan của chế phẩm hỗn hợp ở ví dụ so sánh 11 đến 13. Để đảm bảo độ sinh khả dụng cao, được phẩm, chứa ezetimibe, thường cần phải có sự phân bố độ hòa tan tốt, và về điểm này, các kết quả này dường như đạt được mục đích theo sáng chế.

Ví dụ thử nghiệm 6 : Thử nghiệm hòa tan theo cỡ hạt ezetimibe (2)

Viên nén ở ví dụ 1 đến 4 và ví dụ so sánh 11 đến 13 được đưa qua thử nghiệm phân hủy ezetimibe theo các điều kiện dưới đây, và kết quả được thể hiện trong Bảng 18 dưới đây và FIG. 9.

<Thử nghiệm hòa tan>

- 1) Phương pháp hòa tan: Phương pháp Hòa tan II trong Dược điển Hàn Quốc (phương pháp cánh khuấy)
- 2) Môi trường hòa tan: Edition 10 trong Dược điển Hàn Quốc, axit axetic của phương pháp thử nghiệm chung, đệm natri axetat có pH = 4,0
- 3) Lượng môi trường hòa tan : 900 mL
- 4) Nhiệt độ thiết bị hòa tan : 37,5°C
- 5) Tốc độ cánh khuấy : 50 vòng/phút
- 6) Số nhóm thử nghiệm : 6

7) Thời gian lấy mẫu: 0, 5, 10, 15, 30, 45 và 60 phút

Bảng 18

Kết quả của thử nghiệm phân hủy theo cỡ hạt ezetimibe

	Ví dụ 1		Ví dụ 2		Ví dụ 3		Ví dụ 4	
Thời gian (phút)	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn
5	0,467	0,200	0,433	0,111	0,411	0,167	0,419	0,155
10	1,111	0,078	1,022	0,056	0,933	0,122	0,946	0,094
15	1,322	0,044	1,211	0,033	1,133	0,044	1,153	0,035
30	1,311	0,033	1,222	0,044	1,167	0,056	1,197	0,051
45	1,322	0,033	1,189	0,022	1,156	0,044	1,173	0,039
60	1,300	0,022	1,156	0,011	1,167	0,033	1,159	0,018
	Ví dụ so sánh 11		Ví dụ so sánh 12		Ví dụ so sánh 13			
Thời gian (phút)	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn		
5	0,122	0,167	0,111	0,133	0,011	0,078		
10	0,467	0,311	0,244	0,211	0,122	0,056		
15	1,022	0,089	0,744	0,089	0,367	0,033		
30	1,056	0,056	0,889	0,033	0,711	0,033		
45	1,022	0,022	0,878	0,044	0,767	0,011		
60	1,033	0,033	0,833	0,033	0,778	0,022		

Tham khảo Bảng 18 và FIG. 9, khẳng định được rằng có sự khác biệt đáng kể ở tỷ lệ hòa tan của chế phẩm hỗn hợp cuối theo cỡ hạt trung bình của 90% hạt cơ sở. Trong trường hợp ví dụ 1 đến 4, trong đó cỡ hạt trung bình của 90% hạt cơ sở bằng khoảng 10,0 μm hoặc nhỏ hơn, chế phẩm hỗn hợp thể hiện tỷ lệ hòa tan được cải thiện đáng kể so với tỷ lệ hòa tan của chế phẩm hỗn hợp ở ví dụ so sánh 11 đến 13. Ngoài ra, được thấy là chế phẩm hỗn hợp ở Ví dụ 2 và 4, chứa ezetimibe có cùng cỡ hạt, có tỷ lệ hòa tan tốt ở mức tương tự. Để đảm bảo độ sinh khả dụng cao, được phẩm, chứa ezetimibe, thường cần phải có sự phân bố độ hòa tan tốt, và về điểm này, các kết quả này dường như đạt được mục đích theo sáng chế.

Ví dụ thử nghiệm 7: Thử nghiệm về độ ổn định khi có mặt chất phụ gia

Lượng tổng các hợp chất liên quan được đo trong viên nén được điều chế theo cùng cách thức như trong ví dụ 3 và ví dụ so sánh 13, ngoại trừ việc mỗi trong số các viên nén được bào chế được bổ sung chất phụ gia được trình bày trong Bảng 19 và 20 dưới đây. Sau khi để viên nén đã được bào chế trong 2 tuần dưới các điều kiện khắt khe là nhiệt độ bằng 50°C và độ ẩm tương đối bằng 75%, lượng hợp chất liên quan đến rosuvastatin và hợp chất liên quan đến ezetimibe được phân tích theo cùng cách thức như trong Ví dụ thử nghiệm 2, từ đó đo lượng tổng các hợp chất liên quan. Kết quả được thể hiện trong Bảng 19 và 20 dưới đây.

Bảng 19

Cỡ hạt trung bình của ezetimibe $d_{(0,9)}$ (μm)	Ezetimibe (mg)	Chất phụ gia và lượng của chúng (mg)		Tổng các hợp chất liên quan (%)
10	10	Không chất phụ gia		0,09 %
		Chất pha loãng (100)	Lactoza	0,19 %
			Manitol	0,20 %
			Xenluloza vi kết tinh	0,13 %
			Tinh bột	0,44 %
			Carboxylmetyl xenluloza	0,38 %
			Canxi hydro phosphat	4,72 %
			Erythritol	1,45 %
			Canxi silicat	2,88 %
		Chất gây rã (20)	Crospovidon	0,22 %
			Croscamelozơ natri	
			Hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp	0,27 %
			Canxi alginat	1,74 %
			Magie aluminosilicat	6,82 %
			Povidon	0,17 %
			Hypromelozơ	0,10 %

		Chất liên kết (10)	Hydroxypropyl xenluloza	0,25 %
			Copovidon	0,24 %
			Canxi lactat	3,04 %
			Polyetylen oxit	1,96 %
		Chất trượt (5)	Magie stearat	0,19 %
			Bột tal	0,09 %
			Axit silixilic khan nhẹ	0,45 %
			Natri stearyl fumarat	0,34 %
			Axit béo sucroza	1,23 %
			Glyxeryl behenat	2,15 %

Bảng 20

Cỡ hạt trung bình của ezetimibe d _(0,9) (µm)	Ezetimibe (mg)	Chất phụ gia và lượng của chúng (mg)		Tổng các hợp chất liên quan (%)
25,8	10	Không chất phụ gia		0,10 %
		Chất pha loãng (100)	Lactoza	0,15 %
			Manitol	0,23 %
			Xenluloza vi kết tinh	0,20 %
			Tinh bột	0,41 %
			Carboxylmetyl xenluloza	0,40 %
			Canxi hydro phosphat	5,03 %
			Erythritol	1,27 %
			Canxi silicat	2,97 %
			Crospovidon	0,19 %
			Croscamelozơ natri	0,18 %
			Hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp	0,31 %

			Canxi alginat	2,72 %
			Magie aluminosilicat	6,11 %
		Chất liên kết (10)	Povidon	0,12 %
			Hypromelosa	0,10 %
			Hydroxypropyl xenluloza	0,22 %
			Copovidon	0,26 %
			Canxi lactat	4,88 %
			Polyetylen oxit	1,53 %
		Chất trượt (5)	Magie stearat	0,15 %
			Bột tal	0,13 %
			Axit silixilic khan nhẹ	0,55 %
			Natri stearyl fumarat	0,40 %
			Axit béo sucroza	2,88 %
			Glyxeryl behenat	4,01 %

Theo kết quả của các thử nghiệm nêu trên, được thấy là các hợp chất liên quan được tạo ra ít hơn trong chế phẩm hỗn hợp trong đó cỡ hạt trung bình của 90% hạt cơ sở bằng khoảng 10,0 μm hoặc nhỏ hơn, so với trong chế phẩm hỗn hợp có cỡ hạt trung bình của ezetimibe lớn hơn đáng kể (trường hợp chất phụ gia không được bao gồm), ngay cả sau giai đoạn bảo quản dài dưới các điều kiện khắc khe. Do đó, các số liệu này cho thấy rằng chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế không chỉ có tỷ lệ hòa tan tăng do làm giảm cỡ hạt, mà còn đảm bảo độ ổn định của nó.

Ngoài ra, khi chế phẩm hỗn hợp được điều chế bằng cách bao gồm nhiều loại chất phụ gia khác nhau, chế phẩm hỗn hợp chứa ezetimibe có cỡ hạt trung bình của 90% hạt cơ sở bằng 10,0 μm hoặc nhỏ hơn thể hiện lượng tạo ra các hợp chất liên quan thấp hơn hoặc lượng tạo ra không có sự khác biệt đáng kể, so với chế phẩm hỗn hợp bao gồm ezetimibe có cỡ hạt trung bình lớn hơn đáng kể, ngay cả sau giai đoạn bảo quản dài dưới các điều kiện khắc khe, trong đó cả hai chế phẩm hỗn hợp sử dụng cùng chất phụ gia. Khi cỡ hạt trung bình của thành phần hoạt tính giảm, độ ổn định của nó thường giảm bởi khả năng tương tác giữa thành phần hoạt tính và

chất phụ gia xung quanh của nó cao do diện tích bề mặt của thành phần hoạt tính tăng. Tuy nhiên, theo kết quả ở trên, mối quan hệ giữa cỡ hạt giảm và lượng tạo ra của các hợp chất liên quan tăng không được quan sát. Do đó, các số liệu này cho thấy rằng chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế không chỉ có tỷ lệ hòa tan tăng bằng cách làm giảm cỡ hạt, mà còn đảm bảo độ ổn định của nó.

Ngoài ra, trong trường hợp bao gồm chất phụ gia, như chất liên kết bao gồm povidon, hypromeloza, hydroxypropyl xenluloza, hoặc copovidon; chất gây rắn bao gồm crospovidon, croscamelozơ natri, natri tinh bột glycolat, hoặc hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp; chất trượt bao gồm magie stearat, bột tal, axit silixilic khan nhẹ, hoặc natri stearyl fumarat, được thấy là lượng tạo ra các hợp chất liên quan thấp đáng kể so với trường hợp bao gồm chất phụ gia khác.

Do đó, theo các kết quả này, được thấy là chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế có khả năng đảm bảo độ ổn định của nó ngay cả trong trường hợp giảm cỡ hạt của thành phần hoạt tính. Hơn thế nữa, độ ổn định của chế phẩm hỗn hợp theo sáng chế có thể cũng được cải thiện thêm bằng cách lựa chọn chất phụ gia.

Ví dụ thử nghiệm 8: Thử nghiệm độ sinh khả dụng

Để xác nhận liệu độ sinh khả dụng có thực sự tăng theo sự tăng tỷ lệ hòa tan, tiến hành đánh giá nồng độ ezetimibe trong máu ở nam giới trưởng thành, khỏe mạnh. Ở đây, viên nén ở ví dụ 2 và 4 và ví dụ so sánh 12 và 13 được sử dụng.

Số đối tượng thử nghiệm là 6 ở mỗi nhóm mẫu thử nghiệm, và tức là, tổng số các đối tượng thử nghiệm là 18. Viên nén (10 mg/T) được dùng qua đường miệng theo cách truyền thống cho mỗi trong số các đối tượng thử nghiệm đã nhịn đói trong 14 giờ vào ngày trước khi dùng qua đường miệng. Sau đó, mỗi trong số các đối tượng thử nghiệm được cho phép uống 120 ml nước, và trong suốt thời gian lấy mẫu ở mỗi đối tượng, 2 ml máu được lấy từ tĩnh mạch đầu của đối tượng thử nghiệm. Mẫu máu thu được từ đó được xử lý sơ bộ theo phương pháp xử lý sơ bộ truyền thống với các mẫu máu, và hơn nữa, được xử lý sơ bộ bằng cách bổ sung beta-glucuronidaza vào các mẫu máu để tăng nồng độ ezetimibe trong máu và nồng độ của chất chuyển hóa ezetimibe còn lại trong máu. Nồng độ ezetimibe trong máu qua thời gian sau khi sử dụng được phân tích bằng cách sử dụng LC/MS. Sau đó, thông số được động học của ezetimibe được phân tích theo chương trình WinNonlin.

Kết quả được thể hiện trong Bảng 21 dưới đây và FIG.10.

Bảng 21

Kết quả độ sinh khả dụng của ezetimibe theo cỡ hạt.

	Ví dụ 2		Ví dụ 4		Ví dụ so sánh 12		Ví dụ so sánh 13	
Giờ	Trung bình (ng/ml)	Độ lệch chuẩn	Trung bình (ng/ml)	Độ lệch chuẩn	Trung bình (ng/ml)	Độ lệch chuẩn	Trung bình (ng/ml)	Độ lệch chuẩn
0,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	11,0	9,5	9,9	5,6	8,8	6,9	11,3	2,9
0,50	30,3	13,0	27,4	11,2	23,6	9,1	24,3	10,7
1,00	53,5	9,9	46,9	10,2	41,6	9,9	32,1	12
1,50	40,6	10,2	34,8	9,8	35,3	14,9	28,6	9,9
2,00	33,5	9,3	31,8	6,9	30,8	6,9	21,1	7,2
4,00	25,4	7,8	21,9	7,5	19,1	7,0	16,8	7,7
6,00	17,6	5,2	16,5	4,9	15,9	7,4	13,3	3,8
8,00	11,0	1,4	10,2	3,0	13,3	5,1	6,9	1,1
24,00	9,5	1,1	8,2	1,5	6,9	1,1	4,5	0,8

Tham khảo Bảng 21 và FIG. 10, chế phẩm hỗn hợp ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng ezetimibe có cỡ hạt trung bình ở đáy là 10,0 μm hoặc nhỏ hơn có AUC và C_{max} cao đáng kể so với AUC và C_{max} của chế phẩm hỗn hợp ở ví dụ so sánh 12 và 13 bằng cách sử dụng ezetimibe có cỡ hạt tương đối lớn hơn. Cụ thể, chế phẩm hỗn hợp ở Ví dụ so sánh 13 thể hiện nửa hàm lượng của AUC và khoảng 70% C_{max} so với của chế phẩm hỗn hợp ở ví dụ 2. Do đó, khẳng định được rằng cỡ hạt của ezetimibe ảnh hưởng đáng kể đến độ sinh khả dụng của chế phẩm hỗn hợp. Ngoài ra, tỷ lệ hòa tan cao được thấy là phản ánh thực sự độ sinh khả dụng cao.

Cần hiểu rằng các phương án lấy làm ví dụ được nêu trong bản mô tả cần được xem xét theo nghĩa mô tả và không nhằm mục đích giới hạn. Các mô tả về đặc tính hoặc khía cạnh trong mỗi phương án cần được xem xét cụ thể như là sẵn có với các đặc tính hoặc khía cạnh tương tự khác trong các phương án khác.

Mặc dù một hoặc nhiều phương án của sáng chế được mô tả với sự tham

khảo các hình vẽ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các thay đổi khác nhau về dạng và các chi tiết có thể được thực hiện trong bản mô tả mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm hỗn hợp rắn để dùng qua đường miệng, chế phẩm hỗn hợp rắn này chứa:

phần hạt ezetimibe bao gồm ezetimibe, ezetimibe này có sự phân bố cỡ hạt trong đó cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ của 90% hạt cơ sở là khoảng 10 μm hoặc nhỏ hơn; và

phần hỗn hợp rosuvastatin bao gồm rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó,

trong đó phần hỗn hợp rosuvastatin còn chứa chất làm ổn định bazơ yếu được chọn từ nhóm gồm natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, magie hydro cacbonat, amoni hydro cacbonat và dạng kết hợp của chúng ở lượng nằm trong khoảng từ 0,05 phần đến 0,5 phần khối lượng tính theo 1 phần khối lượng của rosuvastatin,

trong đó phần hạt ezetimibe hoặc phần hỗn hợp rosuvastatin còn chứa chất pha loãng được chọn từ nhóm gồm lactoza, tinh bột, manitol, xenluloza vi kết tinh, carboxymetyl xenluloza, và dạng kết hợp của chúng; chất liên kết được chọn từ nhóm gồm povidon, hypromeloza, hydroxypropyl xenluloza, copovidon, và dạng kết hợp của chúng; chất gây rã được chọn từ nhóm gồm crospovidon, croscarmeloza natri, natri tinh bột glycolat, hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp, và dạng kết hợp của chúng; và/hoặc chất trượt được chọn từ nhóm gồm magie stearat, bột tal, axit silixic khan nhẹ, natri stearyl fumarat, và dạng kết hợp của chúng.

2. Chế phẩm hỗn hợp rắn theo điểm 1, trong đó phần hạt ezetimibe là phần hạt ẩm.

3. Chế phẩm hỗn hợp rắn theo điểm 2, trong đó phần hạt ezetimibe hoặc phần hỗn hợp rosuvastatin chứa, tính theo 1 phần khối lượng ezetimibe, chất pha loãng ở lượng từ khoảng 0,5 đến khoảng 50 phần khối lượng, chất liên kết ở lượng từ khoảng 0,1 đến khoảng 20 phần khối lượng, chất gây rã ở lượng từ khoảng 0,1 đến khoảng 40 phần khối lượng, chất trượt ở lượng từ khoảng 0,1 đến khoảng 3 phần khối lượng, hoặc dạng kết hợp của chúng.

4. Chế phẩm hỗn hợp rắn theo điểm 1, trong đó cỡ hạt trung bình $d_{(0,9)}$ của 90% hạt ezetimibe cơ sở nằm trong khoảng từ khoảng 0,8 μm đến khoảng 10 μm .

5. Chế phẩm hỗn hợp rắn theo điểm 1, trong đó phần hỗn hợp rosuvastatin còn chứa natri hydro cacbonat ở lượng nằm trong khoảng từ 0,05 phần đến 0,5 phần khối lượng tính theo 1 phần khối lượng rosuvastatin.

6. Chế phẩm hỗn hợp rắn theo điểm 1, trong đó lượng ezetimibe nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg đến khoảng 20 mg ở dạng liều đơn vị.
7. Chế phẩm hỗn hợp rắn theo điểm 1, trong đó lượng rosuvastatin hoặc muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ khoảng 2,5 mg đến khoảng 40 mg ở dạng liều đơn vị.
8. Chế phẩm hỗn hợp rắn theo điểm 1, trong đó tỷ lệ hòa tan của ezetimibe là khoảng 85% hoặc lớn hơn trong khoảng 15 phút khi chế phẩm hỗn hợp được đưa qua thử nghiệm hòa tan ở tốc độ quay của cánh khuấy khoảng 50 vòng/phút trong dung dịch đệm có độ pH bằng khoảng 4,5 chứa natri lauryl sulfat khoảng 0,45% theo phương pháp hòa tan II trong Dược điển Hàn Quốc.
9. Chế phẩm hỗn hợp rắn theo điểm 1, trong đó (3R,6E)-7-[4-(4-flophenyl)-2-(N-metylmetsulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-hydroxy-5-oxo-hept-6-enoat canxi, hoặc N-[4-(4-flophenyl)-6-(1-metyletyl)-5-[(1E)-2-[(2S,4R)tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]etenyl]-2-pyrimidinyl]-N-metylmetsulfonamit là sản phẩm phân hủy của rosuvastatin, có lượng nhỏ hơn 1,0% sau khi bảo quản chế phẩm hỗn hợp trong thời gian dài khoảng 24 tháng ở điều kiện nhiệt độ khoảng 25°C và độ ẩm tương đối khoảng 60%.
10. Chế phẩm hỗn hợp rắn theo điểm 1, trong đó lượng tổng sản phẩm phân hủy của ezetimibe nhỏ hơn khoảng 1,0% sau khi bảo quản chế phẩm hỗn hợp trong thời gian dài khoảng 24 tháng ở điều kiện nhiệt độ khoảng 25°C và độ ẩm tương đối khoảng 60%.

FIG. 1

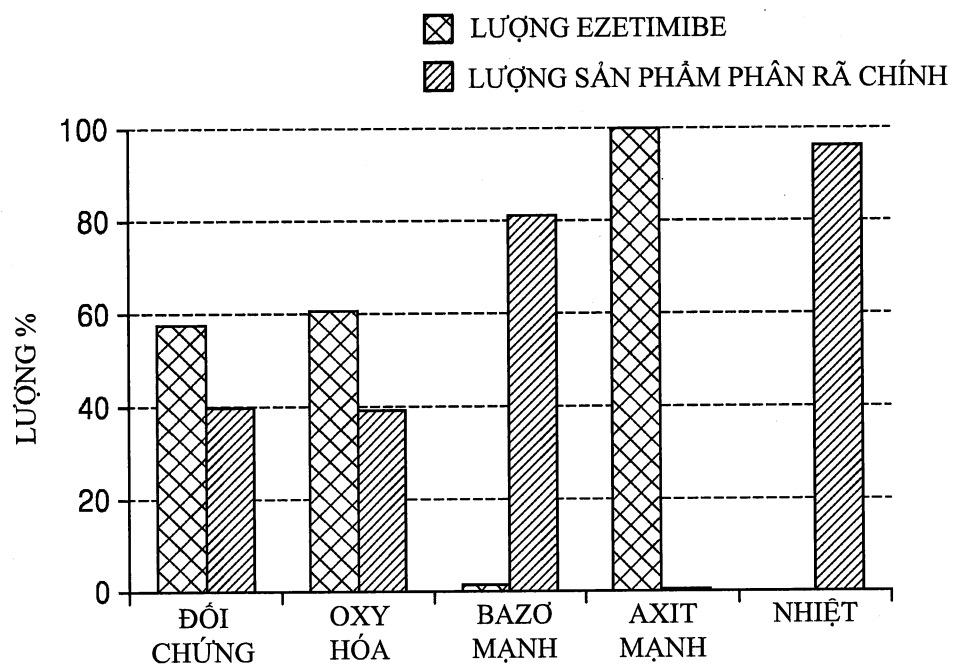


FIG. 2

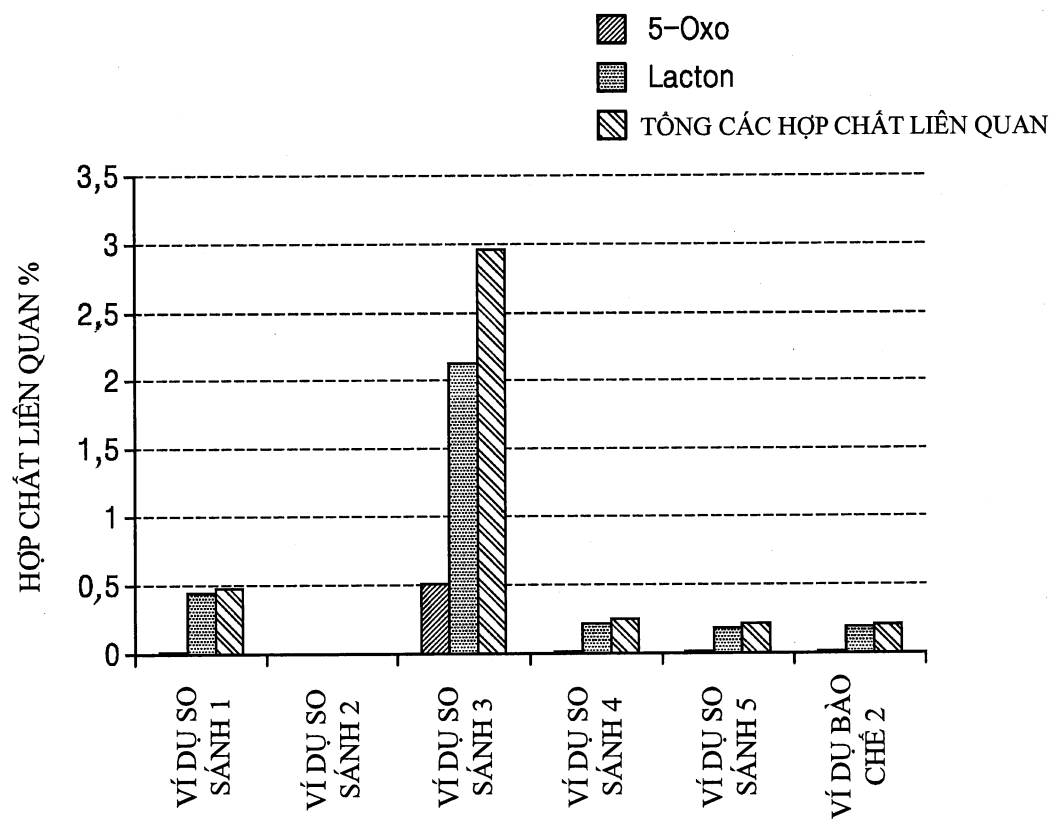


FIG. 3

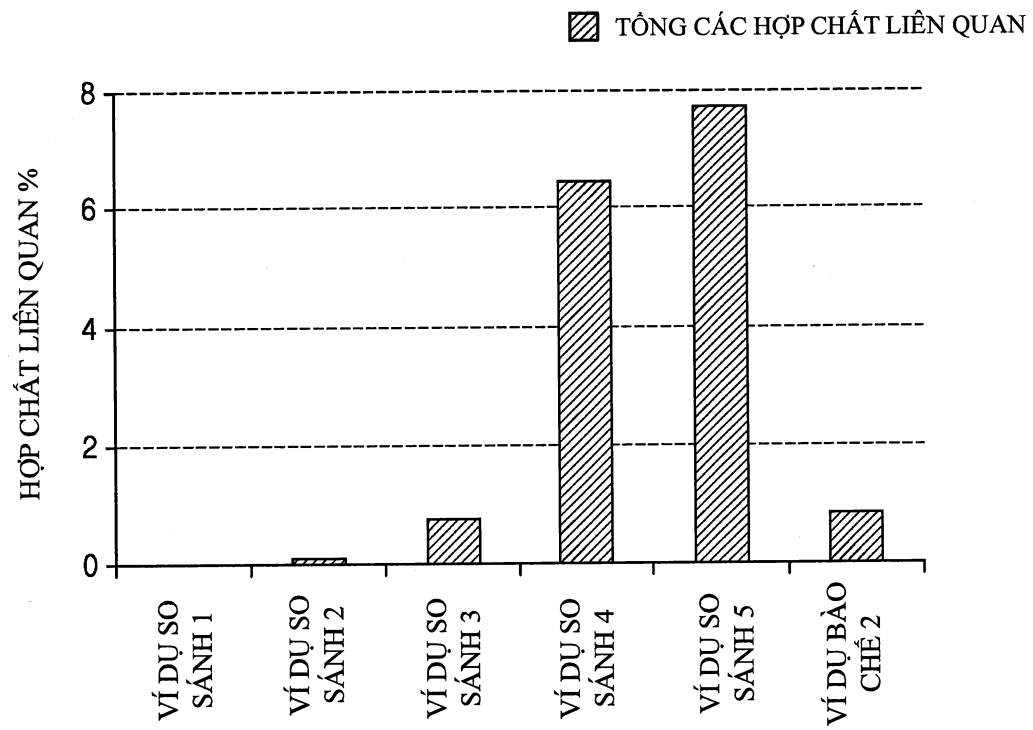


FIG. 4

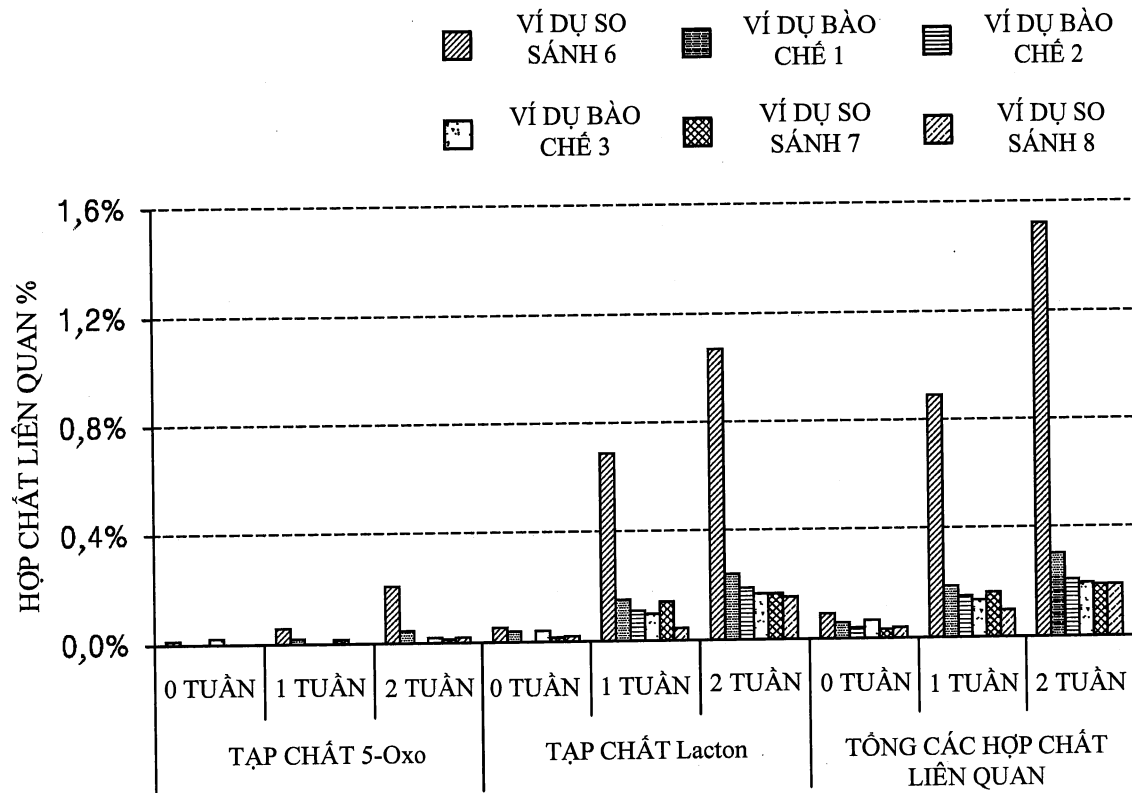


FIG. 5

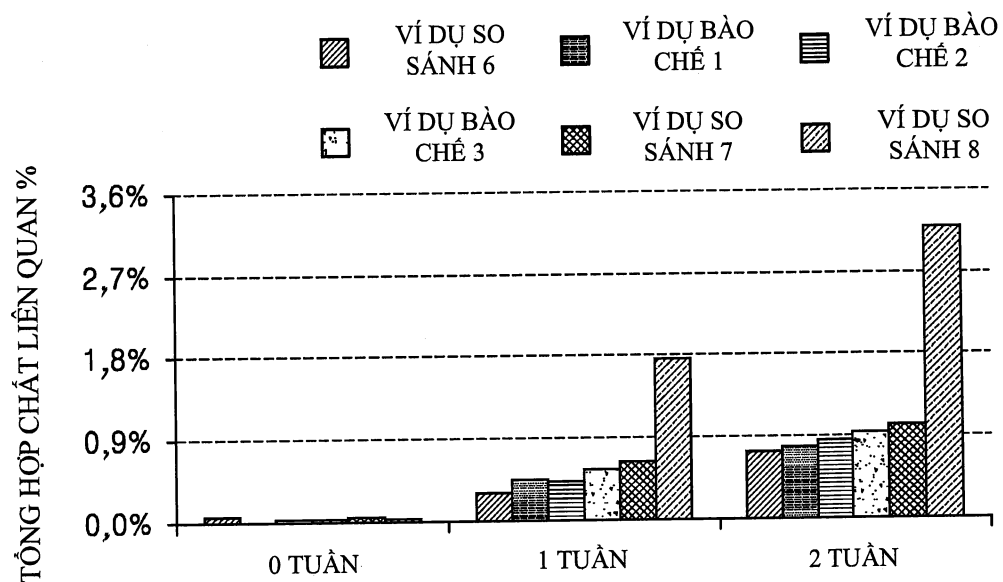


FIG.6

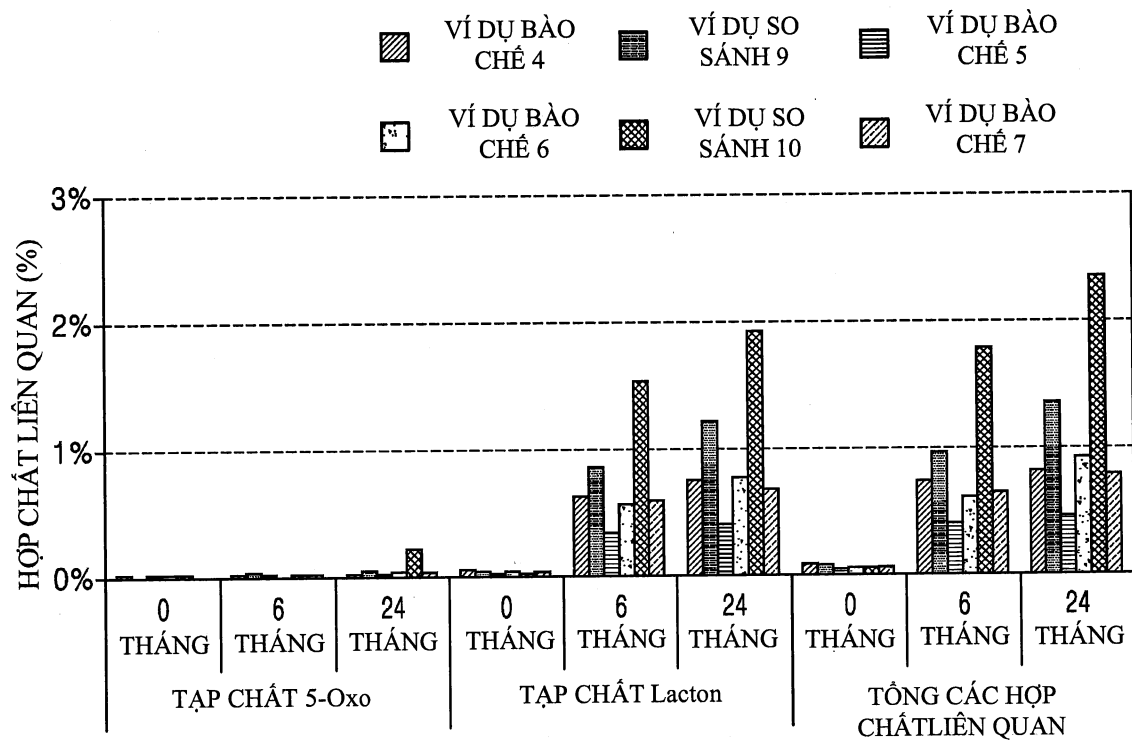


FIG. 7

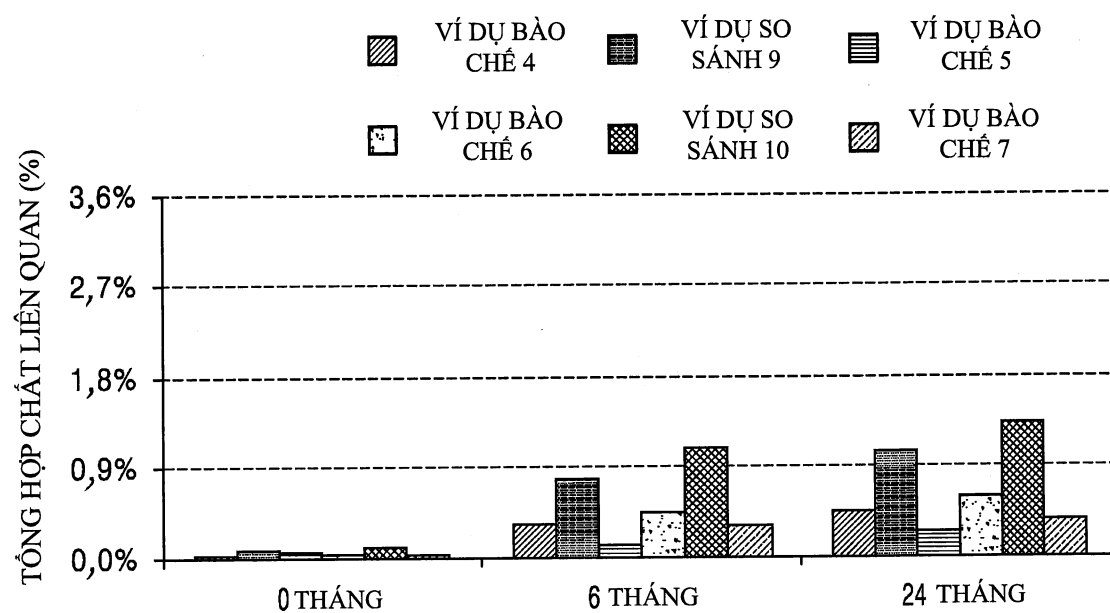


FIG. 8

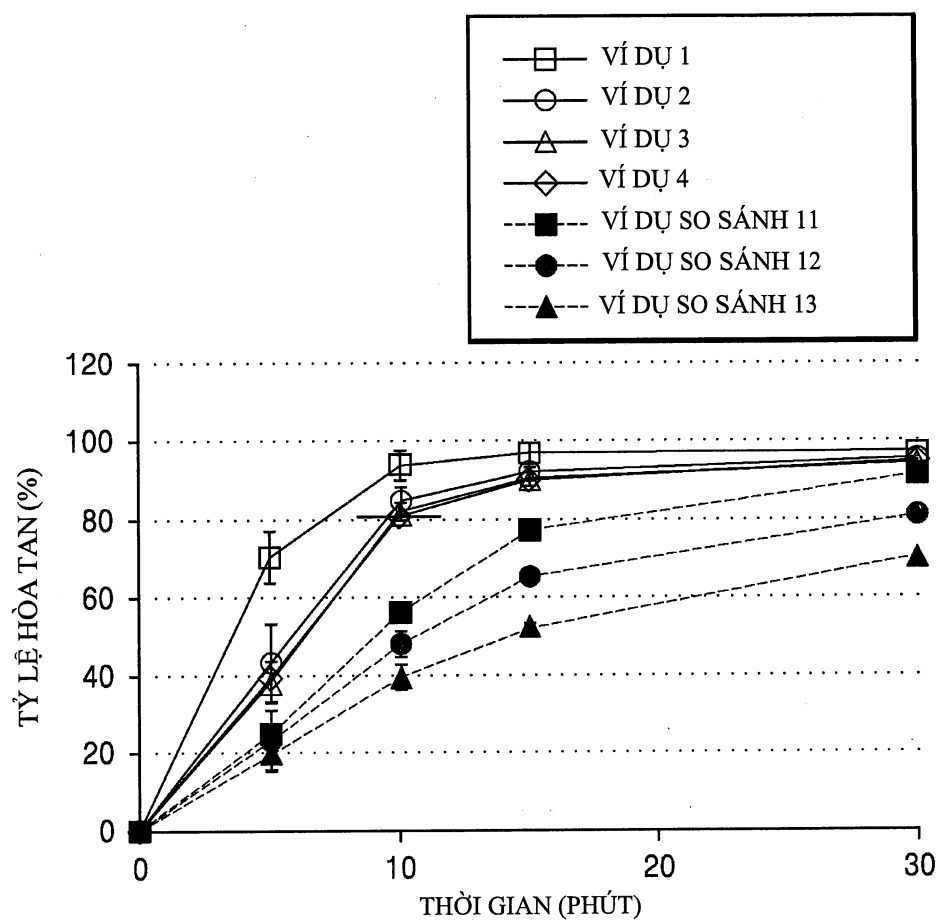


FIG. 9

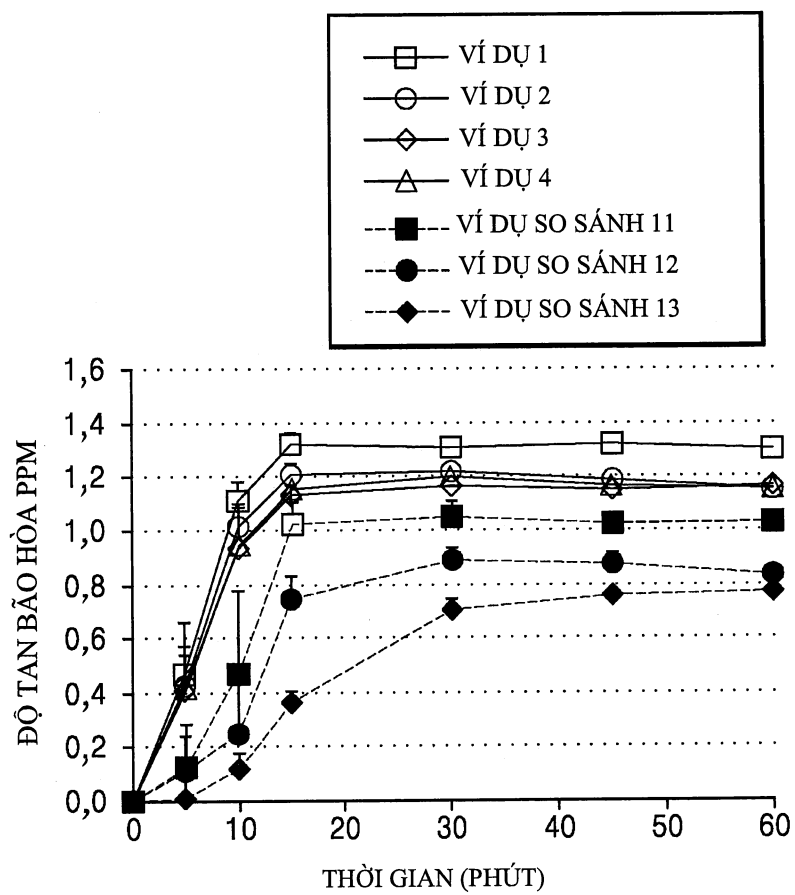
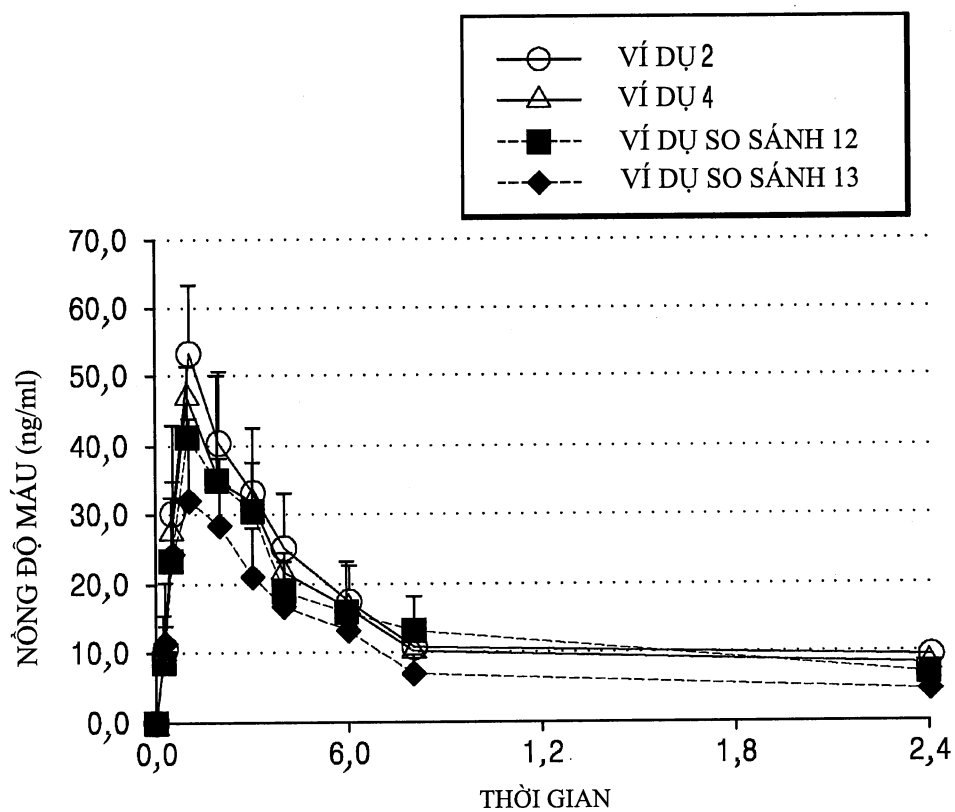


FIG. 10



	VÍ DỤ 2	VÍ DỤ 4	VÍ DỤ SO SÁNH 12	VÍ DỤ SO SÁNH 13
AUC(0~24hr)	262,1	234,5	166,5	128,8
Cmax(ng/ml)	55,6	51,2	48,3	38,8
Tmax(hr)	1,3	1,2	1,1	1,1