



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0044453
(51)^{2020.01} A61K 9/20; A61P 37/06; A61K 9/28; (13) B
A61K 31/436
-

- (21) 1-2020-06792 (22) 21/05/2019
(86) PCT/KR2019/006098 21/05/2019 (87) WO/2019/225954 28/11/2019
(30) KR20180058753 24/05/2018 KR
(45) 25/03/2025 444 (43) 25/03/2021 396A
(71) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu Seoul 03742, Korea
(72) LEE, Dae Ro (KR); KIM, Min Soo (KR); PARK, Shin Jung (KR); LIM, Jong Lae (KR).
(74) CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN TƯ VẤN ĐẦU TƯ VÀ SỞ HỮU TRÍ TUỆ
INTERFIVE (INTERFIVE CO., LTD)
-

- (54) DƯỢC PHẨM CHỨA SIROLIMUS VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM
NÀY

(21) 1-2020-06792

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa sirolimus có độ đồng đều hàm lượng tăng. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa sirolimus làm hoạt chất và sucrose và canxi cacbonat làm chất phụ gia để cải thiện sự thay đổi trọng lượng và độ đồng đều hàm lượng.

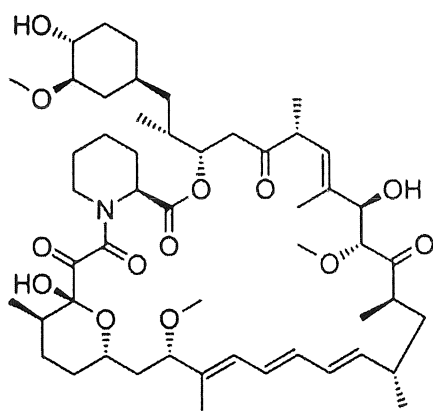
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa sirolimus với độ đồng đều hàm lượng tăng. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa sirolimus làm hoạt chất và có chứa thêm sucrose và canxi cacbonat nhằm cải thiện sự thay đổi trọng lượng và độ đồng đều hàm lượng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sirolimus là hợp chất có công thức cấu tạo I dưới đây:

[Công thức 1]



là một macrolit tìm thấy ở chủng *Streptomyces*, là một loại vi khuẩn. Nó còn được gọi là Rapamycin, là dược chất ngăn ngừa thải loại mảnh ghép sau khi cấy ghép cơ quan. Hiện tại nó được bán trên thị trường với tên thương mại là Rapamune®.

Sirolimus tạo phức với thụ thể đặc hiệu, immunophilin (FK506-BP), trong các tế bào và ức chế protein kinaza mTOR (mTOR: mammalian target of rapamycin), đóng vai trò chủ chốt trong quá trình tăng sinh tế bào bởi cytokin. Với hoạt tính này, đã biết là nó có thể chặn chu trình tế bào và ngăn tăng sinh tế bào T, dẫn đến ức chế miễn dịch.

Everolimus là dẫn xuất của sirolimus, có thêm nhóm hydroxyethyl ở vị trí 40-O- của sirolimus và được Novartis bán với tên Zortress® ở Mỹ và với tên Certican® ở Hàn Quốc và Châu Âu để sử dụng ngăn ngừa thải ghép. Rất nhiều dẫn xuất khác của sirolimus đã biết, và Công bố đơn quốc tế số WO 94/02136 mô tả dẫn xuất cụ thể sirolimus được thế 16-O-.

Khi sử dụng qua đường miệng cho người, sirolimus rắn và các dẫn xuất của nó rất khó để thẩm thấu qua màng của đường dạ dày-ruột do độ tan trong nước của nó rất thấp trong khi trọng lượng phân tử lại cao. Chúng cũng đóng vai trò làm cơ chất trong bơm ngược, như P-glycoprotein, làm cho nó khó được hấp thu với lượng có hiệu quả vào máu.

Sirolimus được mô tả trong Patent Mỹ số 3,929,992. Một tài liệu tham khảo được công bố năm 1997 đã mô tả các đặc tính ức chế miễn dịch của sirolimus đối với bệnh viêm não và viêm khớp (*The Canadian Journal of Physiological Pharmacology*, **55**, 48-51 (1997)). Sau đó, có rất nhiều tài liệu viết về các đặc tính của sirolimus trong việc ức chế miễn dịch và ngăn ngừa thải ghép.

Ngoài ra, Patent Mỹ số 4,885,171 mô tả hoạt tính kháng u của sirolimus. Patent Mỹ số 5,080,899 mô tả sirolimus, các dẫn xuất của nó hoặc các tiền dược của nó đều có hiệu quả đối với viêm động mạch phổi. Ngoài ra, Patent Mỹ số 5,286,730 mô tả sirolimus có tác dụng đối với viêm da miễn dịch như bệnh lupus ban đỏ toàn thân và bệnh vẩy nến.

Ngoài ra, Patent Mỹ số 5,516,770 và 5,530,006 đề xuất dược phẩm chứa sirolimus để tiêm tĩnh mạch, và các Patent Mỹ số 5,536,729 và 5,559,121 mô tả chế phẩm lỏng sirolimus để sử dụng qua đường miệng.

Các hỗn hợp đơn giản của sirolimus hoặc các dẫn xuất của chúng, ví dụ, everolimus, với các tá dược thông thường đã biết, nhưng các chế phẩm này đã bộc lộ các nhược điểm như tốc độ hòa tan không dự liệu trước được, độ sinh khả dụng không đồng đều và không ổn định.

Đã biết rằng sirolimus được sử dụng qua đường miệng với liều duy trì hàng ngày là 2 mg, với liều kích ứng ban đầu là 6mg đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ngoài ra, khi được kết hợp với cyclosporin, sirolimus cần được sử dụng với khoảng cách giữa hai lần sử dụng hai hoạt chất này là 4 giờ để là giảm nguy cơ tác động đến nhau. Do đó, trong chế phẩm chứa sirolimus sử dụng qua đường miệng, lượng hoạt chất thường là rất thấp.

Sirolimus đã được biết rộng rãi là một dược chất rất không ổn định. Khi điều chế viên nén sử dụng qua đường miệng, độ ổn định có thể được tăng cường bằng cách đưa dược chất vào trong lớp phủ đường, có thể bảo vệ dược chất khỏi các yếu tố bên ngoài ảnh hưởng đến độ ổn định, như độ ẩm và ngăn sự tự oxy hóa của dược chất.

Patent Hàn Quốc số 513919 mô tả viên nén bao đường chứa sirolimus. Sáng chế này mô tả viên nén bao đường chứa sirolimus, chất cải biến bề mặt và đường. Tuy nhiên, viên nén bao đường là một loại dược phẩm dễ bị thay đổi trọng lượng do lớp bao bên ngoài. Trong trường hợp hoạt chất, như sirolimus chẳng hạn, được đưa vào với lượng rất nhỏ trong lớp bao ngoài của viên nén bao đường thì rất khó để duy trì độ đồng đều hàm lượng bằng cách giảm mức độ thay đổi trọng lượng.

Do đó, các tác giả sáng chế thực hiện các nghiên cứu và các thử nghiệm trong một thời gian dài để tạo ra viên nén bao đường chứa một lượng rất nhỏ sirolimus làm hoạt chất, có thể làm ổn định hoạt chất đồng thời vẫn duy trì độ đồng đều hàm lượng của hoạt chất và làm

giảm sự thay đổi trọng lượng, và kết quả là sáng chế được hoàn thành.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa sirolimus làm hoạt chất, có độ đồng đều hàm lượng hoạt chất tăng và độ thay đổi hàm lượng của chế phẩm được cải thiện.

Cụ thể là, để tạo ra viên nén bao đường để làm ổn định hàm lượng nhỏ sirolimus, sáng chế đề xuất được phẩm giải quyết vấn đề về độ đồng đều hàm lượng và sự thay đổi trọng lượng của viên nén.

Giải quyết vấn đề

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa sirolimus làm hoạt chất và chứa thêm đường và canxi cacbonat.

Cụ thể là, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa (1) lõi viên nén và (2) lớp đường bao ngoài, trong đó lớp đường bao ngoài chứa sirolimus làm hoạt chất và chứa thêm đường và canxi cacbonat.

Lớp đường bao ngoài có thể chứa thêm một hoặc nhiều chất phụ gia được chọn từ nhóm bao gồm poloxame, povidon, xenlulose vi tinh thể và tocopherol.

Lớp đường bao ngoài đóng vai trò làm ổn định sirolimus.

Đường theo sáng chế có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, sucrose, glucose, lactose, sorbitol, mannitol hoặc xylitol. Tốt hơn là đường theo sáng chế là sucrose.

Theo sáng chế, canxi cacbonat được sử dụng làm chất độn và chứa canxi cacbonat kết tủa.

Lượng chất độn trong dung dịch bao đường là rất quan trọng. Nếu lượng chất độn không đủ, trọng lượng của viên nén không tăng nhiều trong quá trình bao đường và thời gian bao cũng tăng. Ngược lại, nếu chất độn được sử dụng dư hơn lượng thích hợp thì độ nhớt của dung dịch bao đường tăng và bề mặt lớp đường bao ngoài không mịn.

Các tác giả sáng chế tiếp tục nghiên cứu và bất ngờ phát hiện ra rằng khi canxi cacbonat được sử dụng làm chất độn với lượng dư thừa so với lượng thích hợp thì sự thay đổi trọng lượng của lớp bao tăng. Do đó, các tác giả sáng chế đã rút ra kết luận là tỉ lệ trọng lượng của đường và chất độn rất quan trọng trong quy trình bao đường. Cụ thể là, trong trường hợp chế phẩm viên nén để sử dụng qua đường miệng chứa một lượng rất nhỏ hoạt chất như sirolimus trong lớp đường bao ngoài, phát hiện này trở nên rất quan trọng do sự thay đổi trọng lượng của lớp bao gây ra mất ổn định trọng lượng.

Do đó, trong được phẩm theo sáng chế, tốt hơn là sucrose và canxi cacbonat được

đưa vào với tỉ lệ trọng lượng từ 10:1 đến 1:1, và tốt hơn nữa là sucrose và canxi cacbonat được cho vào với tỉ lệ trọng lượng từ 9:1 đến 2:1.

Trong dược phẩm theo sáng chế, sirolimus có lượng từ 0,05 đến 25mg, tốt hơn là từ 0,5 đến 10mg. Ngoài ra, mong muốn là liều hàng ngày của sirolimus là từ 0,5 đến 15mg khi sử dụng liều pháp đơn.

Thông thường, việc điều trị bắt đầu bằng liều hoạt chất thấp hơn liều tối ưu. Sau đó liều được tăng đến khi đạt được hiệu quả tối ưu tùy thuộc vào tình trạng. Liều chính xác được quyết định bởi thầy thuốc điều trị là người kiểm soát liều dựa trên bệnh sử của bệnh nhân cần điều trị.

Trong chế phẩm dược lý học của sáng chế, sirolimus có thể được đưa vào với lượng từ 0,1 đến 10% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của lớp đường bao ngoài và tốt hơn là được đưa vào với lượng từ 0,5 đến 5% trọng lượng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bằng quy trình bào gồm các bước: (i) cho hỗn dịch đường, canxi cacbonat và sirolimus vào để bào chế dung dịch bao; và (ii) cho lõi viên nén lên chảo bao, phun dung dịch bao, và sấy khô.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm các chất liên kết, chất pha loãng, chất làm chảy hoặc các chất tương tự.

Các chất liên kết là các chất phụ gia giúp duy trì hình dạng của chế phẩm và có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm rượu copolyme ghép polyvinyl-polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidon vinyl axetat, etylxenlulose, hydroxypropylxenlulose, hydroxypropylmetylxenlulose, carboxymetylxenlulose, metylxenlulose, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, axit polyacrylic, gelatin, propylen glycol, natri alginat, và các hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, chất pha loãng là các chất phụ gia được sử dụng để pha loãng hoặc làm tăng lượng, và tốt hơn là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm đường, lactose, xenlulose và tinh bột. Tốt hơn là, chất pha loãng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lactose hydrat, xenlulose vi tinh thể, xenlulose vi tinh thể-lactose, metylxenlulose, etylxenlulose, hydroxyetylxenlulose, hydroxypropylxenlulose, hydroxypropylmetylxenlulose, muối carboxymetylxenlulose (ví dụ, carboxymetylxenlulose canxi, carboxymetylxenlulose natri), xenlulose được thể hoặc không được thể, tinh bột ngô, tinh bột được gelatin hóa, lactose, polyme acrylat và copolyme, dextrat, dextrin, dextrose, maltodextrin, pectin, gelatin, và các chất pha loãng đã biết trong lĩnh vực này.

Ngoài ra, chất làm chảy là các chất phụ gia được sử dụng để giúp dễ dàng trong thao

tác nén hạt, và có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm magiê stearat, natri stearyl fumarat và glyxeryl behenat.

Hơn nữa, các chất phụ gia khác có thể được đưa vào chế phẩm bao gồm chất làm trơn, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất màu, chất tạo mùi hương, chất tăng hương vị hoặc các chất phụ gia khá thường sử dụng trong lĩnh vực này.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm viên nén bao đường chứa sirolimus làm hoạt chất và sucrose và canxi cacbonat làm chất phụ gia, và có tác dụng không chỉ làm ổn định hoạt chất bằng chế phẩm viên nén bao đường mà còn tăng độ đồng đều hàm lượng của một lượng rất nhỏ sirolimus đồng thời cải thiện sự thay đổi trọng lượng của chế phẩm chứa sucrose và canxi cacbonat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây là các phương án được ưu tiên để giúp hiểu rõ hơn sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ sau đây chỉ để sáng chế dễ hiểu hơn chứ không làm giới hạn phạm vi bảo hộ sáng chế.

Các ví dụ từ 1 đến 4

Các viên nén chứa sirolimus chứa lớp đường bao ngoài được bào chế theo các phương pháp dưới đây.

Bước 1: Bào chế lõi viên nén

Hỗn hợp cuối cùng được bào chế bằng cách trộn các tá dược và được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén để bào chế lõi viên nén.

Bước 2: Bào chế viên nén bao đường

Sirolimus làm hoạt chất, poloxame, và nước tinh khiết được cho vào máy nghiền để tạo ra hỗn dịch. Dụng cụ bào chế được làm ấm lên và bổ sung nước tinh khiết, sau đó là sucrose, povidon, hỗn dịch chứa hoạt chất, canxi cacbonat kết tủa, xenlulose vi tinh thể, và tocopherol được cho vào để bào chế dung dịch bao.

Sau đó, lõi viên nén thu được trong Bước 1 được cho vào chảo bao và dung dịch bao được phun và sấy khô. Quy trình này được lặp lại để thu được viên nén bao đường.

Theo lượng nêu trong Bảng 1 dưới đây, các viên bao đường của các Ví dụ từ 1 đến 4 được bào chế với các tỉ lệ sucrose so với canxi cacbonat khác nhau.

Bảng 1

Thành phần		Ví dụ 1		Ví dụ 2		Ví dụ 3		Ví dụ 4	
Tỉ lệ sucrose : canxi cacbonat kết tủa		100:0		4.2:1		2.8:1		0.9:1	
Lượng		mg/T	%	mg/T	%	mg/T	%	mg/T	%
Tổng trọng lượng lõi viên nén		99,85	-	99,85	-	99,85	-	99,85	-
Lớp bao đường	Sirolimus	2,00	1,54	2,00	1,54	2,00	1,54	2,00	1.54
	Poloxamer	1,00	0,77	1,00	0,77	1,00	0,77	1,00	0.77
	Sucrose	122,90	94,43	99,30	76,30	90,30	69,38	57,80	44.41
	Povidon	1,75	1,34	1,75	1,34	1,75	1,34	1,75	1.34
	Xenlulose vi tinh thể	1,50	1,15	1,50	1,15	1,50	1,15	1,50	1.15
	Tocopherol	1,00	0,77	1,00	0,77	1,00	0,77	1,00	0.77
	Canxi cacbonat kết tủa	-	-	23,60	18,13	32,60	25,05	65,10	50.02
Tổng trọng lượng lớp đường bao ngoài		130,15	100,0	130,15	100,0	130,15	100,0	130,15	100,0
Tổng trọng lượng của viên nén		230,00	-	230,00	-	230,00	-	230,00	-

Ví dụ thực hiện sáng chế**[Ví dụ thử nghiệm 1]****Thử nghiệm về sự thay đổi trọng lượng của các chất Ví dụ từ 1 đến 4**

Sự thay đổi trọng lượng được xác định theo phương pháp sau đây.

Trọng lượng của 10 viên nén được tính từ mỗi viên của các Ví dụ từ 1 đến 4 và các phép tính được lặp lại ba lần. Độ lệch chuẩn thu được từ các phép đo được nhân với hệ số xác định (2,4 khi n=10) để tính các giá trị quyết định.

Các kết quả của thử nghiệm về sự thay đổi trọng lượng được nêu trong bảng 2 dưới đây.

[Bảng 2]

	Ví dụ 2			Ví dụ 3			Ví dụ 4		
	Trọng lượng của 1 viên nén (mg)			Trọng lượng của 1 viên nén (mg)			Trọng lượng của 1 viên nén (mg)		
Mẫu (viên nén)	Thứ nhất	Thứ hai	Thứ ba	Thứ nhất	Thứ hai	Thứ ba	Thứ nhất	Thứ hai	Thứ ba
1	231	231	232	228	234	229	226	232	227
2	229	225	231	227	230	235	244	226	222
3	231	230	230	229	228	231	236	240	221
4	232	229	228	227	228	226	224	224	236
5	231	231	227	229	229	225	233	231	227
6	234	227	226	233	225	225	226	227	227
7	232	229	225	227	226	229	226	213	210
8	232	228	229	228	229	228	226	219	235
9	227	230	230	232	229	224	235	234	240
10	234	229	231	231	234	230	237	225	221
Độ lệch chuẩn (SD)	2,1	1,9	2,3	2,2	2,9	3,4	6,7	7,7	8,8
Decision value*	5,1	4,4	5,6	5,2	7,0	8,1	16,0	18,5	21,1
	5,0			6,8			18,5		

* Giá trị quyết định = $2,4 \times \text{Độ lệch chuẩn}$

Các viên nén của Ví dụ 1, chỉ chứa sucrose và không chứa canxi cacbonat trong lớp đường bao ngoài dễ bị vỡ vụn do lớp đường bao ngoài có độ cứng thấp trong quá trình bao đường, do đó không thể thực hiện việc bao đường. Như vậy, sự thay đổi trọng lượng không đo được.

Các giá trị quyết định cho sự thay đổi trọng lượng của các viên nén của các Ví dụ 2 và 3 đều không quá 15, cho thấy sự thay đổi trọng lượng là thấp. Ngược lại, các viên nén của Ví dụ 4

có giá trị quyết định cho sự thay đổi trọng lượng là 15 hoặc cao hơn, do đó cho thấy là chúng không đạt được độ đồng đều trong chế phẩm.

Như vậy, có thể kết luận là các viên nén chứa cả sucrose và canxi cacbonat trong lớp đường bao ngoài (Các ví dụ từ 2 đến 4) được bao ngoài bằng lớp đường bao ngoài nhờ độ cứng của lớp đường bao ngoài, và các viên nén có tỉ lệ thích hợp của sucrose và canxi cacbonat (ví dụ 2 và 3) có sự thay đổi trọng lượng thấp.

[Ví dụ thử nghiệm 2]

Thử nghiệm về sự thay đổi trọng lượng của viên nén bao đường thương phẩm

Sự thay đổi trọng lượng của các viên nén Cheong Ro Hwan, viên nén Bisacodyl và viên nén Actinum, là các sản phẩm thương mại, được xác định theo phương pháp dưới đây.

Trọng lượng của 10 viên nén được đo từ mỗi viên nén bao đường thương phẩm và các phép đo được lặp lại ba lần. Độ lệch chuẩn thu được từ các phép đo này được nhân với hệ số xác định (2,4 khi $n=10$) để tính các giá trị quyết định.

Kết quả của thử nghiệm về sự thay đổi trọng lượng được nêu trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

	Ví dụ so sánh 1			Ví dụ so sánh 2			Ví dụ so sánh 3		
	Viên nén Cheong Ro Hwan			Viên nén Bisacodyl			Viên nén Actinum		
	Trọng lượng của viên nén (mg)			Trọng lượng của viên nén (mg)			Trọng lượng của viên nén (mg)		
Mẫu (viên nén)	Thứ nhất	Thứ hai	Thứ ba	Thứ nhất	Thứ hai	Thứ ba	Thứ nhất	Thứ hai	Thứ ba
1	301	296	307	143	145	154	288	287	269
2	286	276	308	143	146	159	285	286	311
3	296	304	298	143	148	159	286	295	301
4	293	299	313	143	150	126	293	281	280
5	292	292	285	144	151	129	289	271	311
6	290	297	322	148	151	130	291	293	287
7	297	301	284	150	127	134	289	304	307
8	296	302	281	151	127	135	309	284	290
9	311	307	294	153	131	137	293	287	303

10	285	282	314	157	133	138	295	289	284
Độ lệch chuẩn (SD)	7,6	9,8	14,3	5,1	10,1	12,5	6,8	8,8	14,4
Giá trị quyết định*	18,2	23,5	34,3	12,2	24,4	30,0	16,4	21,0	34,5
	25,3			22,2			24,0		

* Giá trị quyết định = $2,4 \times$ Độ lệch chuẩn

Như thấy trong Bảng 3 nêu trên, có thể thấy là các thương phẩm viên nén bao đường có giá trị quyết định cao, ít nhất là 20.

Do đó, có thể khẳng định rằng các Ví dụ 2 và 3 theo sáng chế có giá trị quyết định lần lượt là 5,0 và 6,8, có sự thay đổi trọng lượng thấp hơn rất nhiều so với các sản phẩm bán trên thị trường.

[Ví dụ thử nghiệm 3]

Thử nghiệm về độ đồng đều hàm lượng

Thử nghiệm về độ đồng đều hàm lượng được thực hiện cho các viên nén của các Ví dụ từ 1 đến 4 theo phương pháp thử nghiệm về độ đồng đều hàm lượng chế phẩm theo phương pháp thử nghiệm chung của Korean Pharmacopoeia.

Các điều kiện phân tích của thử nghiệm về độ đồng đều hàm lượng như sau:

<Các điều kiện của thử nghiệm về độ đồng đều hàm lượng>

- 1) Máy đo: máy đo độ hấp thụ tia UV (bước sóng phát hiện là 277 nm)
- 2) Cột: Inertsil ODS-4 (4,6 X 150 mm, 5 μ m) hoặc cột tương đương
- 3) Pha động: dung dịch hỗn hợp của axetonitril và nước tinh khiết (90 : 10)
- 4) Nhiệt độ cột: Nhiệt độ cố định khoảng 50°C
- 5) Nhiệt độ mẫu: nhiệt độ cố định khoảng 10°C
- 6) Thể tích tiêm: 10 μ L
- 7) Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút

Các kết quả thử nghiệm được nêu trong Bảng 4 dưới đây.

[Bảng 4]

	Ví dụ 2			Ví dụ 3			Ví dụ 4		
Mẫu (viên nén)	Thứ nhất	Thứ hai	Thứ ba	Thứ nhất	Thứ hai	Thứ ba	Thứ nhất	Thứ hai	Thứ ba
Hàm lượng trung bình (%)	99,6	97,6	98,9	99,4	98	98,7	99,9	97,3	98,7
1	97,9	94,6	99,8	97,1	102,4	95,1	94,0	101,2	95,3
2	97,9	101,3	96,2	101,7	100,7	102,8	107,2	93,1	94,5
3	98,8	98,1	99,5	99,7	95,1	103,2	101,4	110,2	90,3
4	103,0	101,2	102,3	99,3	99,3	96,2	91,6	96,4	105,7
5	101,6	96,1	97,2	97,6	97,6	99,0	98,1	97,4	97,8
6	102,8	94,3	99,8	102,3	95,6	98,0	97,3	97,3	102,8
7	93,4	97,7	99,0	97,4	94,7	95,0	100,9	89,8	88,9
8	101,4	98,3	101	95,8	99,9	97,0	94,6	90,7	104,9
9	99,3	95,2	99,6	101,6	96,2	97,3	109,5	101,6	110,2
10	99,6	99,6	94,3	101,1	98,7	103,2	104,5	95,6	96,4
Độ lệch chuẩn (SD)	2,9	2,6	2,4	2,3	2,6	3,3	5,9	6,0	7,0
Giá trị quyết định**	6,9	7,0	5,6	5,5	6,7	7,8	14,1	15,5	16,8
	6,5			6,7			15,5		

** Giá trị quyết định = Giá trị tham chiếu – hàm lượng trung bình(%) + Hệ số xác định × Độ lệch chuẩn

- Các giá trị quyết định được xác định bằng cách đo nồng độ của hoạt chất trong từng chế phẩm đối với 10 viên nén.
- Xác định: nếu giá trị quyết định được tính từ 10 viên nén không vượt quá 15,0 thì được xác định là thích hợp.

Các viên nén của Ví dụ 1, chỉ chứa sucrose và không chứa canxi cacbonat trong lớp

đường bao ngoài nên dễ bị vỡ trong quá trình bao đường do độ cứng của lớp đường bao ngoài kém. Do đó, thử nghiệm về độ đồng đều hàm lượng không thực hiện được.

Ngoài thử nghiệm về sự thay đổi trọng lượng, các viên nén của Ví dụ 2 và 3 cũng thể hiện các giá trị quyết định thấp hơn 15 trong thử nghiệm về sự đồng đều trong thử nghiệm về sự đồng đều hàm lượng. Do đó, có thể khẳng định được là các viên nén này đạt được độ đồng đều chế phẩm. Ngược lại, các viên nén của Ví dụ 4 có giá trị quyết định là 15 hoặc cao hơn, khẳng định là chúng không đạt được độ đồng đều chế phẩm.

Do đó, có thể kết luận là các viên nén có tỉ lệ thích hợp sucrose so với canxi cacbonat (Ví dụ 2 và 3) có độ đồng đều hàm lượng.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm chứa sirolimus làm hoạt chất, trong đó dược phẩm này có chứa thêm đường và canxi cacbonat, khác biệt ở chỗ đường và canxi cacbonat có tỉ lệ về trọng lượng là từ 10:1 đến 1:1.
2. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ đường là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm sucrose, glucose, lactose, sorbitol, mannitol và xylitol.
3. Dược phẩm theo điểm 2, khác biệt ở chỗ đường là sucrose.
4. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ đường và canxi cacbonat có với tỉ lệ trọng lượng là từ 9:1 đến 2:1.
5. Dược phẩm chứa:
 - (1) lõi viên nén; và
 - (2) lớp đường bao ngoài,khác biệt ở chỗ lớp đường bao ngoài chứa sirolimus làm hoạt chất và chứa thêm đường và canxi cacbonat, đường và canxi cacbonat có tỉ lệ về trọng lượng là từ 10:1 đến 1:1.
6. Dược phẩm theo điểm 5, khác biệt ở chỗ đường và canxi cacbonat có tỉ lệ trọng lượng từ 9:1 đến 2:1.
7. Dược phẩm theo điểm 5, khác biệt ở chỗ sirolimus có lượng từ 0,1 đến 10% so với tổng trọng lượng của lớp đường bao ngoài.
8. Dược phẩm theo điểm 7, khác biệt ở chỗ sirolimus có lượng từ 0,5 đến 5% so với tổng trọng lượng của lớp đường bao ngoài.
9. Quy trình bào chế dược phẩm chứa sirolimus làm hoạt chất, trong đó quy trình này bao gồm các bước:
 - cho đường, canxi cacbonat và hỗn dịch chứa sirolimus để tạo ra dung dịch bao,
 - cho lõi viên nén vào chảo bao, phun dung dịch bao và sấy khô,
 - và trong đó đường và canxi cacbonat có tỉ lệ về trọng lượng là từ 10:1 đến 1:1.
10. Quy trình bào chế theo điểm 9, khác biệt ở chỗ đường là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm sucrose, glucose, lactose, sorbitol, mannitol và xylitol.
11. Quy trình bào chế theo điểm 10, khác biệt ở chỗ đường là sucrose.