



(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)



1-0025507

(51)⁷ A61K 31/4178; A61K 9/20; A61K 9/48; (13) B
A61K 31/505

(21) 1-2014-03009

(22) 22/03/2013

(86) PCT/KR2013/002378 22/03/2013

(87) WO 2013/147462 03/10/2013

(30) 10-2012-0032903 30/03/2012 KR

(45) 25/09/2020 390

(43) 25/11/2014 320A

(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

223-23, Sangdaewon-dong, Jungwon-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 462-120,
Republic of Korea

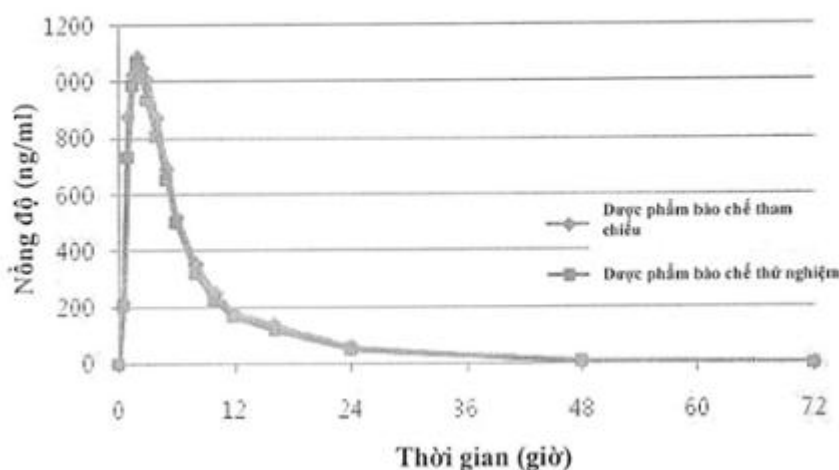
(72) CHANG, Hee-Chul (KR); KANG, Bok-Ki (KR); KIM, Jun-Ku (KR).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA OLMESARTAN MEDOXOMIL VÀ ROSUVASTATIN
HOẶC MUỐI CỦA NÓ

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều đơn bao gồm bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil và bộ phận chứa thuốc chứa rosuvastatin hoặc muối của nó; trong đó các bộ phận chứa thuốc này được bào chế dưới dạng riêng biệt. Trong dược phẩm theo sáng chế, olmesartan medoxomil và rosuvastatin hoặc muối của nó được bào chế thành dạng liều kết hợp có các bộ phận chứa thuốc riêng biệt, do đó có khả năng giải quyết được vấn đề ức chế sự hấp thu gây ra bởi sự tương tác thuốc.

Thông số nồng độ trong máu của olmesartan (n = 12)



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dạng liều đơn chứa olmesartan medoxomil và rosuvastatin hoặc muối của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Có nhiều ca lâm sàng vừa thể hiện bệnh tăng huyết áp, vừa thể hiện tăng lipit huyết, được xem là yếu tố nguy cơ chính làm cho các bệnh tim tiến triển, và kết cục, gây nên các triệu chứng xấu của tim. Các ca lâm sàng này có nguồn gốc từ cơ chế có thể là phổ biến. Vì vậy, bệnh nhân sẽ có lợi khi được cho sử dụng ở dạng liều đơn để điều trị cả hai bệnh đó. Ví dụ, thuốc bào chế kết hợp để điều trị bệnh cả bệnh tăng huyết áp và bệnh tăng lipit huyết, CaduetTM - thuốc bào chế kết hợp atorvastatin và amlodipin - đang được sử dụng trong lâm sàng. Ngoài ra, các tài liệu tham khảo khác nhau đã mô tả các thuốc kết hợp giữa một tác nhân điều trị cao huyết áp và một tác nhân điều trị tăng lipit huyết (Các công bố đơn quốc tế số WO95/26188, WO97/37688, WO99/11260, WO00/45818, WO04/062729, WO06/040085 v.v).

Trong khi đó, rosuvastatin hoặc muối của nó (ví dụ như muối canxi), một tác nhân ức chế HMG-CoA reductaza, hiện đang được sử dụng để điều trị tăng cholesterol huyết, tăng lipoprotein huyết và vữa xơ động mạch; và tác nhân này được bán trên thị trường dưới thương hiệu viên nén CrestoTM. Olmesartan medoxomil được sử dụng để điều trị bệnh tăng huyết áp vô căn; và được bán trên thị trường dưới thương hiệu viên nén OlmetecTM. Không giống như các thuốc statin khác, rosuvastatin bị chuyển hoá chủ yếu bởi CYP 2C9 và CYP 2C19, nhưng chỉ có 10% của tác nhân này bị chuyển hoá. Vì vậy, hiệu quả điều trị chủ yếu là từ chính bản thân rosuvastatin. Olmesartan medoxomil nhanh chóng bị chuyển hoá sau khi được hấp thu *in vivo*; nhưng không bị chuyển hoá bởi CYP450. Vì thế, sau khi hai thuốc này được hấp thu vào cơ thể, thì người ta cho rằng, sẽ không xảy ra tương tác chuyển hoá giữa hai thuốc đó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Các tác giả sáng chế đã thiết kế các công thức bào chế khác nhau để tạo ra một công thức bào chế kết hợp dưới dạng liều đơn chứa rosuvastatin và olmesartan medoxomil là các thành phần mang hoạt tính. Ngạc nhiên là, các tác giả của sáng chế đã phát hiện ra rằng, khi rosuvastatin và olmesartan medoxomil được sử dụng dưới dạng thuốc bào chế trong chỉ một vật liệu nền, thì sẽ xảy ra sự tương tác thuốc-thuốc và/hoặc sự gây trở ngại lẫn nhau của thuốc với thuốc giữa rosuvastatin và olmesartan medoxomil (một trong các thuốc ưa lipid), điều này dẫn tới làm chậm sự giải phóng *in vivo* (tức là sự hoà tan) của canxi rosuvastatin vào dịch tiêu hoá và do đó làm chậm sự di chuyển của của nó vào niêm mạc dạ dày-ruột, do vậy làm ức chế sự hấp thu rosuvastatin. Nghĩa là, khi sử dụng trong điều trị một thuốc bào chế chứa hai thuốc chỉ trong một vật liệu nền, thì khoảng tin cậy 90% được đối chiếu của AUC và Cmax của rosuvastatin vượt quá tiêu chuẩn tương đương sinh học, tức là khoảng giá trị từ 0,8 đến 1,25.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng đã phát hiện ra rằng, ngay cả khi olmesartan medoxomil và rosuvastatin hoặc muối của nó được bào chế thành dạng liều kết hợp gồm các bộ phận chứa thuốc riêng biệt theo phương pháp bào chế thông thường, thì khó thu được thuốc bào chế kết hợp tương đương sinh học với dạng bào chế đơn lẻ của mỗi thuốc. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, nếu bộ phận chứa thuốc chứa rosuvastatin hoặc muối của nó có chứa tá dược gây rã thuốc nào đó, cụ thể là các tá dược gây rã thuốc kiểu xenluloza và/hoặc kiểu povidon, với một lượng nào đó, thì có thể đạt được sự rã thuốc nhanh và tỷ lệ hoà tan ban đầu cao của rosuvastatin hoặc muối của nó, nhờ vậy có thể thu được thuốc bào chế kết hợp tương đương sinh học với dạng bào chế đơn lẻ của rosuvastatin hoặc muối của nó. Đặc biệt, các tác giả sáng chế ngạc nhiên phát hiện ra rằng, trong trường hợp olmesartan medoxomil, thuốc bào chế kết hợp chứa rosuvastatin và olmesartan medoxomil cần phải được thiết kế sao cho đạt được tỷ lệ hoà tan cao hơn (so với mức không tương đương theo như tiêu chuẩn tương đương trong dược khoa) của olmesartan medoxomil trong thử nghiệm hoà tan so sánh *in vitro*, để thu được dạng bào chế tương đương sinh học với dạng bào chế đơn lẻ chỉ chứa olmesartan medoxomil.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất thuốc bào chế kết hợp có dạng liều

đơn chứa olmesartan medoxomil và rosuvastatin là các thành phần mang hoạt tính, trong đó sự tương tác với sự hấp thu *in vivo* được hạn chế đến mức thấp nhất và thuốc bào chế kết hợp này sẽ tương đương sinh học với thuốc bào chế đơn lẻ của mỗi thuốc thành phần.

Giải quyết vấn đề

Sáng chế đề xuất được phẩm có dạng liều đơn gồm bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil và bộ phận chứa thuốc chứa rosuvastatin hoặc muối của nó, trong đó các bộ phận chứa thuốc này được bào chế dưới dạng riêng biệt.

Dược phẩm theo sáng chế có thể có dạng viên nén gồm hai lớp, dạng viên nén gồm cơ bản là phần lõi nằm bên trong và một lớp áo bên ngoài, hoặc dạng viên nang có chứa các hạt nhỏ. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có dạng viên nén hai lớp gồm cơ bản là lớp chứa rosuvastatin hoặc muối của nó và lớp chứa olmesartan medoxomil. Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có dạng viên nén gồm cơ bản là phần lõi bên trong chứa rosuvastatin hoặc muối của nó và lớp áo bên ngoài chứa olmesartan medoxomil. Lại theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có dạng viên nang được nạp đầy các hạt nhỏ chứa rosuvastatin hoặc muối của nó và các hạt nhỏ chứa olmesartan medoxomil.

Trong dược phẩm theo sáng chế, bộ phận chứa thuốc chứa rosuvastatin hoặc muối của nó có thể chứa một hoặc vài tá dược gây rã thuốc được chọn từ nhóm gồm crospovidon, hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, croscarmellose natri và carboxymethylxenluloza canxi. Tá dược gây rã thuốc có thể có mặt với lượng từ 2 đến 20% tính theo trọng lượng, so với tổng trọng lượng của bộ phận chứa thuốc chứa rosuvastatin hoặc muối của nó.

Trong dược phẩm theo sáng chế, bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil có thể chứa một hoặc vài tá dược gây rã thuốc được chọn từ nhóm gồm hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, carboxymethylxenluloza canxi, croscarmellose natri, crospovidon, natri tinh bột glycolat và tinh bột tiền gelatin. Theo một phương án, bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil chứa $\geq 7,5\%$ tính theo trọng lượng hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, $\geq 5\%$ tính theo trọng lượng carboxymethylxenluloza canxi, $\geq 15\%$ tính theo trọng lượng croscarmellose natri, $\geq 10\%$ tính theo trọng lượng crospovidon, $\geq 5\%$ tính theo trọng lượng natri tinh bột glycolat, hoặc $\geq 5\%$ tính theo trọng lượng tinh bột tiền gelatin, so với tổng trọng lượng của bộ

phần chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil. Theo một phương án khác, bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil sẽ chứa từ 7,5 đến 65% tính theo trọng lượng hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, 5 đến 60% tính theo trọng lượng carboxymethylxenluloza canxi, 15 đến 30% tính theo trọng lượng croscarmelloza natri, 10 đến 40% tính theo trọng lượng crospovidon, 5 đến 40% tính theo trọng lượng natri tinh bột glycolat, hoặc 5 đến 60% tính theo trọng lượng tinh bột tiền gelatin, so với tổng trọng lượng của bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil. Lại theo một phương án khác nữa, bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil sẽ chứa từ 7,5 to 65% tính theo trọng lượng, tốt hơn thì từ 10 đến 60% tính theo trọng lượng hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, so với tổng trọng lượng của bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil.

Lợi ích của sáng chế

Qua sáng chế phát hiện ra rằng, khi rosuvastatin và olmesartan medoxomil được sử dụng trong thuốc bào chế chỉ trên một vật liệu nền, thì sẽ xảy ra sự tương tác thuốc-thuốc và/hoặc sự cản trở lẫn nhau thuốc với thuốc giữa rosuvastatin và olmesartan medoxomil, dẫn tới làm chậm sự giải phóng *in vivo* (tức là sự hoà tan) của rosuvastatin canxi vào dịch tiêu hoá và do vậy làm chậm sự di chuyển của nó tới niêm mạc dạ dày-ruột, vì thế sẽ ức chế sự hấp thu rosuvastatin. Trong dược phẩm theo sáng chế, olmesartan medoxomil và rosuvastatin hoặc muối của nó được bào chế thành dạng liều kết hợp có chứa các bộ phận chứa thuốc riêng biệt, nhờ vậy có thể giải quyết được vấn đề ức chế hấp thu gây ra bởi sự tương tác thuốc.

Hơn nữa, việc sử dụng một tá dược gây rã thuốc nào đó, cụ thể là các tá dược gây rã kiểu xenluloza và hoặc kiểu povidon, giúp gây rã thuốc nhanh và tỷ lệ hoà tan ban đầu cao của rosuvastatin hoặc muối của nó, nhờ vậy có thể đạt được kiểu gây rã thuốc và kiểu hoà tan tương đương với thuốc bào chế dạng đơn lẻ chỉ chứa rosuvastatin hoặc muối của nó.

Hơn nữa, qua sáng chế đã phát hiện ra rằng, trong trường hợp olmesartan medoxomil, thuốc bào chế kết hợp chứa rosuvastatin và olmesartan medoxomil cần được thiết kế sao cho đạt được tỷ lệ hoà tan cao hơn (so với mức không tương đương theo như tiêu chuẩn tương đương trong dược khoa) của olmesartan medoxomil trong thử nghiệm hoà tan so sánh *in vitro*, để thu được thuốc bào chế tương đương sinh học

với thuốc bào chế dạng đơn lẻ chỉ chứa olmesartan medoxomil. Điều này có nghĩa là, dược phẩm theo sáng chế thể hiện sự tương đương sinh học với thuốc bào chế dạng đơn lẻ chỉ chứa olmesartan medoxomil, mặc dù nó thể hiện tỷ lệ hoà tan *in vitro* không tương đương.

Hơn nữa, theo sáng chế, olmesartan medoxomil và rosuvastatin hoặc muối của nó được bào chế thành dạng liều chứa các bộ phận chứa thuốc riêng biệt, khiến có thể tránh được sự tương tác thuốc trong thuốc bào chế, nhờ vậy đạt được sự ổn định tốt nhất của thuốc.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các FIG.1 và 2 thể hiện các thông số nồng độ trong máu tương ứng với việc sử dụng trong thử nghiệm viên nén hai lớp nêu ở Ví dụ 1 (thuốc bào chế để thử nghiệm) và sử dụng song song các thuốc bào chế tham chiếu (FIG.1: viên nén Olmetec™ và FIG.2: viên nén Crestor™), tương ứng.

Các FIG.3 và 4 thể hiện các thông số nồng độ trong máu tương ứng với việc sử dụng thử nghiệm viên nén chỉ trên một vật liệu nền nêu ở Ví dụ so sánh 5 (thuốc bào chế để thử nghiệm), và tương ứng, sử dụng song song thuốc bào chế tham chiếu (FIG.3: viên nén Olmetec™ và FIG.4: viên nén Crestor™).

Các FIG.5 và 6 thể hiện các thông số nồng độ trong máu tương ứng với việc sử dụng trong thử nghiệm viên nén hai lớp nêu ở Ví dụ 4-1 (thuốc bào chế để thử nghiệm), và tương ứng, sử dụng song song thuốc bào chế tham chiếu (FIG.5: viên nén Olmetec™ và FIG.6: viên nén Crestor™).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó olmesartan medoxomil và rosuvastatin hoặc muối của nó được bào chế thành dạng liều kết hợp có các bộ phận chứa thuốc riêng biệt. Tức là, sáng chế đề xuất dược phẩm có dạng liều đơn gồm bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil và bộ phận chứa thuốc chứa rosuvastatin hoặc muối của nó, trong đó các bộ phận chứa thuốc đã nêu được bào chế thành dạng riêng biệt.

Sáng chế đã phát hiện ra rằng, nếu rosuvastatin và olmesartan medoxomil được sử dụng điều trị dưới dạng dược phẩm bào chế chỉ trên một vật liệu nền, thì sẽ xảy ra sự tương tác thuốc-thuốc và/hoặc sự cản trở thuốc-thuốc lẫn nhau giữa rosuvastatin và

olmesartan medoxomil, dẫn tới làm chậm sự giải phóng *in vivo* (tức là sự hoà tan) của rosuvastatin canxi vào dịch tiêu hoá và do đó làm chậm sự di chuyển của nó tới niêm mạc dạ dày-ruột, bởi vậy ức chế sự hấp thu rosuvastatin. Trong dược phẩm theo sáng chế, olmesartan medoxomil và rosuvastatin hoặc muối của nó được bào chế thành dạng liều kết hợp có các bộ phận chứa thuốc riêng biệt, do đó có khả năng giải quyết vấn đề ức chế sự hấp thu thuốc phát sinh từ sự tương tác thuốc; giúp thu được thuốc bào chế kết hợp tương đương sinh học với thuốc bào chế dạng đơn lẻ chỉ chứa mỗi thuốc trong các thuốc đã nêu.

Trong dược phẩm theo sáng chế, các thành phần mang hoạt tính, tức là olmesartan medoxomil và rosuvastatin hoặc muối của nó, có thể được sử dụng với lượng có hiệu quả điều trị. Ví dụ, olmesartan medoxomil có thể được sử dụng với lượng vào khoảng 5 mg đến 80 mg, tốt hơn thì khoảng 10 mg đến 40 mg, trong thuốc bào chế dạng đơn vị (tức là dạng liều đơn vị). Hơn nữa, rosuvastatin hoặc muối của nó có thể được sử dụng với lượng vào khoảng từ 2 mg đến 40 mg, tốt hơn thì khoảng 5 mg đến 20 mg, trong thuốc bào chế dạng đơn vị (tức là dạng liều đơn vị). Muối của rosuvastatin có thể là muối được dùng thông thường, như muối canxi, các muối hydroclorua, hydrobromua, sulfat, phosphat, axetat, maleat, fumarat, lactat, tartrat, xitrat, gluconat, besylat và camsylat. Tốt hơn, thì có thể sử dụng rosuvastatin theo sáng chế. Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng mỗi ngày một lần, song không giới hạn chỉ như vậy.

Dược phẩm theo sáng chế có dạng liều kết hợp gồm các bộ phận chứa thuốc riêng biệt, ví dụ như dạng viên nén hai lớp, dạng viên nén cơ bản gồm một lõi bên trong và lớp vỏ bao bên ngoài hoặc dạng viên nang chứa các hạt nhỏ. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có dạng viên nén hai lớp, cơ bản gồm một lớp chứa rosuvastatin hoặc muối của nó và một lớp chứa olmesartan medoxomil. Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có dạng viên nén cơ bản gồm một lõi bên trong chứa rosuvastatin hoặc muối của nó và lớp vỏ bao bên ngoài chứa olmesartan medoxomil. Theo một phương án khác nữa, dược phẩm theo sáng chế có dạng viên nang được nạp đầy các hạt nhỏ chứa rosuvastatin hoặc muối của nó và các hạt nhỏ chứa olmesartan medoxomil.

Đồng thời, sáng chế cũng phát hiện ra rằng, ngay cả khi olmesartan medoxomil và rosuvastatin hoặc muối của nó được bào chế thành dạng liều kết hợp có các bộ phận

chứa thuốc riêng biệt theo phương pháp bào chế thuốc thông thường, thì vẫn khó thu được thuốc bào chế kết hợp tương đương sinh học với thuốc bào chế dạng đơn lẻ chỉ chứa mỗi thuốc trong các thuốc đã nêu. Sáng chế đã phát hiện ra rằng, nếu bộ phận chứa thuốc chứa rosuvastatin hoặc muối của nó có chứa một tá dược gây rã thuốc nào đó, cụ thể là các tá dược gây rã kiểu xenluloza và/hoặc kiểu povidon, với một lượng nào đó, thì sẽ đạt được sự rã thuốc nhanh và tỷ lệ hoà tan ban đầu cao của rosuvastatin hoặc muối của nó, nhờ vậy có thể thu được thuốc bào chế kết hợp tương đương sinh học với thuốc bào chế dạng đơn lẻ chỉ chứa rosuvastatin hoặc muối của nó. Tá dược gây rã thuốc nêu ở đây có thể là một hoặc vài tá dược được chọn từ nhóm gồm crospovidon (ví dụ như Polyplasdone™, v.v...), hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, croscarmeloza natri và carboxymethylxenluloza canxi. Tốt hơn, tá dược gây rã thuốc có thể là hỗn hợp của crospovidon và croscarmeloza natri; hoặc là croscarmeloza natri. Tá dược gây rã thuốc này có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% tính theo trọng lượng, tốt hơn thì từ 3 đến 15% tính theo trọng lượng, so với tổng trọng lượng của bộ phận chứa thuốc chứa rosuvastatin hoặc muối của nó. Nếu sử dụng các tá dược gây rã thuốc khác, thì tỷ lệ hoà tan của rosuvastatin hoặc muối của nó sẽ bị giảm; và/hoặc sẽ phải tăng lượng tá dược sử dụng, điều này có thể gây lực nén không đủ trong bước nén tạo viên, do đó dẫn tới độ bờ vụn cao của thuốc bào chế thu được (chẳng hạn như viên nén). Hơn nữa, việc sử dụng các tá dược gây rã khác còn khiến không đạt độ cứng của sản phẩm thuốc, điều này có thể gây ra các vấn đề không mong muốn, chẳng hạn như trong việc đóng gói, cung cấp thuốc, v.v..

Hơn nữa, sáng chế cũng phát hiện ra rằng, trong trường hợp olmesartan medoxomil, thuốc bào chế kết hợp chứa rosuvastatin và olmesartan medoxomil cần phải được thiết kế sao cho có tỷ lệ hoà tan cao hơn (so với mức không tương đương theo như tiêu chuẩn tương đương trong bào chế dược phẩm) của olmesartan medoxomil trong thử nghiệm hoà tan so sánh *in vitro*, để thu được dược phẩm bào chế tương đương sinh học với thuốc bào chế dạng đơn lẻ chỉ chứa olmesartan medoxomil. Điều này có nghĩa là, dược phẩm theo sáng chế thể hiện sự tương đương sinh học với thuốc bào chế dạng đơn lẻ chỉ chứa olmesartan medoxomil, mặc dù nó thể hiện tỷ lệ hoà tan *in vitro* không tương đương. Để có được tỷ lệ hoà tan *in vitro* không tương đương này, bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil phải chứa một tá dược gây rã thuốc nào đó, mà tá dược gây rã thuốc này có thể là một hoặc vài tá dược gây rã

thuốc được chọn từ nhóm gồm hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, carboxymetylxenluloza canxi, croscarmeloza natri, crospovidon, natri tinh bột glycolat và tinh bột tiền gelatin. Theo một phương án, bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil chứa $\geq 7,5\%$ tính theo trọng lượng hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, $\geq 5\%$ tính theo trọng lượng carboxymetylxenluloza canxi, $\geq 15\%$ tính theo trọng lượng croscarmeloza natri, $\geq 10\%$ tính theo trọng lượng crospovidon, $\geq 5\%$ tính theo trọng lượng natri tinh bột glycolat, hoặc $\geq 5\%$ tính theo trọng lượng tinh bột tiền gelatin, so với tổng trọng lượng của bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil. Theo một phương án khác, bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil thì chứa 7,5 đến 65% tính theo trọng lượng hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, 5 đến 60% tính theo trọng lượng carboxymetylxenluloza canxi, 15 đến 30% tính theo trọng lượng croscarmeloza natri, 10 đến 40% tính theo trọng lượng crospovidon, 5 đến 40% tính theo trọng lượng natri tinh bột glycolat, hoặc 5 đến 60% tính theo trọng lượng tinh bột tiền gelatin, so với tổng trọng lượng của bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil. Theo một phương án khác nữa, bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil thì chứa 7,5 đến 65% tính theo trọng lượng, tốt hơn thì từ 10 đến 60% tính theo trọng lượng, tốt hơn nữa thì khoảng $20 \pm 1\%$ tính theo trọng lượng hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, so với tổng trọng lượng của bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil.

Dược phẩm theo sáng chế, ví dụ như dạng viên nén hai lớp, dạng viên nén cơ bản gồm một lõi bên trong và một lớp vỏ bao bên ngoài hoặc dạng viên nang chứa các hạt nhỏ, còn có thể chứa thêm một hoặc vài tá dược thông dụng trong lĩnh vực dược khoa, ví dụ như tá dược độn (hoặc phụ gia), tá dược dính, tá dược trơn, v.v., ngoài tá dược gây rã thuốc đã nêu. Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được bao bằng tá dược bao thích hợp, ví dụ như tá dược bao màng mỏng.

Tá dược độn (hoặc chất phụ gia) bao gồm lactoza (gồm cả dạng hydrat của nó), dextrin, manitol, sorbitol, tinh bột, xenluloza vi tinh thể (ví dụ như CelphereTM), xenluloza vi tinh thể trộn silic oxit (ví dụ như ProsolvTM), canxi hydrophosphat (gồm cả dạng hydrat của nó), canxi hydrophosphat khan, canxi cacbonat, các saccarit, cũng như hỗn hợp của các chất vừa nêu. Tá dược dính bao gồm polyvinylpyrrolidon, copovidon, gelatin, tinh bột, saccacroza, metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylalkylxenluloza (ví dụ

như hydroxypropyl- methylxenluloza), cũng như hỗn hợp của các chất vừa nêu. Tá dược trơn bao gồm axit stearic, các stearat (ví dụ như magie stearat), bột talc, tinh bột ngô, sáp Carnauba, axit silixic khan tỷ trọng thấp, magie silicat, nhôm silicat loại tổng hợp, dầu đã được hydro hoá, titan oxit, xenluloza vi tinh thể, macrogol 4000 hoặc 6000, isopropyl myristat, canxi hydrophosphat, cũng như hỗn hợp của các chất vừa nêu. Tá dược bao, ví dụ như tá dược bao màng mỏng, bao gồm polyme thông thường như Opadry™. Tá dược bao màng mỏng có thể được sử dụng với lượng tối thiểu để tạo ra kích thước thích hợp của sản phẩm bào chế, nhưng không bị giới hạn ở lượng như vậy.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có dạng viên nén hai lớp có thể được tạo ra bằng cách bào chế ra các hạt chứa rosuvastatin và các hạt chứa olmesartan medoxomil, tương ứng; sau đó, nén hỗn hợp của các hạt này bằng máy dập tạo viên nén hai lớp. Nếu cần, viên nén hai lớp tạo thành có thể được bao bằng tá dược bao màng mỏng, ví dụ như Opadry™. Các hạt chứa rosuvastatin và các hạt chứa olmesartan medoxomil có thể được bào chế theo các phương pháp tạo hạt khô hoặc các phương pháp tạo hạt ướt. Ví dụ như các hạt chứa rosuvastatin có thể được bào chế theo phương pháp tạo hạt khô. Cụ thể là, các hạt chứa rosuvastatin có thể được tạo ra bằng cách trộn rosuvastatin canxi với phụ gia (tá dược độn), tá dược gây rã thuốc và tá dược trơn theo phương pháp thông thường; và sau đó tạo hạt cho hỗn hợp thu được, chẳng hạn như bằng máy cán ép con lăn (TF mini, Vector). Còn các hạt chứa olmesartan medoxomil thì có thể được tạo ra theo phương pháp tạo hạt ướt. Cụ thể là, các hạt chứa olmesartan medoxomil có thể được tạo ra bằng cách trộn olmesartan medoxomil với tá dược dính, phụ gia (tá dược độn), tá dược gây rã thuốc; sau đó tạo hạt cho hỗn hợp thu được, chẳng hạn như bằng máy trộn tốc độ cao (MIC Developer-5, COMASA); rồi sấy khô và rây sàng các hạt tạo thành.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có dạng viên nén, cơ bản gồm một lõi bên trong và một lớp vỏ bao bên ngoài, có thể được tạo ra bằng cách tạo lõi bên trong chứa rosuvastatin; tùy ý, tạo một lớp bao màng mỏng; và sau đó nén lõi này với các hạt chứa olmesartan medoxomil, chẳng hạn như bằng một máy dập viên (EKO, Korsch). Nếu cần, viên nén tạo thành có thể được bao bằng tá dược bao màng mỏng, ví dụ như Opadry™. Lõi bên trong chứa rosuvastatin có thể được tạo ra bằng cách nén các hạt chứa rosuvastatin nêu trên bằng một máy cán viên (Piccola D-8,

RIVA). Nếu cần, lõi tạo thành có thể được bao bằng tá dược bao màng mỏng, như bằng Opadry™.

Theo một phương án khác nữa, dược phẩm theo sáng chế có dạng viên nang chứa các hạt nhỏ có thể được tạo ra bằng cách tạo các hạt nhỏ chứa rosuvastatin và các hạt nhỏ chứa olmesartan medoxomil, tương ứng; sau đó, nạp hỗn hợp của các loại hạt này vào nang rỗng. Ví dụ, các hạt nhỏ chứa rosuvastatin có thể được tạo ra bằng cách bao các hạt mầm (chẳng hạn như các hạt đường-tinh bột làm mầm) bằng một dung dịch bao, chẳng hạn như trong một máy tạo hạt tầng sôi. Dung dịch bao có thể được pha chế bằng cách hoà tan rosuvastatin canxi, chất phụ gia (chất độn), tá dược dính và tá dược gây rã thuốc trong một dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi hỗn hợp gồm nước và metanol. Dung dịch bao có thể có độ nhớt là 5 mPa·s đến 100 mPa·s. Tương tự, các viên nhỏ chứa olmesartan medoxomil có thể được tạo ra bằng cách bao các hạt mầm (chẳng hạn như các hạt đường-tinh bột làm mầm) bằng dung dịch bao, chẳng hạn như trong máy tạo hạt tầng sôi; dung dịch bao có thể được pha chế bằng cách hoà tan olmesartan medoxomil, chất phụ gia (chất độn), tá dược dính trong một dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi hỗn hợp gồm nước và metanol.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn, kèm theo các ví dụ và ví dụ thử nghiệm sau đây. Các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm này chỉ nhằm mục đích minh hoạ sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Bào chế các viên nén hai lớp

Các viên nén hai lớp được bào chế theo các thành phần và lượng nêu ở Bảng 1. Các lượng nêu ở bảng 1 chỉ các lượng ứng với 1 viên nén.

Bước 1: Tạo các hạt chứa rosuvastatin

Rosuvastatin canxi, lactoza monohydrat, Prosolv™, canxi dihydrophosphat dihydrat, crospovidon, croscarmelloza natri, axit silixic khan tỷ trọng thấp và magie stearat (85% trong tổng lượng được sử dụng trong lớp chứa rosuvastatin) được rây qua rây số 24 và sau đó được trộn với nhau. Hỗn hợp tạo thành được tạo hạt bằng máy cán viên (TF mini, Vector). Rây các hạt thu được qua rây số 24 và sau đó trộn với magie stearat đã được rây trước qua rây số 35 (15% trong tổng lượng được sử dụng trong lớp chứa rosuvastatin) để tạo ra hỗn hợp hạt chứa rosuvastatin.

Bước 2: Tạo các hạt chứa olmesartan medoxomil

Olmesartan medoxomil, hydroxypropyl xenluloza, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể và hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thể được rây qua rây số 24 và sau đó được trộn với nhau. Tạo hạt hỗn hợp thu được bằng máy trộn tốc độ cao (MIC Developer-5, COMASA). Rây các hạt khô thu được qua rây số 24 và sau đó trộn với magie stearat đã rây trước qua rây số 35 và với sắt oxit màu vàng đã rây trước qua rây số 80 để tạo ra hỗn hợp hạt chứa olmesartan medoxomil.

Bước 3: Tạo các viên nén hai lớp

Hỗn hợp hạt chứa rosuvastatin được tạo ra trong Bước 1 và hỗn hợp hạt chứa olmesartan medoxomil được tạo ra trong Bước 2 được ép bằng máy dập tạo viên nén hai lớp (BB-11, RIVA) để thu được các viên nén hai lớp. Các viên nén tạo thành được bao màng mỏng bằng OpadryTM trong một máy bao viên kiểu nổi quay (LDCS, VECTOR).

Bảng 1:

	Các thành phần		Ví dụ 1
Lớp chứa rosuvastatin (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	rosuvastatin canxi	20,80
	Tá dược	lactoza monohydrat	119,10
	Tá dược	Prosolv TM	42,60
	Tá dược	canxi dihydrophosphat dihydrat	21,80
	Tá dược gây rã thuốc	crospovidon	10,70
	Tá dược gây rã thuốc	croscarmeloza natri	6,40
	Tá dược trơn	axit silixic khan tỷ trọng thấp	4,30
	Tá dược trơn	magie stearat	4,30
Lớp chứa olmesartan medoxomil (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	olmesartan medoxomil	40,00
	Tá dược dính	hydroxypropyl xenluloza	10,00
	Tá dược	lactoza monohydrat	246,27
	Tá dược	xenluloza vi tinh thể	40,00
	Tá dược gây rã thuốc	hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thể	80,00
	Tá dược trơn	magie stearat	3,60
	Tá dược trơn	sắt oxit vàng	0,13
Tá dược bao		Opadry TM	20,00

Ví dụ 2: Bào chế các viên nén chứa lõi bên trong và lớp vỏ bao bên ngoài

Các viên nén chứa lõi bên trong và lớp vỏ bao bên ngoài được tạo ra theo các thành phần và lượng nêu ở Bảng 2. Các lượng nêu ở Bảng 2 chỉ các lượng tương ứng với 1 viên nén.

Bước 1: Tạo các viên nén có lõi bên trong chứa rosuvastatin

Hỗn hợp hạt chứa rosuvastatin được tạo ra bằng cùng các thao tác như nêu ở Bước 1 của Ví dụ 1. Các viên nén có lõi bên trong chứa rosuvastatin được tạo ra bằng cách nén hỗn hợp nhờ máy cán viên (Piccola D-8, RIVA) để thu được lõi và sau đó bao màng mỏng các lõi tạo thành bằng Opadry™ trong máy bao viên kiểu nổi quay (LDCS, VECTOR).

Bước 2: Tạo các hạt chứa olmesartan medoxomil

Hỗn hợp hạt chứa olmesartan medoxomil được tạo ra bằng cùng các thao tác như nêu ở Bước 2 của Ví dụ 1.

Bước 3: Tạo các viên nén chứa lõi bên trong và lớp vỏ bao bên ngoài

Các viên nén có lõi bên trong chứa rosuvastatin được tạo ra trong Bước 1 và hỗn hợp hạt chứa olmesartan medoxomil được tạo ra trong Bước 2 được ép bằng máy dập tạo viên (EKO, Korsch) để thu được các viên nén chứa lõi bên trong và lớp vỏ bao bên ngoài. Các viên nén tạo thành được bao màng mỏng bằng Opadry™ trong máy bao viên kiểu nổi quay (LDCS, VECTOR).

Bảng 2:

	Các thành phần		Ví dụ 2
Lõi chứa rosuvastatin (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	rosuvastatin canxi	20,80
	Tá dược	lactosa monohydrat	51,96
	Tá dược	Prosolv™	21,30
	Tá dược	canxi dihydrophosphat dihydrat	10,09
	Tá dược gây rã thuốc	crospovidon	5,35
	Tá dược gây rã thuốc	croscarmelloza natri	3,20
	Tá dược trơn	axit silixic khan tỷ trọng thấp	2,15
	Tá dược trơn	magie stearat	2,15
	Tá dược bao	Opadry™	3,00
Hạt chứa olmesartan medoxomil	Thành phần mang dược tính	olmesartan medoxomil	40,00

(mg/viên nén)	Tá dược dính	hydroxypropyl xenluloza	10,00
	Tá dược	lactosa monohydrat	246,27
	Tá dược	xenluloza vi tinh thể	40,00
	Tá dược gây rã thuốc	hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thể	80,00
	Tá dược trơn	magie stearat	3,60
	Tá dược màu	sắt oxit vàng	0,13
Tá dược bao		Opadry™	20,00

Ví dụ 3: Bào chế các viên nang chứa hạt nhỏ

Các viên nang chứa hạt nhỏ được bào chế theo các thành phần và các lượng nêu ở Bảng 3. Các lượng nêu ở Bảng 3 chỉ các lượng tương ứng với 1 viên nang.

Bước 1: Tạo các hạt nhỏ chứa rosuvastatin

Dung dịch bao có độ nhớt khoảng 60 mPa.s được pha chế bằng cách hoà tan rosuvastatin canxi, hydroxypropyl methylxenluloza, canxi dihydrophosphat dihydrat, croscarmelloza natri trong một dung môi hỗn hợp gồm nước và metanol (tỷ lệ 1:2, tính theo trọng lượng). Celphere™ (kích thước hạt 25 đến 30 mesh) được bao bằng dung dịch bao vừa nêu trong một máy tạo hạt tầng sôi để thu được các hạt nhỏ, ở các điều kiện như sau: áp lực không khí phun $2,7 \times 10^5 \text{ N/m}^2$, nhiệt độ của không khí đi ra 24°C, nhiệt độ của không khí đi vào 34°C, tốc độ luồng không khí 20 đến 70 m³/h, tiết diện đi ra của không khí 28%.

Bước 2: Tạo các hạt nhỏ chứa olmesartan medoxomil

Dung dịch bao có độ nhớt khoảng 45 mPa.s được pha chế bằng cách hoà tan olmesartan medoxomil và hydroxypropyl methylxenluloza trong một dung môi hỗn hợp gồm nước và metanol (tỷ lệ 1:2, tính theo trọng lượng). Celphere™ (kích thước hạt 25 đến 30 mesh) được bao bằng dung dịch bao nêu trên trong một máy tạo hạt tầng sôi để thu được các hạt nhỏ, ở các điều kiện như sau: áp lực không khí phun $2,4 \times 10^5 \text{ N/m}^2$, nhiệt độ của không khí đi ra 24°C, nhiệt độ của không khí đi vào 34°C, tốc độ dòng 20 đến 70 m³/h, tiết diện đi ra của không khí 34%.

Bước 3: Nạp các hạt nhỏ vào vỏ viên nang

Các hạt nhỏ chứa rosuvastatin được tạo ra trong Bước 1 và các hạt nhỏ chứa olmesartan medoxomil được nạp vào nang cỡ số 1 bằng máy đóng nang (DMF1500, DAESAN PHARMATEC) để thu được các viên nang.

Bảng 3:

	Các thành phần		Ví dụ 3
Các hạt nhỏ chứa rosuvastatin (mg/viên nang)	Thành phần mang dược tính	rosuvastatin canxi	20,80
	Tá dược	Celphere™	120
	Tá dược dính	hydroxypropyl methylxenluloza	10,50
	Tá dược	canxi dihydrophosphat dihydrat	5,20
	Tá dược gây rã thuốc	croscarmeloza natri	3,50
	Dung môi	dung dịch trong metanol	160,00
Các hạt nhỏ chứa olmesartan medoxomil (mg/viên nang)	Thành phần mang dược tính	olmesartan medoxomil	40,00
	Tá dược	Celphere™	240,00
	Tá dược dính	hydroxypropyl methylxenluloza	20,00
	Dung môi	dung dịch trong metanol	300,00

Các ví dụ so sánh 1 đến 4: Bào chế các viên nén chỉ trên một vật liệu nền

Các viên nén chỉ trên một vật liệu nền (không chứa tá dược gây rã thuốc, hoặc có chứa tinh bột, tinh bột tiền gelatin, hoặc magie nhôm silicat (Veegum™) làm tá dược gây rã thuốc) được bào chế theo các thành phần và các lượng nêu ở Bảng 4. Các lượng nêu ở Bảng 4 chỉ các lượng tương ứng với 1 viên nén. Các viên nén chỉ trên một vật liệu nền được tạo ra bằng cách trộn hỗn hợp hạt chứa rosuvastatin và hỗn hợp hạt chứa olmesartan medoxomil được bào chế theo cùng các thao tác như của Bước 1 và Bước 2 của Ví dụ 1, tương ứng, trong thời gian 5 phút nhờ một túi trộn làm bằng polyvinyl hoặc một máy trộn, rồi dập hỗn hợp thu được trên máy dập viên nén (EKO, Korsch) để thu được các viên nén; sau đó bao màng mỏng các viên nén tạo thành bằng Opadry™ trong máy bao viên kiểu nổi quay (LDCS, VECTOR).

Bảng 4:

	Các thành phần		Ví dụ so sánh			
			1	2	3	4
Các hạt chứa rosuvastatin (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	rosuvastatin canxi	20,80	20,80	20,80	20,80
	Tá dược	lactoza monohydrat	136,20	126,20	126,20	126,20
	Tá dược	Prosolv™	42,60	42,60	42,60	42,60
	Tá dược	canxi dihydrophosphat dihydrat	21,80	21,80	21,80	21,80
	Tá dược gây rã thuốc	tinh bột		10,00		

	Tá dược gây rã thuốc	tinh bột tiền gelatin			10,00	
	Tá dược gây rã thuốc	Veegum TM				10,00
	Tá dược trơn	axit silixic khan tỷ trọng thấp	4,30	4,30	4,30	4,30
	Tá dược trơn	magie stearat	4,30	4,30	4,30	4,30
Các hạt chứa olmesartan medoxomil (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	olmesartan medoxomil	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược dính	hydroxypropyl xenluloza	10,00	10,00	10,00	10,00
	Tá dược	lactosa monohydrat	326,40	246,40	246,40	246,40
	Tá dược	xenluloza vi tinh thể	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược gây rã thuốc	tinh bột		80,00		
	Tá dược gây rã thuốc	tinh bột tiền gelatin			80,00	
	Tá dược gây rã thuốc	Veegum TM				80,00
	Tá dược trơn	magie stearat	3,60	3,60	3,60	3,60
Tá dược bao		Opadry TM	20,00	20,00	20,00	20,00

Ví dụ so sánh 5: Bào chế các viên nén chỉ trên một vật liệu nền

Các viên nén chỉ trên một vật liệu nền được bào chế theo các thành phần và các lượng nêu trong Bảng 5. Các lượng nêu ở Bảng 5 chỉ các lượng tương ứng với 1 viên nén. Các viên nén chỉ trên một vật liệu nền được tạo ra bằng cách trộn hỗn hợp hạt chứa rosuvastatin và hỗn hợp hạt chứa olmesartan medoxomil đã được tạo ra theo cùng các thao tác như nêu ở Bước 1 và Bước 2 của Ví dụ 1, tương ứng, trong thời gian 5 phút, rồi nén hỗn hợp thu được bằng máy dập viên (EKO, Korsch) để thu được các viên nén và sau đó bao màng mỏng các viên nén tạo thành bằng OpadryTM trong máy bao viên kiểu nổi quay (LDCS, VECTOR).

Bảng 5:

	Các thành phần		Ví dụ so sánh 5
Các hạt chứa rosuvastatin (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	rosuvastatin canxi	20,80
	Tá dược	lactosa monohydrat	123,40
	Tá dược	Prosolv TM	42,60
	Tá dược	canxi dihydrophosphat dihydrat	21,80

	Tá dược gây rã thuốc	crospovidon	10,70
	Tá dược trơn	croscarmellose natri	6,40
	Tá dược trơn	axit silixic khan tỷ trọng thấp	4,30
	Tá dược trơn	magie stearat	4,30
Các hạt chứa olmesartan medoxomil (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	olmesartan medoxomil	40,00
	Tá dược dính	hydroxypropyl xenluloza	10,00
	Tá dược	lactose monohydrat	246,40
	Tá dược	xenluloza vi tinh thể	40,00
	Tá dược gây rã thuốc	hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thể	80,00
	Tá dược trơn	magie stearat	3,60
Tá dược bao		Opadry™	20,00

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm hoà tan so sánh rosuvastatin

Đối với các thuốc bào chế được tạo ra như nêu ở các Ví dụ 1 đến 3 và các Ví dụ so sánh 1 đến 5, các thử nghiệm hoà tan so sánh rosuvastatin được tiến hành ở các điều kiện như sau, khi sử dụng dụng cụ thí nghiệm pha loãng (Vankel VK7025 Vankel8000, USA). Viên nén Crestor™ chứa 20 mg rosuvastatin được sử dụng làm dược phẩm bào chế tham chiếu.

Các điều kiện tiến hành thử nghiệm hoà tan:

Môi trường hoà tan: đệm có độ pH 6,8 (900ml)

Nhiệt độ: 37±0,5°C

Phương pháp thử: “Thử nghiệm hoà tan 2 (Phương pháp cánh khuấy)” nêu trong cuốn Korean Pharmacopeia

(Trong trường hợp viên nang, quả nặng để nhấn chìm viên nang được sử dụng)

Tốc độ quay của cánh khuấy: 50 vòng/phút

Các điều kiện để tiến hành phân tích bằng HPLC

- Đầu dò: phổ quang kế UV (bước sóng: 249 nm)

- Cột: Waters Acquityuplcbeh C18 (2,1 × 50mm, 1,7µm)

- Nhiệt độ của cột: 40°C

- Pha động: axetonitril/đệm (tỷ lệ 4/66, thể tích/thể tích)

- Tốc độ dòng: 0,3ml/phút

- Thời gian lưu: 2,5 đến 3 phút

Các kết quả thử nghiệm được trình bày ở Bảng 6 dưới đây.

Bảng 6:

Thời gian (phút)	0	5	10	15	30	45	60	90	120
Viên nén Crestor™ 20mg	0,00	69,83	91,60	94,56	96,73	98,22	99,34	100,37	100,62
Ví dụ 1	0,00	82,35	99,45	100,42	100,53	101,06	101,39	100,73	101,50
Ví dụ 2	0,00	81,35	98,45	99,42	99,53	100,06	100,39	99,73	100,50
Ví dụ 3	0,00	75,00	90,00	96,44	96,55	97,05	97,38	96,74	97,48
Ví dụ so sánh 1	0,00	50,00	77,00	88,00	98,00	98,00	98,00	98,50	99,00
Ví dụ so sánh 2	0,00	50,00	75,00	86,00	96,00	96,00	96,00	96,50	97,00
Ví dụ so sánh 3	0,00	45,00	76,00	87,00	98,00	99,00	99,00	99,00	99,50
Ví dụ so sánh 4	0,00	40,00	80,00	90,00	99,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Ví dụ so sánh 5	0,00	86,44	99,26	99,91	99,94	99,94	100,62	100,70	100,44

Như được trình bày ở Bảng 6, trong trường hợp viên nén nêu ở Ví dụ so sánh 1 không chứa tá dược gây rã thuốc và các viên nén nêu ở các Ví dụ so sánh 2 đến 4 có chứa tinh bột, tinh bột tiền gelatin, hoặc magie nhôm silicat (Veegum™) làm tá dược gây rã thuốc, thì các tỷ lệ hoà tan của rosuvastatin canxi trong thời gian 30 phút ban đầu thấp đáng kể so với dược phẩm bào chế tham chiếu. Trái lại, các dược phẩm bào chế theo sáng chế có các số liệu tỷ lệ hoà tan rất gần với dược phẩm tham chiếu này. Nhận thấy không có sự khác nhau đáng kể về các tỷ lệ hoà tan của rosuvastatin canxi giữa viên nén chỉ trên một vật liệu nền (Ví dụ so sánh 5) và các dược phẩm bào chế nêu ở các Ví dụ 1 đến 3.

Ví dụ 4:

Các viên nén hai lớp chứa hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thể làm tá dược gây rã thuốc trong lớp chứa olmesartan medoxomil được bào chế bằng cùng các thao tác như nêu ở Ví dụ 1 (trừ quy trình bao màng mỏng không được thực hiện), dựa theo các thành phần và các lượng nêu ở Bảng 7. Các lượng nêu ở Bảng 7 chỉ các lượng tương ứng với 1 viên nén.

Bảng 7:

	Các thành phần		Ví dụ			
			4-1	4-2	4-3	4-4
Lớp chứa rosuvastatin (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	rosuvastatin canxi	20,80	20,80	20,80	20,80
	Tá dược	lactosa monohydrat	123,40	123,40	123,40	123,40
	Tá dược	Prosolv TM	42,60	42,60	42,60	42,60
	Tá dược	canxi dihydrophosphat đihydrat	21,80	21,80	21,80	21,80
	Tá dược gây rã thuốc	crospovidon	10,70	10,70	10,70	10,70
	Tá dược gây rã thuốc	croscarmelloza natri	6,40	6,40	6,40	6,40
	Tá dược trộn	axit silixic khan tỷ trọng thấp	4,30	4,30	4,30	4,30
	Tá dược trộn	magie stearat	4,30	4,30	4,30	4,30
Lớp chứa olmesartan medoxomil (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	olmesartan medoxomil	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược dính	hydroxypropyl xenluloza	10,00	10,00	10,00	10,00
	Tá dược	lactosa monohydrat	305,77	294,77	74,27	53,27
	Tá dược	xenluloza vi tinh thể	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược gây rã thuốc	hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế	21,00 (5,0%)	31,50 (7,5%)	252,00 (60,0%)	273,00 (65,0%)
	Tá dược trộn	magie stearat	3,60	3,60	3,60	3,60

Ví dụ 5:

Các viên nén hai lớp chứa carboxymetylxenluloza canxi làm tá dược gây rã thuốc trong lớp chứa olmesartan medoxomil được bào chế bằng cùng các thao tác như nêu ở Ví dụ 1 (trừ quy trình bao màng mỏng không được thực hiện), dựa theo các thành phần và các lượng nêu ở Bảng 8. Các lượng nêu ở Bảng 8 chỉ các lượng tương ứng với 1 viên nén.

Bảng 8:

	Các thành phần		Ví dụ			
			5-1	5-2	5-3	5-4
Lớp chứa rosuvastatin (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	rosuvastatin canxi	20,80	20,80	20,80	20,80
	Tá dược	lactoza monohydrat	123,40	123,40	123,40	123,40
	Tá dược	Prosolv TM	42,60	42,60	42,60	42,60
	Tá dược	canxi dihydrophosphat đihydrat	21,80	21,80	21,80	21,80
	Tá dược gây rã thuốc	crospovidon	10,70	10,70	10,70	10,70
	Tá dược gây rã thuốc	croscarmelloza natri	6,40	6,40	6,40	6,40
	Tá dược trộn	axit silixic khan tỷ trọng thấp	4,30	4,30	4,30	4,30
	Tá dược trộn	magie stearat	4,30	4,30	4,30	4,30
Lớp chứa olmesartan medoxomil (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	olmesartan medoxomil	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược dính	hydroxypropyl xenluloza	10,00	10,00	10,00	10,00
	Tá dược	lactoza monohydrat	315,77	305,77	74,27	53,27
	Tá dược	xenluloza vi tinh thể	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược gây rã thuốc	carboxymetylxenluloza canxi	10,50 (2,5%)	21,00 (5,0%)	252,00 (60,0%)	273,00 (65,0%)
	Tá dược trộn	magie stearat	3,60	3,60	3,60	3,60

Ví dụ 6:

Các viên nén hai lớp chứa croscarmelloza natri làm tá dược gây rã thuốc trong lớp chứa olmesartan medoxomil được bào chế bằng cùng các thao tác như nêu ở Ví dụ 1 (trừ quy trình bao màng mỏng không được thực hiện), dựa theo các thành phần và các lượng nêu ở Bảng 9. Các lượng nêu ở Bảng 9 chỉ các lượng tương ứng với 1 viên nén.

Bảng 9:

	Các thành phần		Ví dụ			
			6-1	6-2	6-3	6-4
Lớp chứa rosuvastatin (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	rosuvastatin canxi	20,80	20,80	20,80	20,80
	Tá dược	lactoza monohydrat	123,40	123,40	123,40	123,40
	Tá dược	Prosolv TM	42,60	42,60	42,60	42,60
	Tá dược	canxi đihydrophosphat đihydrat	21,80	21,80	21,80	21,80
	Tá dược gây rã thuốc	crospovidon	10,70	10,70	10,70	10,70
	Tá dược gây rã thuốc	croscarmeloza natri	6,40	6,40	6,40	6,40
	Tá dược trộn	axit silixic khan tỷ trọng thấp	4,30	4,30	4,30	4,30
	Tá dược trộn	magie stearat	4,30	4,30	4,30	4,30
Lớp chứa olmesartan medoxomil (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	olmesartan medoxomil	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược dính	hydroxypropyl xenluloza	10,00	10,00	10,00	10,00
	Tá dược	lactoza monohydrat	284,27	263,27	200,27	179,27
	Tá dược	xenluloza vi tinh thể	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược gây rã thuốc	croscarmeloza natri	42,00 (10,0%)	63,00 (15,0%)	126,00 (30,0%)	179,27 (35,0%)
	Tá dược trộn	magie stearat	3,60	3,60	3,60	3,60

Ví dụ 7:

Các viên nén hai lớp chứa crospovidon làm tá dược gây rã thuốc trong lớp chứa olmesartan medoxomil được bào chế bằng cùng các thao tác như nêu ở Ví dụ 1 (trừ quy trình bao màng mỏng không được thực hiện), dựa theo các thành phần và các lượng nêu ở Bảng 10. Các lượng nêu ở Bảng 10 chỉ các lượng tương ứng với 1 viên nén.

Bảng 10:

	Các thành phần		Ví dụ			
			7-1	7-2	7-3	7-4
Lớp chứa rosuvastatin (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	rosuvastatin canxi	20,80	20,80	20,80	20,80
	Tá dược	lactoza monohydrat	123,40	123,40	123,40	123,40
	Tá dược	Prosolv TM	42,60	42,60	42,60	42,60
	Tá dược	canxi dihydrophosphat đihydrat	21,80	21,80	21,80	21,80
	Tá dược gây rã thuốc	crospovidon	10,70	10,70	10,70	10,70
	Tá dược gây rã thuốc	croscarmeloza natri	6,40	6,40	6,40	6,40
	Tá dược trộn	axit silixic khan tỷ trọng thấp	4,30	4,30	4,30	4,30
	Tá dược trộn	magie stearat	4,30	4,30	4,30	4,30
Lớp chứa olmesartan medoxomil (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	olmesartan medoxomil	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược dính	hydroxypropyl xenluloza	10,00	10,00	10,00	10,00
	Tá dược	lactoza monohydrat	294,77	284,27	158,27	137,27
	Tá dược	xenluloza vi tinh thể	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược gây rã thuốc	crospovidon	31,50 (7,50%)	42,00 (10,0%)	168,00 (40,0%)	189,00 (45,0%)
	Tá dược trộn	magie stearat	3,60	3,60	3,60	3,60

Ví dụ 8:

Các viên nén hai lớp chứa natri tinh bột glycolat làm tá dược gây rã thuốc trong lớp chứa olmesartan medoxomil được bào chế bằng cùng các thao tác như nêu ở Ví dụ 1 (trừ quy trình bao màng mỏng không được thực hiện), dựa theo các thành phần và các lượng nêu ở Bảng 11. Các lượng nêu ở Bảng 11 chỉ các lượng tương ứng với 1 viên nén.

Bảng 11:

	Các thành phần		Ví dụ			
			8-1	8-2	8-3	8-4
Lớp chứa rosuvastatin (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	rosuvastatin canxi	20,80	20,80	20,80	20,80
	Tá dược	lactosa monohydrat	123,40	123,40	123,40	123,40
	Tá dược	Prosolv TM	42,60	42,60	42,60	42,60
	Tá dược	canxi dihydrophosphat đihydrat	21,80	21,80	21,80	21,80
	Tá dược gây rã thuốc	crospovidon	10,70	10,70	10,70	10,70
	Tá dược gây rã thuốc	croscarmeloza natri	6,40	6,40	6,40	6,40
	Tá dược trộn	axit silixic khan tỷ trọng thấp	4,30	4,30	4,30	4,30
	Tá dược trộn	magie stearat	4,30	4,30	4,30	4,30
Lớp chứa olmesartan medoxomil (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	olmesartan medoxomil	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược dính	hydroxypropyl xenluloza	10,00	10,00	10,00	10,00
	Tá dược	lactosa monohydrat	315,77	305,77	158,27	137,27
	Tá dược	xenluloza vi tinh thể	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược gây rã thuốc	natri tinh bột glycolat	10,50 (2,5%)	21,00 (5,0%)	168,00 (40,0%)	189,00 (45,0%)
	Tá dược trộn	magie stearat	3,60	3,60	3,60	3,60

Ví dụ 9:

Các viên nén hai lớp chứa tinh bột tiền gelatin làm tá dược gây rã thuốc trong lớp chứa olmesartan medoxomil được bào chế bằng cùng các thao tác như nêu ở Ví dụ 1 (trừ quy trình bao màng mỏng không được thực hiện), dựa theo các thành phần và các lượng nêu ở Bảng 12. Các lượng nêu ở Bảng 12 chỉ các lượng tương ứng với 1 viên nén.

Bảng 12:

	Các thành phần		Ví dụ			
			9-1	9-2	9-3	9-4
Lớp chứa rosuvastatin (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	rosuvastatin canxi	20,80	20,80	20,80	20,80
	Tá dược	lactosa monohydrat	123,40	123,40	123,40	123,40
	Tá dược	Prosolv™	42,60	42,60	42,60	42,60
	Tá dược	canxi dihydrophosphat đihydrat	21,80	21,80	21,80	21,80
	Tá dược gây rã thuốc	crospovidon	10,70	10,70	10,70	10,70
	Tá dược gây rã thuốc	croscarmelloza natri	6,40	6,40	6,40	6,40
	Tá dược trộn	axit silixic khan tỷ trọng thấp	4,30	4,30	4,30	4,30
	Tá dược trộn	magie stearat	4,30	4,30	4,30	4,30
Lớp chứa olmesartan medoxomil (mg/viên nén)	Thành phần mang dược tính	olmesartan medoxomil	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược dính	hydroxypropyl xenluloza	10,00	10,00	10,00	10,00
	Tá dược	lactosa monohydrat	315,77	305,77	74,27	53,27
	Tá dược	xenluloza vi tinh thể	40,00	40,00	40,00	40,00
	Tá dược gây rã thuốc	tinh bột tiền gelatin	10,50 (2,5%)	21,00 (5,0%)	252,00 (60,0%)	273,00 (65,0%)
	Tá dược trộn	magie stearat	3,60	3,60	3,60	3,60

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm hoà tan so sánh olmesartan medoxomil

Đối với các dược phẩm bào chế nêu ở các Ví dụ 1 và 4 đến 9, các thử nghiệm hoà tan so sánh olmesartan medoxomil được thực hiện bằng cùng các phương pháp nêu ở Ví dụ thử nghiệm 1, trừ việc sử dụng nước làm môi trường hoà tan. Viên nén Olmetec™ chứa 40 mg olmesartan medoxomil được sử dụng làm dược phẩm bào chế tham chiếu. Thời gian lưu đối với olmesartan là 3 đến 3,5 phút. Các kết quả thử nghiệm được trình bày ở Bảng 13 dưới đây.

Bảng 13:

	Tá dược gây ră thuốc	Hàm lượng (% tr. lượng/tr. lượng)	Tỷ lệ hoà tan (5 phút,%)	Tỷ lệ hoà tan (6 giờ,%)
Viên nén Olmetec TM			21,30	51,13
Ví dụ 1	hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thể	19,05	41,73	80,61
Ví dụ 4-1		5,00	16,39	61,29
Ví dụ 4-2		7,50	38,32	76,98
Ví dụ 4-3		60,00	53,39	81,68
Ví dụ 4-4		65,00	57,58	82,68
Ví dụ 5-1	carboxymetylxenlu loza canxi	2,50	23,68	81,63
Ví dụ 5-2		5,00	38,69	82,16
Ví dụ 5-3		60,00	53,26	82,65
Ví dụ 5-4		65,00	56,38	83,92
Ví dụ 6-1	croscarmeloza natri	10,00	22,26	78,99
Ví dụ 6-2		15,00	37,69	82,95
Ví dụ 6-3		30,00	51,68	83,90
Ví dụ 6-4		35,00	53,69	82,69
Ví dụ 7-1	crospovidon	7,50	21,74	78,19
Ví dụ 7-2		10,00	40,45	80,03
Ví dụ 7-3		40,00	53,96	83,28
Ví dụ 7-4		45,00	58,95	84,58
Ví dụ 8-1	natri tinh bột glycolat	2,50	23,95	76,25
Ví dụ 8-2		5,00	42,26	83,29
Ví dụ 8-3		40,00	54,16	82,92
Ví dụ 8-4		45,00	55,26	83,69
Ví dụ 9-1	tinh bột tiền gelatin	2,50	18,26	73,69
Ví dụ 9-2		5,00	38,25	80,69
Ví dụ 9-3		60,00	52,68	81,69
Ví dụ 9-4		65,00	57,12	84,28

Trong trường hợp tỷ lệ hoà tan của dược phẩm bào chế tham chiếu (tức viên nén OlmetecTM) trong nước trong thời gian xác định (cụ thể: 6 giờ) là dưới 85%, thì hai yêu cầu sau đây cần được thoả mãn để đảm bảo tiêu chuẩn tương đương trong dược khoa nêu trong Luật thực hành dược khả dụng: yêu cầu thứ nhất là tỷ lệ hoà tan của dược phẩm bào chế thử nghiệm trong thời gian 6 giờ phải nằm trong khoảng tỷ lệ hoà tan của dược phẩm tham chiếu (tức viên nén OlmetecTM) $\pm 15\%$ (tức là, 36,13 đến 66,13%); và yêu cầu thứ hai là tỷ lệ hoà tan của dược phẩm bào chế thử nghiệm trong thời gian 5 phút (là thời gian sát gần nhất với thời gian đạt được khoảng 1/2 (tức 25,5%) tỷ lệ hoà tan của dược phẩm bào chế tham chiếu trong thời gian 6 giờ) phải

nằm trong khoảng thời gian hoà tan của dược phẩm bào chế tham chiếu $\pm 15\%$ (tức là 6,30 đến 36,30%).

Như được nêu ở Bảng 13, tỷ lệ hoà tan của tất cả các dược phẩm bào chế (trừ dược phẩm bào chế nêu ở Ví dụ 4-1) trong thời gian 6 giờ đều vượt quá 66,13%. Vì thế, tất cả các dược phẩm bào chế (trừ dược phẩm bào chế nêu ở Ví dụ 4-1) đều không thể được xem là tương đương bào chế với dược phẩm bào chế tham chiếu (tức là viên nén OlmetecTM). Hơn nữa, về các tỷ lệ tỷ lệ hoà tan trong thời gian 5 phút, thì tất cả các dược phẩm bào chế, các trừ dược phẩm bào chế nêu ở các Ví dụ 4-1, 5-1, 6-1, 7-1, 8-1 và 9-1 đều không thể được xem là tương đương bào chế với dược phẩm bào chế tham chiếu (tức viên nén OlmetecTM).

Ví dụ thử nghiệm 2: Nghiên cứu sự tương đương sinh học

Sự tương đương sinh học với các dược phẩm bào chế tham chiếu (cụ thể là viên nén OlmetecTM và viên nén CrestorTM) được xác định bằng việc tiến hành các nghiên cứu được động đối với viên nén nêu ở Ví dụ 4-1 (dược phẩm này được đánh giá là tương đương bào chế với dược phẩm bào chế tham chiếu nhờ thử nghiệm hoà tan so sánh), đối với viên nén nêu ở Ví dụ 1 (dược phẩm này được đánh giá là không tương đương bào chế với dược phẩm bào chế tham chiếu nhờ thử nghiệm hoà tan so sánh), cũng như đối với viên nén nêu ở Ví dụ so sánh 5. Những người đàn ông tình nguyện khoẻ mạnh được chia thành hai nhóm, mỗi nhóm 12 người (tức là $n=12$). Những người tình nguyện thuộc nhóm 1 được cho uống viên nén nêu ở Ví dụ 1; còn những người tình nguyện thuộc nhóm 2 được cho uống đồng thời viên nén CrestorTM chứa 20 mg rosuvastatin và viên nén OlmetecTM chứa 40 mg olmesartan medoxomil. Cũng như vậy, trong các trường hợp là viên nén nêu ở Ví dụ 4-1 và viên nén nêu ở Ví dụ so sánh 5, các cách sử dụng thuốc như vừa nêu cũng được thực hiện song song tương ứng, trừ việc mỗi nhóm chỉ có 6 người 6 (tức là $n=6$). Các mẫu máu nghiên cứu được lấy vào các thời điểm 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 48 và 72 giờ sau khi cho uống thuốc; sau đó, nồng độ của olmesartan và rosuvastatin trong máu được xác định bằng các thiết bị ULPC-MS/MS (hệ thống Waters ACQUITY UPLCTM), tương ứng. Sau khi tiến hành định lượng, tương đương sinh học giữa các dược phẩm bào chế được đánh giá bằng các phân tích thống kê trên cơ sở các giá trị AUC (diện tích dưới đường cong) và các giá trị C_{max} của rosuvastatin và olmesartan, mà các giá trị này xác định

được sau khi một nhóm uống được phẩm bào chế thử nghiệm và đồng thời một nhóm khác uống các được phẩm bào chế tham chiếu, tương ứng. Việc đánh giá sự tương đương sinh học được thực hiện theo hướng dẫn các nghiên cứu tương đương sinh học của Cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc (FDA Hoa Kỳ). Đại thể, các giá trị AUC và các giá trị C_{max} của rosuvastatin và olmesartan được biến đổi logarit, rồi sau đó tính các trung bình nhân. Từ các trung bình nhân này, các khoảng tin cậy 90% đối chiếu tương ứng đối với tỷ lệ trung bình nhân được tính toán. Nếu khoảng tin cậy 90% đối chiếu là 0,8 đến 1,25, thì hai đó được phẩm bào chế được xem là tương đương sinh học.

Các số liệu nồng độ trong máu thu được từ các nghiên cứu được động được trình bày trên các FIG.1 đến 6. Các FIG.1 và 2 biểu diễn các thông số nồng độ trong máu ứng với việc dụng viên nén hai lớp nêu ở Ví dụ 1 (được phẩm bào chế thử nghiệm), và tương ứng, ứng với việc sử dụng song song các được phẩm bào chế tham chiếu (FIG.1: viên nén OlmetecTM và FIG.2: viên nén CrestorTM). Các FIG.3 và 4 thể hiện các thông số nồng độ trong máu ứng với việc sử dụng viên nén chỉ trên một vật liệu nền nêu ở Ví dụ so sánh 5 (được phẩm bào chế thử nghiệm), và tương ứng, việc sử dụng song song được phẩm bào chế tham chiếu (FIG.3: viên nén OlmetecTM và FIG.4: viên nén CrestorTM). Các FIG.5 và 6 thể hiện các thông số nồng độ trong máu ứng với việc sử dụng viên nén hai lớp nêu ở Ví dụ 4-1 (được phẩm bào chế thử nghiệm), và tương ứng, việc sử dụng song song được phẩm bào chế tham chiếu (FIG.5: viên nén OlmetecTM và FIG.6: viên nén CrestorTM).

Các kết quả đánh giá sự đương sinh học nêu trên được trình bày trong các Bảng 14 đến 16. Trong các Bảng 14 đến 16, các tỷ số T/R được tính toán theo cách chia trung bình nhân của khoản đánh giá đối với được phẩm bào chế thử nghiệm cho trung bình nhân của khoản đánh giá đối với được phẩm bào chế tham chiếu [tức là tỷ số T/R = trung bình nhân của khoản đánh giá đối với được phẩm bào chế thử nghiệm / trung bình nhân của khoản đánh giá đối với được phẩm bào chế tham chiếu]. Nếu tỷ số T/R lớn hơn 1 thì có nghĩa là sự hấp thu hoặc nồng độ tối đa trong máu của được phẩm bào chế thử nghiệm cao hơn so với được phẩm bào chế tham chiếu. Trái lại, nếu tỷ số T/R nhỏ hơn 1 thì có nghĩa là sự hấp thu hoặc nồng độ tối đa trong máu của được phẩm bào chế thử nghiệm thấp hơn so với được phẩm bào chế tham chiếu. Tức là, độ chênh

lệch càng cao giữa tỷ số T/R và 1 sẽ dẫn tới xác suất càng cao về sự không tương đương sinh học.

Bảng 14:

Các khoảng tin cậy 90% được đối chiếu (đối với viên nén hai lớp nêu ở Ví dụ 1)

Thông số dược động	Thuốc	Giới hạn dưới	Giới hạn trên	Tỷ số T/R
AUC	Olmesartan medoxomil	0,8716	0,9819	0,925
	Rosuvastatin canxi	0,9007	1,1169	1,002
Cmax	Olmesartan medoxomil	0,8822	1,0284	0,952
	Rosuvastatin canxi	0,9895	1,2252	1,101

Bảng 15:

Các khoảng tin cậy 90% được đối chiếu (đối với viên nén chỉ trên một vật liệu nền nêu ở Ví dụ so sánh 5)

Thông số dược động	Thuốc	Giới hạn dưới	Giới hạn trên	Tỷ số T/R
AUC	Olmesartan medoxomil	0,8687	1,0962	0,975
	Rosuvastatin canxi	0,7216	1,0045	0,851
Cmax	Olmesartan medoxomil	0,883	1,1067	0,988
	Rosuvastatin canxi	0,6382	1,1067	0,840

Bảng 16:

Các khoảng tin cậy 90% được đối chiếu (đối với viên nén hai lớp nêu ở Ví dụ 4-1)

Thông số dược động	Thuốc	Giới hạn dưới	Giới hạn trên	Tỷ số T/R
AUC	Olmesartan medoxomil	0,9137	1,1743	1,035
	Rosuvastatin canxi	0,8924	1,1035	0,992
Cmax	Olmesartan medoxomil	0,7319	1,9654	0,840
	Rosuvastatin canxi	0,8912	1,1617	1,017

Như được trình bày ở các Bảng 14 và 15, đối với viên nén nêu ở Ví dụ so sánh 5, các khoảng tin cậy 90% được đối chiếu của AUC và Cmax của rosuvastatin canxi trệch với khoảng 0,8 đến 1,25, cho thấy các tỷ số T/R rất thấp (cụ thể là 0,851 và 0,840, tương ứng). Mặc dù không có sự khác nhau đáng kể về các tỷ lệ hoà tan của rosuvastatin canxi giữa các viên nén nêu ở Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 5 (xem Ví dụ thử

nghiệm 1), song sự giảm các trị số AUC và Cmax vẫn được cho là do sự chậm hấp thu rosuvastatin gây ra bởi các tương tác thuốc-thuốc *in vivo*. Tuy nhiên, điều được tin chắc là, việc sử dụng viên nén nêu ở Ví dụ 1 có thể đem lại cùng các tác dụng dược lý như việc sử dụng song song các dược phẩm bào chế tham chiếu tương ứng, mà không ảnh hưởng lẫn nhau tới sự hấp thu của hai thuốc.

Và cũng như vậy, như được trình bày ở các Bảng 14 và 16, đối với viên nén nêu ở Ví dụ 4-1, các khoảng tin cậy 90% được đối chiếu đối với Cmax của olmesartan medoxomil (cụ thể là 0,7319 đến 1,9654) trệch với khoảng 0,8 đến 1,25, cho thấy tỷ số T/R rất thấp (cụ thể là 0,840). Mặc dù dược phẩm bào chế nêu ở Ví dụ 4-1 được đánh giá là tương đương bào chế với dược phẩm bào chế tham chiếu (tức là viên nén OlmetecTM), song dược phẩm bào chế nêu ở Ví dụ 4-1 không tương đương sinh học với dược phẩm bào chế tham chiếu. Tuy nhiên, dược phẩm bào chế nêu ở Ví dụ 1, mà dược phẩm này được đánh giá là không tương đương bào chế với dược phẩm bào chế tham chiếu (cụ thể là viên nén OlmetecTM), lại tương đương sinh học với dược phẩm bào chế tham chiếu. Vì thế, có thể thấy rằng, tỷ lệ hoà tan chiếm ưu thế hơn tiêu chuẩn tương đương bào chế (tức là, tỷ lệ hoà tan của dược phẩm bào chế thử nghiệm vượt quá tỷ lệ hoà tan của dược phẩm bào chế tham chiếu (viên nén OlmetecTM) + 15%) là đòi hỏi để đáp ứng được tiêu chuẩn tương đương sinh học. Nghĩa là, để đáp ứng được tiêu chuẩn tương đương sinh học, thì yêu cầu bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil phải chứa $\geq 7,5\%$ tính theo trọng lượng, tốt hơn thì $\geq 10\%$ tính theo trọng lượng hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế; $\geq 5\%$ tính theo trọng lượng carboxymetylxenluloza canxi; $\geq 15\%$ tính theo trọng lượng croscarmeloza natri; $\geq 10\%$ tính theo trọng lượng crospovidon; $\geq 5\%$ tính theo trọng lượng natri tinh bột glycolat; hoặc $\geq 5\%$ tính theo trọng lượng tinh bột tiền gelatin, so với tổng trọng lượng của bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil. Các giới hạn trên của tá dược gây rã thuốc có thể kiểm soát được để nằm trong các khoảng giá trị thích hợp, chẳng hạn như bằng cách xem xét độ cứng của các dược phẩm bào chế thu được. Ví dụ, bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil có thể chứa 7,5 đến 65% tính theo trọng lượng, tốt hơn hơn thì 10 đến 60% tính theo trọng lượng hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế; 5 đến 60% tính theo trọng lượng carboxymetylxenluloza canxi; 15 đến 30% tính theo trọng lượng croscarmeloza natri; 10 đến 40% tính theo trọng lượng

crospovidon; 5 đến 40% tính theo trọng lượng natri tinh bột glycolat; hoặc 5 đến 60% tính theo trọng lượng tinh bột tiền gelatin, so với tổng trọng lượng của bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều đơn bao gồm bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil và bộ phận chứa thuốc chứa rosuvastatin hoặc muối của nó, trong đó các bộ phận chứa thuốc này được bào chế dưới dạng riêng biệt,

trong đó bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil chứa một hoặc nhiều tá dược gây rã thuốc được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, carboxymetylxenluloza canxi, croscarmeloza natri, crospovidon, natri tinh bột glycolat, và tinh bột tiền gelatin, và

trong đó bộ phận chứa thuốc chứa rosuvastatin hoặc muối của nó chứa một hoặc nhiều tá dược gây rã thuốc được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, croscarmeloza natri và carboxymetylxenluloza canxi.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này có dạng viên nén hai lớp, là dạng viên nén về cơ bản bao gồm lõi bên trong và lớp vỏ bao bên ngoài; hoặc là dạng viên nang chứa các hạt nhỏ.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này có dạng viên nén hai lớp về cơ bản bao gồm lớp chứa rosuvastatin hoặc muối của nó và lớp chứa olmesartan medoxomil.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này có dạng viên nén về cơ bản bao gồm lõi bên trong chứa rosuvastatin hoặc muối của nó và lớp vỏ bao bên ngoài chứa olmesartan medoxomil.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này có dạng viên nang được nạp vào nang các hạt nhỏ chứa rosuvastatin hoặc muối của nó và các hạt nhỏ chứa olmesartan medoxomil.

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tá dược gây rã thuốc trong bộ phận chứa thuốc chứa rosuvastatin hoặc muối của nó có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% khối lượng, so với tổng khối lượng của bộ phận chứa thuốc chứa rosuvastatin hoặc muối của nó.

7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil chứa $\geq 7,5\%$ khối lượng hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, $\geq 5\%$ khối lượng carboxymetylxenluloza canxi, $\geq 15\%$ khối lượng croscarmeloza natri, $\geq 10\%$ khối

lượng crospovidon, $\geq 5\%$ khối lượng natri tinh bột glycolat, hoặc $\geq 5\%$ khối lượng tinh bột tiền gelatin, so với tổng khối lượng của bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil.

8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil chứa từ 7,5 đến 65% khối lượng hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, từ 5 đến 60% khối lượng carboxymethylxenluloza canxi, từ 15 đến 30% khối lượng croscarmeloza natri, từ 10 đến 40% khối lượng crospovidon, từ 5 đến 40% khối lượng natri tinh bột glycolat, hoặc từ 5 đến 60% khối lượng tinh bột tiền gelatin, so với tổng khối lượng của bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil.

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil chứa từ 7,5 đến 65% khối lượng hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, so với tổng khối lượng của bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil.

10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil thì chứa từ 10 đến 60% khối lượng hydroxypropyl xenluloza ít nhóm thế, so với tổng khối lượng của bộ phận chứa thuốc chứa olmesartan medoxomil.

FIG.1

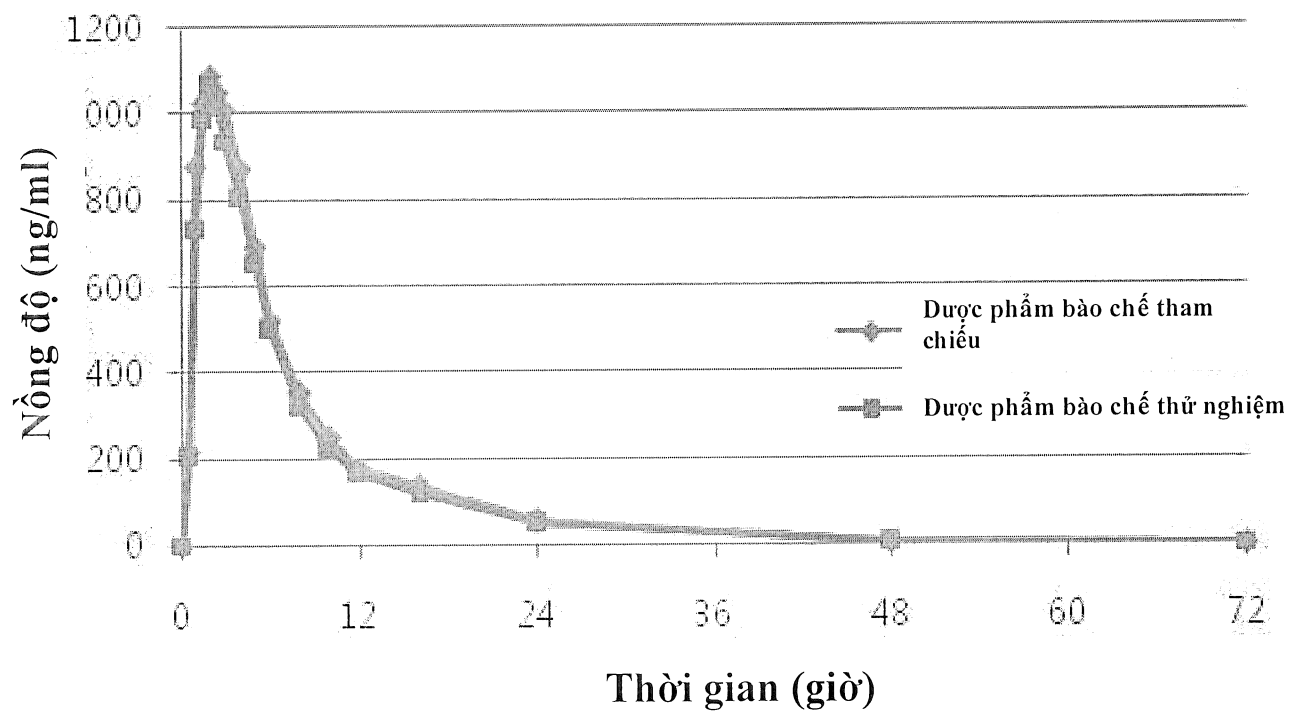
Thông số nồng độ trong máu của olmesartan (n = 12)

FIG.2

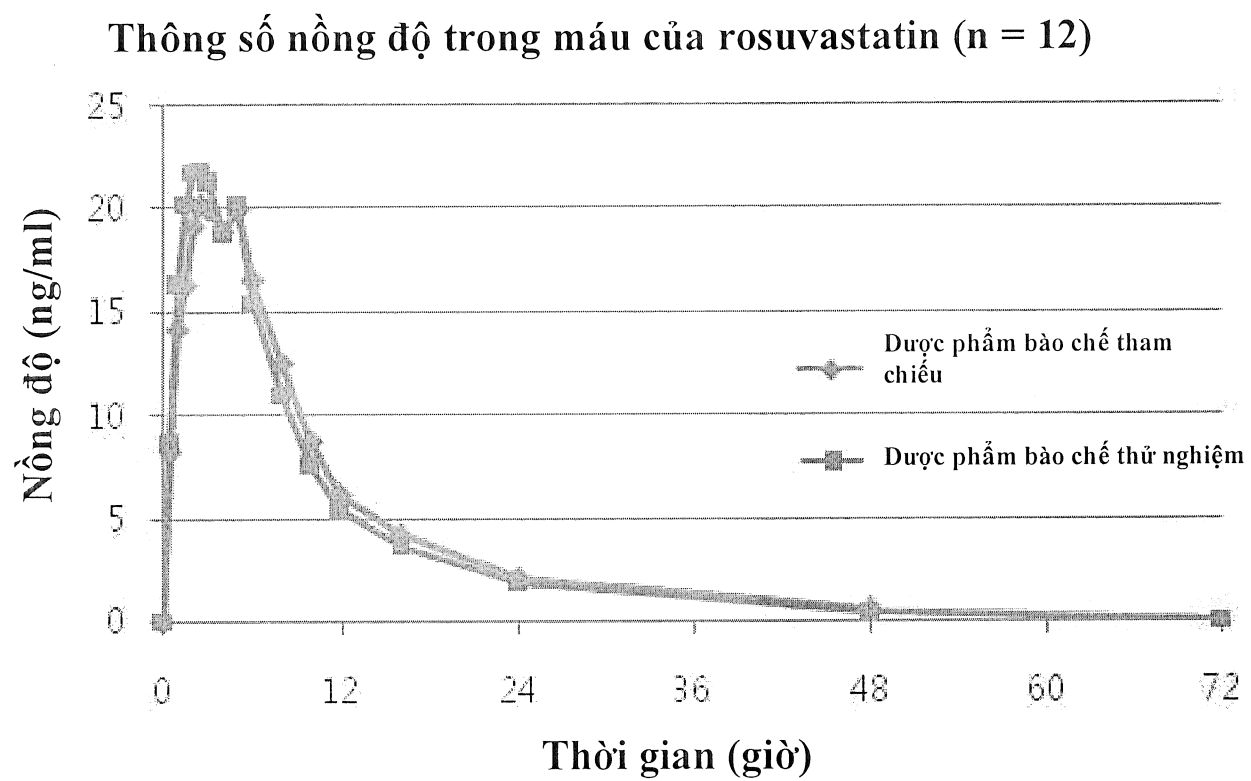


FIG.3

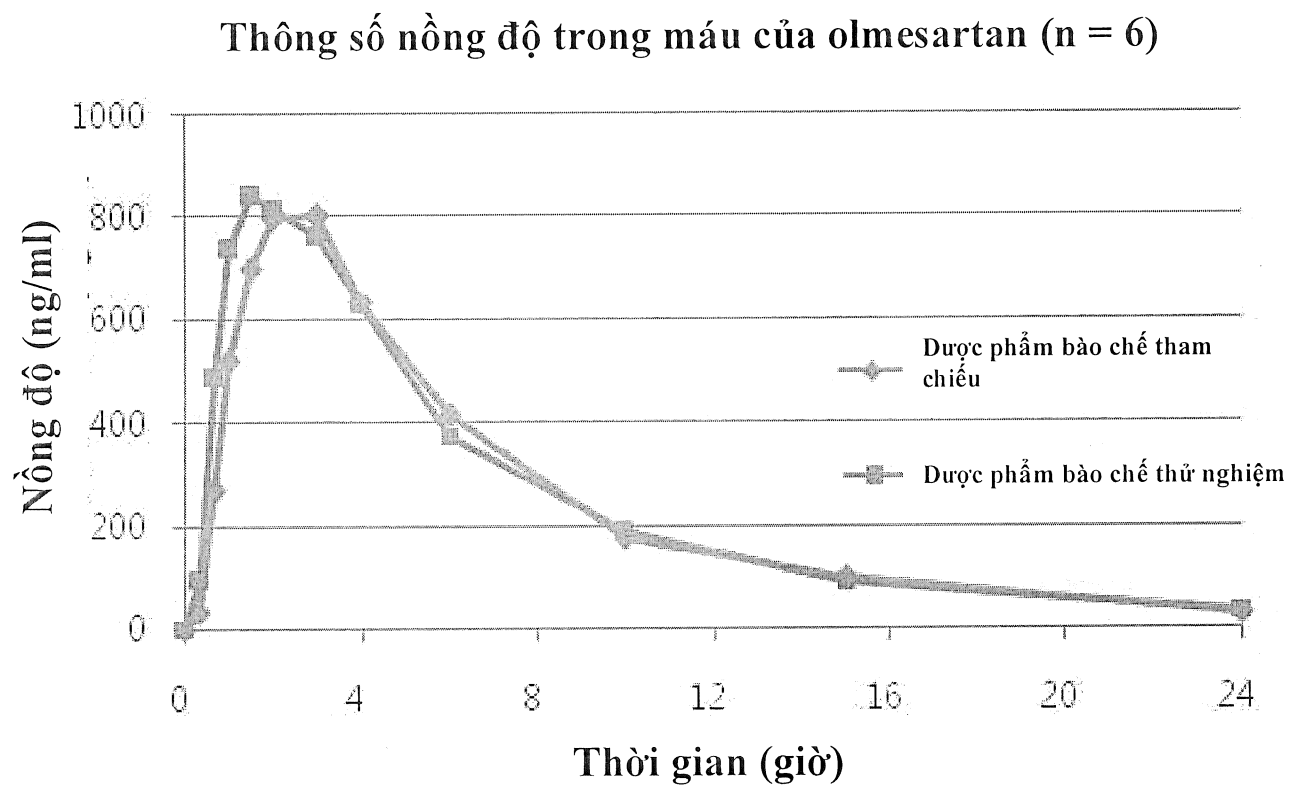


FIG.4

Thông số nồng độ trong máu của rosuvastatin (n = 6)

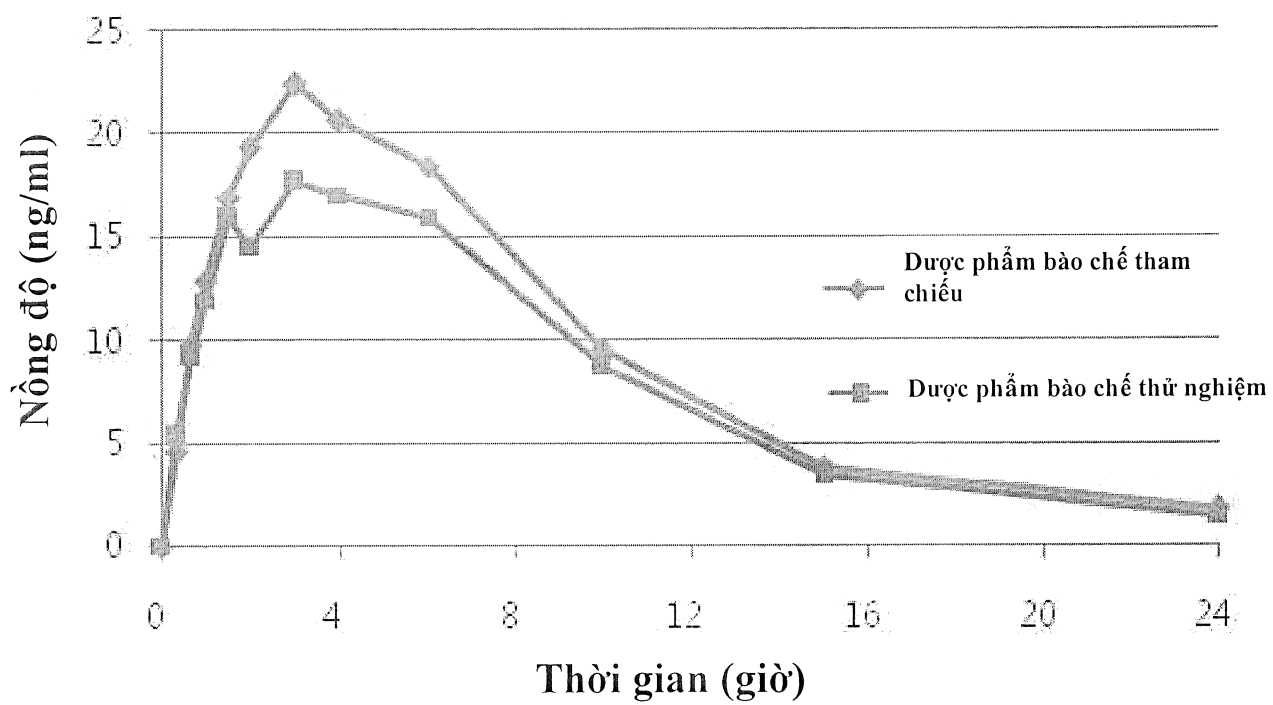


FIG.5

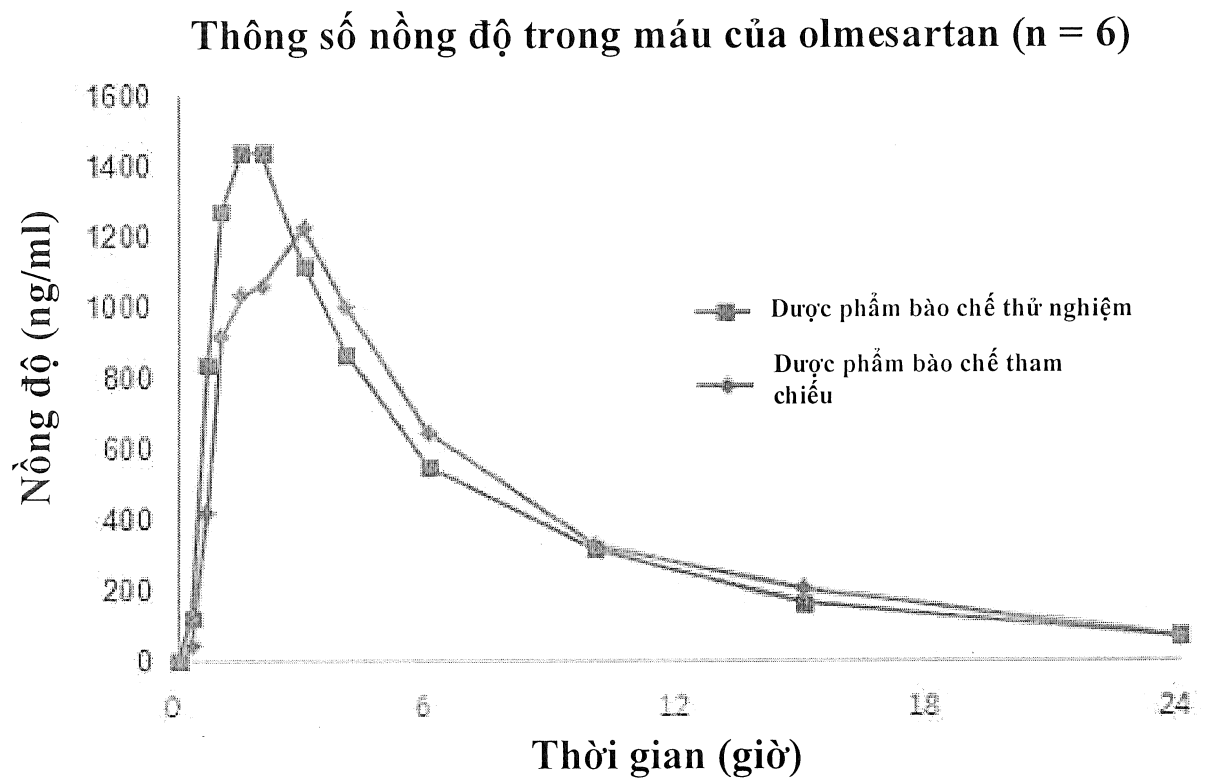


FIG.6

Thông số nồng độ trong máu của rosuvastatin (n = 6)

