



(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



1-0026333

(51)⁷ A61K 35/36; A61P 17/00; A61P 29/00; (13) B
A61P 25/04; A61P 27/00; A61K
31/7012; A61P 19/02

(21) 1-2015-01584 (22) 09/10/2013
(86) PCT/JP2013/077534 09/10/2013 (87) WO 2014/057995 A1 17/04/2014
(30) 2012-225133 10/10/2012 JP; 2013-092006 25/04/2013 JP
(45) 25/11/2020 392 (43) 27/07/2015 328A
(73) NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-2, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0046 Japan
(72) NAKAZAWA, Yoshitaka (JP); SHIBAYAMA, Yoji (JP); NAKAMURA, Ko (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) QUY TRÌNH SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT CHIẾT TỪ DA BỊ VIÊM
CỦA THỎ ĐƯỢC CẤY VIRUT VACXINIA

(57) Sáng chế đề cập đến chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia có chất lượng ổn định, chế phẩm chứa chất chiết, và quy trình sản xuất dược phẩm chứa chất chiết này, v.v.. Việc sử dụng một lượng axit N-axetylneuraminic có trong chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia và chế phẩm chứa chất chiết là chỉ số cho phép đảm bảo chất lượng của từng lô sản xuất chất chiết và chế phẩm theo cách ổn định hơn. Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy với virus vaccinia và chế phẩm chứa chất chiết mà được sản xuất như nêu trên, và theo đó chất lượng của chúng trở nên ổn định hơn, được bảo đảm để duy trì hiệu lực và độ an toàn theo cách thức nghiêm ngặt hơn, và do đó rất hữu ích.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó chất lượng là ổn định hơn bằng cách khẳng định thông qua các thử nghiệm hoặc kiểm nghiệm việc nó chứa lượng định trước của axit N-axetylneuraminic và sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm, v.v. mà trong đó chất chiết này là hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thuốc chỉ được chứng nhận cho phép sản xuất và phân phối sau khi chất lượng của nó được kiểm duyệt. Ở Nhật Bản, điều này được quy định tại Điều 14 của Luật Quản lý Dược phẩm. Do các đặc tính của thuốc, việc quản lý này về cơ bản là cũng giống như ở các nước khác. Lý do của việc kiểm duyệt chất lượng là quan trọng đối với thuốc bởi vì chất lượng đảm bảo tính hiệu quả và độ an toàn của thuốc. Ngược lại, đối với thuốc mà chất lượng không được kiểm duyệt, cả tính hiệu quả và độ an toàn không được kiểm duyệt, do đó, nó không có hiệu quả dùng làm thuốc.

Ở Nhật Bản, chất nguyên liệu được sử dụng để sản xuất thuốc mà có khả năng là hoạt chất của thuốc được gọi là “dược chất”. Giống như thuốc, chất lượng của dược chất cũng cần được kiểm duyệt. Nguyên nhân là chất lượng của thuốc phụ thuộc vào chất lượng của dược chất. Theo đó, theo luật và các quy định của Nhật Bản liên quan đến quản lý dược phẩm, dược chất được quy định dùng làm thuốc mà chỉ được sử dụng để sản xuất thuốc khác và do đó về mặt định nghĩa, dược chất được bao hàm bởi thuốc. Tuy nhiên, trong đơn này, để thuận tiện, thuốc và dược chất đôi khi có thể được đề cập riêng và, trong trường hợp đó, ý nghĩa thuốc sẽ loại trừ dược chất.

Thông thường là, khi thuốc hoặc dược chất được sản xuất bằng phương pháp sản xuất định trước, thuốc có chất lượng định trước được sản xuất. Theo đó, để duy trì chất lượng của thuốc hoặc dược chất, việc quản lý sản xuất cũng rất

quan trọng. Do đó, việc đó đã được quy định trong “Ministerial Ordinance concerning the Standards for Manufacture Control and Quality Control of Drugs and Quasi-Drugs” (Thông tư liên quan đến các Tiêu chuẩn để Quản lý sản xuất và Kiểm soát chất lượng Dược phẩm và Giả dược) ở Nhật Bản. Thông tư này còn được gọi là GMP (từ viết tắt của “Good Manufacturing Practice”) ở Nhật Bản. Trong GMP, “quản lý sản xuất” và “kiểm soát chất lượng” của thuốc, v.v. được quy định. Trong “quản lý sản xuất”, đã thông qua nhận thức rằng chất lượng được duy trì bằng cách kiểm soát nguyên liệu pha chế và các công đoạn sản xuất từ đầu đến cuối của nó. “Kiểm soát chất lượng” chủ yếu được tiến hành thông qua khẳng định bằng các thử nghiệm và kiểm nghiệm thực hiện sau quy trình sản xuất để xem liệu thuốc hoặc dược chất được sản xuất thực sự đáp ứng các tiêu chuẩn chất lượng định trước hay không. Khi kết quả của các thử nghiệm và kiểm nghiệm không thoả mãn các tiêu chuẩn định trước, thì việc vận chuyển, phân phối, sử dụng, v.v. của thuốc và dược chất không được cho phép. Như vậy, chất lượng của thuốc và dược chất được kiểm soát thông qua việc quản lý sản xuất và kiểm soát chất lượng.

Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia (sau đây, đôi khi được gọi là “chất chiết”) là chất chiết chứa hoạt chất không protein được chiết và phân tách từ các mô da bị viêm của thỏ bằng cách cấy virus vaccinia. Mặc dù chất chiết này là chất lỏng ở trạng thái chiết, cũng có thể tạo thành dạng rắn bằng cách sấy.

Như được nêu rõ dưới đây, chế phẩm chứa chất chiết này dưới dạng hoạt chất (sau đây, đôi khi được gọi là “chế phẩm”) rất hữu ích làm thuốc. Do chất chiết này là hoạt chất của chế phẩm này trong trường hợp đó, chất chiết này là dược chất của chế phẩm này. Trong sản phẩm cụ thể là chế phẩm mà được sản xuất và được phân phối bởi chủ đơn, có “chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia” (tên thương mại: NEUROTROPIN [nhãn hiệu đã được đăng ký]; sau đây, được gọi là “chế phẩm NTP”). Trong chế phẩm NTP, có thuốc tiêm (sau đây, được gọi là “thuốc tiêm NTP”) và viên nén (sau đây, được gọi là “viên nén NTP”) và cả hai đều thuộc loại thuốc kê đơn. Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia (sau đây, được gọi là “chất chiết

NTP”) mà là hoạt chất của chế phẩm NTP là dược chất của chế phẩm NTP. Chất chiết NTP được bao hàm bởi chất chiết này trong khi chế phẩm NTP (thuốc tiêm NTP và viên nén NTP) được bao hàm bởi chế phẩm này.

Các chỉ định dùng của thuốc tiêm NTP là “đau lưng dưới, hội chứng đau vùng cổ-cánh tay, đau dây thần kinh triệu chứng, chứng ngứa đi kèm với các bệnh da liễu (eczema, viêm da, mào đay), viêm mũi dị ứng và các di chứng của bệnh thần kinh-thị giác-tủy sống bán cấp (SMON) như bệnh cảm, bệnh dị cảm và chứng đau”. Các chỉ định dùng của viên nén NTP là “đau dây thần kinh sau zona, đau lưng dưới, hội chứng đau vùng cổ-cánh tay, bệnh viêm quanh khớp vai và bệnh viêm xương khớp”. Chế phẩm NTP đã được chủ đơn tạo ra và phát triển để dùng làm thuốc. Chế phẩm NTP đã được đánh giá có ưu điểm tuyệt vời về tính hiệu quả và độ an toàn, được thương mại hoá trong nhiều năm và đã tạo dựng được vị trí của công ty trên thị trường dược phẩm của Nhật Bản. Hiện nay, chế phẩm NTP đang được xuất sang Trung Quốc và thương mại hoá dưới tên thương mại là “神経妥楽平 / NEUROTROPIN”. Các chỉ định dùng của chế phẩm NTP ở Trung Quốc là giống như ở Nhật Bản.

Như vậy, chế phẩm này rất hữu ích dùng làm thuốc và chất chiết này cũng rất hữu ích dùng làm dược chất cho chế phẩm này. Tuy nhiên, như đã nêu, chất chiết này được chiết và phân tách từ các mô da bị viêm của thỏ bằng cách cấy virus vaccinia. Do đó, chất chiết này chứa khá nhiều các chất (các thành phần) và chế phẩm được sản xuất nhờ sử dụng chất chiết này cũng chứa khá nhiều chất (các thành phần). Theo đó, vấn đề rất quan trọng là làm cách nào để kiểm soát chất lượng của chất chiết và chế phẩm này ở tình trạng ổn định.

Nhiều loại thuốc là các chế phẩm chứa một hoặc nhiều nhất hai đến ba chất (thành phần) làm hoạt chất và, thông thường, các chất đó là các hợp chất tổng hợp hoá học. Do đó, khi lượng (các) hợp chất trong chế phẩm được đo và chứa lượng định trước, chất lượng của chế phẩm này về mặt lượng (các) hoạt chất được bảo đảm. Tuy nhiên, chất chiết này là chất chiết từ mô da bị viêm của thỏ bằng cách cấy virus vaccinia và chứa khá nhiều loại chất. Hiển nhiên là chế phẩm trong đó chất chiết này là hoạt chất cũng chứa khá nhiều loại chất. Do đó,

trong chất chiết và chế phẩm này, một hoặc nhiều loại chất cụ thể không phải là (các) hoạt chất như vậy, do đó không thể tiến hành kiểm soát chất lượng như trong trường hợp thuốc thông thường mà trong đó (các) hoạt chất được xác định là (các) chất cụ thể. Do đó, việc xác định định lượng đối với (các) hoạt chất của chất chiết và chế phẩm được sản xuất bởi chủ đơn hoặc chất chiết NTP và chế phẩm NTP được thực hiện bằng phương pháp mà trong đó hoạt tính sinh học (độ chuẩn) của nó được đo.

Phương pháp này là phương pháp thử nghiệm sinh học trong đó hệ số giảm đau được xác định bằng cách sử dụng động vật bị ức chế SART (ức chế cảm lạnh nhắc lại) là các động vật bị ức chế mạn tính mà thể hiện ngưỡng đau thấp hơn các động vật bình thường (*Folia Pharmacologica Japonica*, quyển 72, số 5, các trang 573 đến 584, 1976). Theo phương pháp này trong tình trạng kỹ thuật, hệ số giảm đau được xác định bằng cách thực hiện thử nghiệm giảm đau theo phương pháp Randall-Selitto bằng cách sử dụng động vật bị ức chế SART (ức chế cảm lạnh nhắc lại). Trong phương pháp này, hiệu quả giảm đau được đo bằng cách sử dụng vật nặng tạo áp lực làm chỉ số, trong đó sự kích thích bằng áp lực được đặt vào đuôi chuột và chuột thể hiện phản ứng thoát ra. Hệ số giảm đau là giá trị trong đó vật nặng tạo áp lực được đo sau khi dùng thuốc được chia cho giá trị trước khi dùng. Trong chất chiết NTP và chế phẩm NTP, trường hợp trong đó hệ số giảm đau thể hiện lớn hơn giá trị định trước xác định bởi chủ đơn được đánh giá là tích cực đối với hiệu quả giảm đau và tỷ lệ của số động vật được đánh giá tích cực được xác định và được sử dụng làm tỷ lệ hiệu quả giảm đau và được sử dụng làm tỷ lệ hiệu quả giảm đau (%). Giá trị này được sử dụng và giá trị ED_{50} được xác định từ kết quả đo chế phẩm chuẩn được pha loãng ở các nồng độ khác nhau. “Đơn vị Neurotropin (NU)” là đơn vị của hoạt tính sinh học (độ chuẩn) sử dụng cho chế phẩm NTP của chủ đơn được xác định bằng hoạt tính của 1 mg của chất chiết này trong đó giá trị ED_{50} là liều lượng 100 mg/kg là 1 đơn vị Neurotropin. Giá trị ED_{50} cho mỗi chế phẩm NTP được đo và so với giá trị của chế phẩm chuẩn theo đó hoạt tính giảm đau (lượng hoạt chất) được xác định theo định lượng. Sau đây trong sáng chế này, cụm từ “đơn vị” được dùng để đo hàm lượng hoạt chất (độ chuẩn) của chất chiết và chế phẩm và về cơ bản

nó nghĩa giống như “Đơn vị Neurotrophin” được sử dụng cho chất chiết NTP và chế phẩm NTP.

Đồng thời, đã quy định là chất chiết và chế phẩm hoặc chất chiết NTP và chế phẩm NTP được sản xuất bởi chủ đơn đã trải qua nhiều thử nghiệm xác định sau đây ngoài sự định lượng hoạt tính giảm đau nêu trên và phải đáp ứng các quy định này. Do đó, đối với chất chiết và chế phẩm được sản xuất bởi chủ đơn, không chỉ hoạt tính sinh học (độ chuẩn) nêu trên được sử dụng để bảo đảm tính tương thích của các lô sản xuất, mà nhiều thử nghiệm nhận biết sau đây cũng được thực hiện và sự đáp ứng các thử nghiệm này là điều kiện cần thiết cho việc sử dụng và vận chuyển của chất chiết và chế phẩm.

- Thử nghiệm nhận biết các axit amin bằng phương pháp sắc ký lỏng
- Thử nghiệm nhận biết các chất hấp thụ tử ngoại bằng phương pháp quang phổ tử ngoại-khả kiến
- Thử nghiệm nhận biết phospho bằng phương pháp phản ứng màu
- Thử nghiệm nhận biết bazơ axit nucleic bằng phương pháp sắc ký lỏng
- Thử nghiệm nhận biết tác dụng ức chế đối với quá trình sản xuất chất giống kalikrein bằng phương pháp thử nghiệm *in vitro*

Tuy nhiên, ngay cả khi các thử nghiệm này được thực hiện, không phải các axit amin, các chất hấp thụ tử ngoại, phospho, các bazơ axit nucleic, v.v. là đối tượng của các thử nghiệm này luôn là hoạt chất chủ yếu của chất chiết và chế phẩm này. Hơn nữa, trong các thử nghiệm này, thử nghiệm nhận dạng các axit amin, các chất hấp thụ tử ngoại, phospho và các bazơ axit nucleic là thử nghiệm định tính mà chỉ đơn thuần khẳng định sự có mặt của các axit amin, v.v. là đối tượng của các thử nghiệm này, mà không kiểm tra được lượng chứa của chúng là bao nhiêu ở trong đó. Tuy nhiên, ngay cả ở các trường hợp này, các thử nghiệm đó vẫn là bắt buộc đối với chủ đơn để nhận được chứng nhận cho phép sản xuất thuốc từ chính phủ như một phương tiện để giảm thiểu các chênh lệch về chất lượng trong các lô sản xuất và để bảo đảm chất lượng đồng đều trong cả chất chiết và chế phẩm trong đó các thành phần có hoạt lực chưa được nhận biết.

Nói chung, có lợi cho các nhà sản xuất chất chiết từ các sinh vật sống như động vật và thực vật hoặc chế phẩm chứa chất chiết này làm hoạt chất nếu và khi các tiêu chuẩn mà chế phẩm phải tuân theo là nhỏ vì tiết kiệm được thời gian, nhân công và chi phí cho sự thử nghiệm và kiểm nghiệm và xác suất mà sản phẩm được sản xuất không đáp ứng tiêu chuẩn là thấp. Tuy nhiên, về mặt bảo đảm chất lượng của chất chiết và chế phẩm nêu trên, mong muốn là tiêu chuẩn như vậy được quy định chặt chẽ hơn. Ở các trường hợp đó, chủ đơn đã bỏ nhiều công sức nghiên cứu tiêu chuẩn thích hợp mới để cho chất chiết và chế phẩm mà được sản xuất bởi chủ đơn phải tuân theo, do đó sáng chế này đã được hoàn thành. Theo đó, lượng axit N-axetylneuraminic có trong chất chiết và chế phẩm được đo và, khi lượng này nằm trong khoảng định trước, thì coi như chất chiết và chế phẩm được sản xuất theo cách thích hợp, hoặc nói cách khác, việc sử dụng và vận chuyển chúng là được phép. Do vậy, các chênh lệch giữa các lô sản xuất của chất chiết và chế phẩm này được giảm hơn nữa và chất lượng của chúng trở nên ổn định hơn. Hơn nữa, kết quả là, hiệu lực và độ an toàn của chất chiết và chế phẩm này được bảo đảm một cách nghiêm ngặt hơn. Nếu và khi có chất chiết hoặc chế phẩm trong đó lượng axit N-axetylneuraminic nằm ngoài khoảng quy định, thì được coi là sản phẩm lẫn tạp chất (sản phẩm dưới tiêu chuẩn)m bằng cách đó có thể kiểm soát chất lượng của chất chiết và chế phẩm theo cách ổn định hơn. Do đó, hiện nay có thể quy định tiêu chuẩn tự quản hoặc tiêu chuẩn chung liên quan đến lượng axit N-axetylneuraminic có trong chất chiết hoặc chế phẩm này. Đồng thời, chủ đơn đã không quy định tiêu chuẩn đối với lượng axit N-axetylneuraminic có trong chất chiết NTP và chế phẩm NTP được sản xuất cho đến nay và không tiến hành đo lượng này và sau khi khẳng định lượng đã đo nằm trong khoảng định trước, chất chiết NTP và chế phẩm NTP tương ứng được sử dụng, vận chuyển, v.v..

Về các tài liệu mà bộc lộ chất chiết hoặc chế phẩm như vậy, có các tài liệu sáng chế 1 đến 3. Các tài liệu này bộc lộ hàm lượng của các axit amin và các bazơ axit nucleic trong chất chiết hoặc chế phẩm này. Hơn nữa, đối với chất chiết hoặc chế phẩm như vậy, tài liệu sáng chế 4 bộc lộ hàm lượng silic. Tuy nhiên, trong các tài liệu sáng chế 1 đến 4, không hề bộc lộ chất cụ thể là axit

N-axetylneuraminic được chứa trong chất chiết hoặc chế phẩm với lượng là bao nhiêu. Hơn nữa, hiển nhiên là, các tài liệu đó không bộc lộ hoặc không đề xuất coi lượng axit N-axetylneuraminic trong chất chiết hoặc chế phẩm là chỉ số để kiểm soát chất lượng của chất chiết hoặc chế phẩm theo cách ổn định hơn.

Các tài liệu của giải pháp kỹ thuật đã biết

Các tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn sáng chế Trung Quốc số CN 1205233A

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn quốc tế số WO 2004/060381

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn sáng chế Trung Quốc số CN 1613305A

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 07/097336

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Như nêu trên, không có đơn chất nào được xác định là hoạt chất trong chất chiết và chế phẩm. Do đó, chất lượng của chất chiết và chế phẩm được bảo đảm bằng thử nghiệm độ chuẩn theo thử nghiệm sinh học xác định hệ số giảm đau bằng cách sử dụng chuột ức chế SART, nhiều thử nghiệm nhận biết, v.v.. Ngay cả bằng cách như vậy, vẫn không tránh được việc các thành phần khác có trong chất chiết và chế phẩm thay đổi theo cách chấp nhận được cho mỗi lô sản xuất. Tuy nhiên, do chế phẩm này được dùng làm thuốc để điều trị các bệnh, nên mong muốn rằng chất lượng của chúng càng ổn định càng tốt. Điều rất quan trọng là chất lượng của chất chiết và chế phẩm được bảo đảm ổn định hơn vì điều này làm cho hiệu lực và độ an toàn của chất chiết và chế phẩm ổn định hơn.

Cách thức giải quyết vấn đề

Sáng chế là nhằm bảo đảm cho chất lượng của chất chiết và chế phẩm bằng cách sử dụng lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết và chế phẩm này làm chỉ số. Do đó, dựa trên điều này, sáng chế đề xuất chất chiết, chế phẩm, v.v. mà được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách khẳng định axit N-axetylneuraminic được chứa ở lượng theo quy định.

Hiệu quả của sáng chế

Chất chiết và chế phẩm theo sáng chế là các sản phẩm chứa các lượng định trước của axit N-axetylneuraminic. Do đó, có thể coi chất chiết và chế phẩm theo sáng chế được sản xuất theo cách thích hợp. Sáng chế góp phần vào việc bảo đảm chất lượng của chất chiết và chế phẩm này theo cách ổn định và hiệu lực và độ an toàn của chất chiết và chế phẩm trở nên ổn định hơn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Axit N-axetylneuraminic là một loại axit sialic. Axit sialic là tên gọi chung cho các dẫn xuất axyl của axit neuraminic. Mặc dù có nhiều loại axit sialic trong tự nhiên, axit N-axetylneuraminic là loại phổ biến nhất trong số đó và sau đó là axit N-glycolylneuraminic. Axit sialic được phân bố rộng rãi trong các thể sống ở dạng hợp phần của glycoprotein, glycolipit, glycopeptit, v.v. và cụ thể là nó có mặt ở bề mặt màng tế bào của động vật hoặc vi khuẩn và đóng vai trò quan trọng đối với các chức năng sinh học như tham gia vào cơ chế nhận biết đặc hiệu của tế bào. Axit sialic cũng được coi là thành phần quan trọng theo quan điểm y học và dược học như là chất tham gia vào ung thư, viêm sung, miễn dịch, nhiễm virus, phân bào, thụ thể hormon, v.v.. Các nghiên cứu khác nhau đã được tiến hành đối với các thành phần sinh học chứa axit sialic, và đối với axit sialic và các dẫn xuất của nó.

Về axit sialic và cụ thể là axit N-axetylneuraminic, chủ đơn đã bất ngờ phát hiện ra rằng chất này có hiệu quả giảm đau và cụ thể là có tác dụng đối với các bệnh đau không viêm như bệnh đau thần kinh và, trên cơ sở phát hiện này, chủ đơn đã được cấp các bằng sáng chế (patent Nhật Bản số 4005115 và patent Trung Quốc số CN 101600438B). Do đặc tính của chế phẩm NTP được sản xuất và được phân phối bởi chủ đơn cũng có hiệu quả điều trị đối với bệnh đau thần kinh, v.v., axit N-axetylneuraminic là chất (thành phần) thích hợp để làm chỉ số cho việc kiểm soát chặt chẽ chất lượng của chất chiết và chế phẩm theo cách ổn định hơn.

Tiếp theo, phương pháp sản xuất chất chiết và chế phẩm sẽ được mô tả.

Chất chiết có thể được pha chế bằng cách thu gom các mô da bị viêm của

thỏ cấy virus vaccinia, nghiền nhỏ và được xử lý bằng cách bổ sung dung môi chiết vào đó, các mảnh mô được lấy ra, thực hiện việc xử lý để loại bỏ protein (loại protein), sản phẩm tạo ra được hấp phụ với chất hấp phụ ở điều kiện axit và tiếp đó hoạt chất được rửa giải ở điều kiện bazơ ra khỏi chất hấp phụ.

Virus vaccinia được sử dụng ở đây có thể là chủng bất kỳ. Ví dụ các chủng bao gồm chủng Lister, chủng Dairen, chủng Ikeda, chủng EM-63 và chủng New York City Board of Health.

Đối với thỏ, loài thỏ bất kỳ có thể được sử dụng miễn là nó thuộc loài *Lagomorpha*. Các ví dụ về thỏ bao gồm *Oryctolagus cuniculus*, thỏ nhà (*Oryctolagus cuniculus* đã thuần dưỡng), thỏ rừng (thỏ rừng Nhật Bản), thỏ chuột và thỏ nhút Mỹ. Trong số chúng, thích hợp là sử dụng thỏ nhà. Ở Nhật Bản, có họ thỏ tên là “Kato” đã được nhân giống từ xưa và thường được dùng làm vật nuôi hoặc động vật thí nghiệm và nó là tên gọi khác của thỏ nhà. Có nhiều giống thỏ nhà và các giống tên là thỏ trắng Nhật Bản và thỏ trắng Niu Di-lân được ưu tiên sử dụng.

Về các bước chiết tách cơ bản cho chất chiết, các bước dưới đây được sử dụng làm ví dụ.

(A) Thu gom các mô da bị viêm của thỏ mà được cấy vào trong da virus vaccinia, và các mô bị viêm được nghiền nhỏ. Đối với dung môi chiết các mô được nghiền nhỏ như nước, nước phenol, nước muối sinh lý hoặc nước glycerin bổ sung phenol được bổ sung vào để tiến hành xử lý chiết tách trong vài ngày. Sau đó, hỗn hợp được lọc hoặc được ly tâm để cho ra chất chiết thô (phần lọc hoặc dịch nổi) mà các mảnh mô được loại bỏ ra khỏi đó.

(B) Chất chiết thô thu được trong bước (A) được điều chỉnh đến độ pH axit, gia nhiệt và tiếp đó được lọc hoặc được ly tâm để tiến hành xử lý loại protein. Sau đó, dung dịch loại protein được điều chỉnh đến độ pH bazơ, gia nhiệt và tiếp đó được lọc hoặc được ly tâm để cho ra phần lọc hoặc dịch nổi loại protein.

(C) Phần lọc hoặc dịch nổi thu được trong bước (B) được điều chỉnh đến độ pH axit và được hấp phụ với chất hấp phụ như than hoạt tính hoặc cao lanh.

(D) Dung môi chiết như nước được bổ sung vào chất hấp phụ thu được trong bước (C), hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH bazơ và thành phần hấp phụ được rửa giải để cho ra chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia (chất chiết theo sáng chế).

Trên đây là các bước cơ bản và mỗi bước sẽ được mô tả cụ thể hơn dưới đây.

Về bước (A):

Các mô da bị viêm của thỏ bằng cách cấy vào trong da virus vaccinia được thu gom. Các mô da được thu gom này được rửa và khử trùng bằng cách sử dụng dung dịch phenol, v.v.. Các mô da bị viêm này được nghiền nhỏ và dung môi chiết với thể tích gấp 1 đến 5 lần được bổ sung vào đó. Ở đây, thuật ngữ “nghiền nhỏ” nghĩa là phân nhỏ thành các mảnh nhỏ bằng cách sử dụng máy nghiền hoặc tương tự. Về dung môi chiết, có thể sử dụng nước cất, nước muối sinh lý, đệm axit yếu đến bazơ yếu, v.v. và chất diệt khuẩn/khử trùng như phenol, chất ổn định như glycerin, các muối như natri clorua, kali clorua hoặc magie clorua, v.v. có thể được bổ sung thích hợp vào đó. Khi đó, cũng có thể là mô tế bào bị phân huỷ bằng cách xử lý như làm đông lạnh/làm nóng chảy, sóng siêu âm, enzym hoà tan màng tế bào hoặc chất hoạt động bề mặt để làm sự chiết tách trở nên dễ dàng hơn. Huyền phù thu được được để yên trong 5 đến 12 ngày. Trong thời gian đó, huyền phù này có thể được đun nóng ở 30 đến 45°C có hoặc không sự khuấy trộn thích hợp. Dịch lỏng thu được được xử lý phân tách thành chất rắn và chất lỏng (được lọc hoặc được ly tâm, v.v.) để loại bỏ các mảnh mô theo đó chất chiết thô (phân lọc hoặc dịch nổi) thu được.

Về bước (B)

Chất chiết thô thu được trong (A) được xử lý loại protein. Quá trình loại protein có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết mà thông thường được tiến hành và phương pháp như xử lý đun nóng, xử lý bằng chất biến tính protein (như axit, bazơ, ure, guanidin hoặc dung môi hữu cơ bao gồm axeton), kết tủa đẳng điện hoặc kết tinh muối có thể được sử dụng. Sau đó, phương pháp thông thường để loại bỏ các chất không tan như lọc bằng cách sử dụng giấy lọc

(như xenluloza hoặc nitroxenluloza), bộ lọc thuỷ tinh, bộ lọc Celite hoặc Seitz, siêu lọc hoặc ly tâm được tiến hành để cho ra phần lọc hoặc dịch nổi mà từ đó protein không tan phân tách được loại bỏ.

Về bước (C)

Phần lọc hoặc dịch nổi thu được trong (B) được điều chỉnh đến độ pH axit, tốt hơn là, đến độ pH từ 3,5 đến 5,5 để tiến hành công đoạn xử lý hấp phụ với chất hấp phụ. Các ví dụ về chất hấp phụ được dùng bao gồm than hoạt tính và cao lanh. Chất hấp phụ được bổ sung vào chất chiết, tiếp đó khuấy trộn hoặc chất chiết được cho đi qua cột nạp chất hấp phụ để hoạt chất có thể được hấp phụ với chất hấp phụ. Khi chất hấp phụ được bổ sung vào chất chiết, chất hấp phụ mà nhờ đó hoạt chất được hấp phụ có thể thu được thông qua lọc, ly tâm, v.v. để loại bỏ dung dịch.

Về bước (D)

Để rửa giải (giải hấp) hoạt chất từ chất hấp phụ thu được trong bước (C), dung môi rửa giải được bổ sung vào chất hấp phụ này và được điều chỉnh đến độ pH bazơ, tốt hơn là đến độ pH từ 9 đến 12, quá trình rửa giải được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng có đun nóng thích hợp, hoặc có khuấy trộn, và tiếp đó chất hấp phụ được loại bỏ bằng phương pháp thông thường như lọc hoặc ly tâm. Do đó, về dung môi chiết sử dụng, có thể sử dụng dung môi bazơ như nước, metanol, etanol, isopropanol hoặc tương tự được điều chỉnh đến độ pH bazơ hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp của chúng và tốt hơn là, nước được điều chỉnh đến độ pH từ 9 đến 12 có thể được sử dụng. Lượng dung môi chiết có thể được ấn định một cách thích hợp. Để sử dụng phần rửa giải thu được này dùng làm dược chất, độ pH được điều chỉnh thích hợp đến gần như trung hoà hoặc tương tự, nhờ đó chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia (chất chiết này) cuối cùng có thể thu được.

Vì chất chiết này là chất lỏng ở giai đoạn được pha chế, cũng có thể là chất chiết này được cô đặc hoặc pha loãng thích hợp để tạo thành nồng độ mong muốn. Khi chế phẩm được sản xuất từ chất chiết này, tốt hơn là sử dụng xử lý tiệt trùng bằng đun nóng. Để tạo thành chế phẩm dạng tiêm, có thể bổ sung natri

clorua hoặc tương tự để pha chế dung dịch đẳng trương với nước muối sinh lý. Cũng có thể là chất chiết ở dạng lỏng này được trải qua công đoạn xử lý thích hợp như cô đặc cho đến sấy, nhờ đó chế phẩm dạng rắn để dùng qua đường miệng như viên nén được sản xuất. Các phương pháp cụ thể cho quá trình sản xuất chế phẩm dạng rắn để dùng qua đường miệng từ chất chiết này được bộc lộ trong bản mô tả của các patent Nhật Bản số 3,818,657 và 4,883,798. Chế phẩm này bao gồm chế phẩm dạng tiêm, chế phẩm dạng rắn để dùng qua đường miệng, v.v. được pha chế như vậy.

Lượng axit N-axetylneuraminic trong chất chiết và chế phẩm này có thể được đo bằng phương pháp định lượng thông thường. Cụ thể hơn, có thể sử dụng, ví dụ, phương pháp đo bằng cách sử dụng khối phổ kế sắc ký lỏng (LC-MS) hoặc khối phổ kế điện di mao dẫn (CE-MS), phương pháp đánh dấu huỳnh quang sử dụng DMB (1,2-diamino-4,5-metylendioxybenzen) và phương pháp enzym. Trong bất kỳ phương pháp nào, axit N-axetylneuraminic trong chất chiết và chế phẩm này có thể được định lượng bằng cách sử dụng đường cong hiệu chuẩn được tạo thành nhờ các mẫu axit N-axetylneuraminic để hiệu chuẩn.

Lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết và chế phẩm được sản xuất bởi chủ đơn được đo bằng các phương pháp nêu trên. Kết quả là, mặc dù có vài phân tán, chất chiết và chế phẩm này chứa 4000ng hoặc lớn hơn axit N-axetylneuraminic mỗi đơn vị. Cụ thể hơn, chất chiết và chế phẩm này chứa 4000 đến 18000ng axit N-axetylneuraminic mỗi đơn vị. Theo đó, khi chất lượng của chất chiết và chế phẩm này được kiểm soát bằng cách sử dụng lượng axit N-axetylneuraminic trong chất chiết và chế phẩm này làm chỉ số, có thể lấy hàm lượng này làm tiêu chuẩn để đánh giá. Đồng thời, khi các sự thay đổi xảy ra trong phương pháp sản xuất chất chiết và chế phẩm này, chỉ đơn khẳng định rằng hàm lượng của axit N-axetylneuraminic cho mỗi đơn vị có thể thấp hơn 4000ng.

Như thể hiện từ phần giải thích nêu trên, cụm từ “mỗi đơn vị” được dùng ở đây có nghĩa là mỗi lượng hoạt chất trong chất chiết và chế phẩm này. Chất chiết (chất chiết NTP) được sản xuất bởi chủ đơn chứa 1,2 đơn vị/mL hoạt chất.

Chế phẩm để tiêm (thuốc tiêm NTP) được sản xuất bằng cách sử dụng chất chiết cũng chứa 1,2 đơn vị/mL hoạt chất. Trong thuốc tiêm NTP, có thuốc tiêm với thể tích là 3mL và 1mL. Theo đó, chế phẩm có dung tích 3mL chứa 3,6 đơn vị hoạt chất và chế phẩm có dung tích 1mL chứa 1,2 đơn vị hoạt chất. Mặt khác, chế phẩm dùng qua đường miệng (viên nén NTP) được sản xuất bởi chủ đơn chứa 4 đơn vị hoạt chất cho mỗi viên nén.

Theo đó, chất chiết này có thể được cô đặc hoặc pha loãng. Hơn nữa, chế phẩm này chứa các đơn vị khác nhau cũng có thể được sản xuất. Trong các trường hợp đó, lượng hoạt chất chứa theo lượng đơn vị (như mỗi mL, mỗi mg, cho mỗi ống thuốc tiêm, cho mỗi viên nén, v.v.) của chất chiết và chế phẩm này cũng có thể thay đổi. Do đó, điều này có nghĩa là hàm lượng của axit N-acetylneuraminic được quy định liên quan đến lượng hoạt chất của chất chiết và chế phẩm này. Đó là bởi vì điều này có liên quan đến tính hiệu quả và độ an toàn của chất chiết hoặc chế phẩm này. Theo đó, chủ đơn quy định lượng axit N-acetylneuraminic trong chất chiết và chế phẩm này theo “mỗi lượng hoạt chất” (“mỗi đơn vị”). Mặt khác, do chủ đơn hiện nay đang sản xuất và phân phối chế phẩm NTP, nên chắc chắn cũng quan trọng là quy định mỗi mL hoặc đối với mỗi ống thuốc tiêm chứa thuốc tiêm cụ thể hoặc quy định cho mỗi viên nén liên quan đến liều lượng, nhờ đó quy định đó cũng đã được chấp nhận.

Đồng thời, trong thuốc tiêm NTP, có thuốc gốc (thuốc generic) hoặc thuốc tương tự (sau đây, được gọi là “các thuốc tiêm của công ty khác”) được sản xuất bởi các công ty khác công ty của chủ đơn (sau đây, được gọi là “các công ty khác”) ở Nhật Bản và ở Trung Quốc. Đối với các thuốc tiêm của công ty khác, chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia (chất chiết này) mà là hoạt chất cũng được xác định theo định lượng bằng cách sử dụng hiệu quả giảm đau của làm chỉ số bằng cách sử dụng chuột ức chế SART. Theo chỉ định dùng, lượng hoạt chất trong các thuốc tiêm của công ty khác chỉ được nêu là “đơn vị” trong nhiều thuốc tiêm của công ty khác ở Nhật Bản là “ROSEMORGEN Inj.” (nhãn hiệu đã được đăng ký), “NABUTOPIN Inj.” (nhãn hiệu đã được đăng ký) và “NOLPORT Inj.” (nhãn hiệu đã được đăng ký), hoặc được nêu là “đơn vị Analgicine” hoặc “đơn vị AGC” trong một thuốc tiêm

của công ty khác ở Trung Quốc là “恩再適/ANALGECINE” (nhãn hiệu đã được đăng ký). Tuy nhiên, giống như thuốc tiêm NTP, trong bất kỳ các chế phẩm này, lượng hoạt chất là 1,2 đơn vị hoặc 1,2 Analgécine (1,2 AGC) đơn vị mỗi mL hoặc 3,6 đơn vị hoặc 3,6 đơn vị Analgécine (3,6 AGC) cho mỗi ống thuốc bào chế 3mL. Tóm lại, cụm từ “đơn vị Neurotropin” dùng bởi chế phẩm NTP và “đơn vị” hoặc “đơn vị Analgécine” được dùng bởi các công ty khác là đơn vị đo giống nhau để quy định lượng hoạt chất, và chúng chỉ khác nhau theo cách thể hiện. Ở các trường hợp đó, “đơn vị” được sử dụng trong đơn này nhằm thể hiện lượng chất chiết là hoạt chất không chỉ cho chế phẩm NTP mà còn cho tất cả các thuốc tiêm của công ty khác. Như vậy, trong đó lượng chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia là hoạt chất được thể hiện bằng cách sử dụng “đơn vị” trong nhiều chế phẩm. Do đó, đối với các chế phẩm này, việc thể hiện theo “đơn vị” là rõ ràng đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Như thể hiện ở trên, “chế phẩm” theo sáng chế là khái niệm bao gồm chế phẩm NTP (thuốc tiêm NTP và viên nén NTP) và các thuốc tiêm của công ty khác. Khi các công ty khác sản xuất và phân phối các viên nén (sau đây, được gọi là “các viên nén của công ty khác”) là thuốc gốc (thuốc generic) hoặc thuốc tương tự đối với viên nén NTP trong tương lai, khái niệm nêu trên cũng bao hàm các viên nén của công ty khác như vậy.

Như thể hiện dưới đây, các ví dụ cụ thể về quá trình sản xuất chất chiết và chế phẩm này và về kết quả đo lượng axit N-axetylneuraminic trong chất chiết và chế phẩm này được thể hiện như trong các ví dụ, mặc dù sáng chế không bị giới hạn ở phần mô tả của các ví dụ đó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 (Sản xuất chất chiết)

Da của thỏ trưởng thành khỏe mạnh được cấy virus vaccinia vào trong da và phần da bị viêm được cắt và thu gom. Phần da thu gom được rửa và khử trùng bằng dung dịch phenol, dung dịch phenol dư bị loại bỏ và phần bã được nghiền nhỏ. Dung dịch phenol được bổ sung vào đó và được trộn với nó và hỗn

hợp được để yên trong 3 đến 7 ngày, và được đun nóng tiếp ở 35 đến 40°C kết hợp khuấy trộn trong 3 đến 4 ngày. Sau đó, dịch chiết thu được bằng phân tách rắn-lỏng được điều chỉnh đến độ pH = 4,5 đến 5,2 với axit clohydric, được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C trong 30 phút và được lọc để loại bỏ protein. Phần lọc được điều chỉnh đến độ pH = 9,0 đến 9,5 với natri hydroxit, được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C trong 15 phút và được phân tách rắn-lỏng.

Dung dịch loại protein tạo thành được điều chỉnh đến độ pH = 4,0 đến 4,3 bằng axit clohydric, than hoạt tính với lượng 2% khối lượng của dung dịch đã loại protein được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trộn trong 2 giờ và được phân tách rắn-lỏng. Nước được bổ sung vào than hoạt tính thu gom, tiếp đó điều chỉnh đến độ pH = 9,5 đến 10 bằng natri hydroxit và hỗn hợp được khuấy trộn ở nhiệt độ 60°C trong 90 đến 100 phút và được ly tâm để cho ra dịch nổi. Nước lại được bổ sung tiếp vào than hoạt tính bị kết tủa trong khi ly tâm, tiếp đó điều chỉnh đến độ pH = 10,5 đến 11 bằng natri hydroxit và hỗn hợp được khuấy trộn ở nhiệt độ 60°C trong thời gian từ 90 đến 100 phút và được ly tâm để cho ra phần nổi lên trên bề mặt. Cả hai phần nổi lên trên bề mặt được kết hợp và trung hoà với axit clohydric để cho ra chất chiết này.

Ví dụ 2 (Phương pháp đo hàm lượng axit N-axetylneuraminic)

Lượng axit N-axetylneuraminic trong chất chiết và chế phẩm này được đo như sau bằng cách sử dụng khối phổ kế sắc ký lỏng cao áp (LC-MS).

Chất chiết (1,2 đơn vị/mL) được sản xuất theo Ví dụ 1 được pha loãng với nước với mức độ 10 lần và được bơm vào LC-MS.

Chế phẩm này (thuốc tiêm NTP) được sản xuất bằng cách sử dụng chất chiết mà được sản xuất theo Ví dụ 1 cũng được pha loãng với nước đến mức gấp 10 lần và được bơm vào LC-MS.

Đối với chế phẩm (viên nén NTP) được sản xuất bằng cách sử dụng chất chiết mà được sản xuất theo Ví dụ 1, ba viên nén được rửa với 3mL metanol/clorofom (1:1) trong 3 lần để loại bỏ lớp phủ màng, sấy khô, tạo huyền phù trong 12mL nước (1 đơn vị/mL). Sau khi ly tâm huyền phù, phần nổi lên

trên bề mặt được pha loãng với nước đến mức gấp 10 lần và được bơm vào LC-MS.

Đối với axit N-axetylneuraminic, dung dịch chuẩn trong dung dịch nước được điều chế và đường cong hiệu chuẩn được tạo ra.

Trong LC-MS, 1100 Series được sản xuất bởi Agilent Technologies, Inc. và API 3000 (được sản xuất bởi Applied Biosystems/MDS Sciex) được sử dụng lần lượt cho phân sắc ký lỏng cao áp (HPLC) và kính quang phổ khối. Các điều kiện phân tích là như sau.

Cột: Inertsil ODS-3 ($\varnothing 2,1 \times 150\text{mm}$)

Nhiệt độ cột: 25°C ; tốc độ dòng: $200\mu\text{L/phút}$

Pha di động: metanol/ axit formic 0,05%

Metanol %/phút: 0/0-0/1-44/8-100/8,1-100/11

Lượng bơm: $5\mu\text{L}$; nhiệt độ cài đặt cho buồng mẫu: 4°C

Sự dò: MRM dò ion dương

Các điều kiện đo cho LC-MS được thể hiện trong Bảng 1. Từng thông số trong Bảng 1 có nghĩa như sau.

- DP: điện áp đặt vào màng chắn
- FP: điện áp đặt vào vành hội tụ
- CE: năng lượng va chạm
- CXP: điện áp đặt vào đầu ra của Q2
- NEB: áp suất khí phun
- CUR: áp suất khí màng ngăn
- IS: điện áp phun ion
- CAD: áp suất khí va chạm
- TEM: nhiệt độ khí tuabin

Bảng 1

Ion được dò (Q1/Q3)	DP	FP	CE	CXP	NEB	CUR	IS	CAD	TEM
310/274	20	100	20	20	12	10	5000	8	450

Ví dụ 3 (Kết quả đo hàm lượng axit N-axetylneuraminic trong chất chiết này)

Kết quả đo hàm lượng axit N-axetylneuraminic trong chất chiết này bằng phương pháp nêu trong ví dụ 2 được thể hiện trong Bảng 2. Hàm lượng của hoạt chất trong chất chiết này là 1,2 đơn vị/mL. Hàm lượng axit N-axetylneuraminic trong chất chiết được thể hiện theo cả đơn vị của chất chiết (“/đơn vị”) và mỗi mL của chất chiết này (“/mL”). Theo đó, các ký hiệu tham chiếu A đến C trong số lô sản phẩm thể hiện sự khác nhau về địa điểm (đơn vị) sản xuất của chủ đơn. Các giá trị đo được được điều chỉnh đến ba chữ số có nghĩa (sau đây, phần nêu ở trên là giống nhau cho tất cả các giá trị được đo).

Bảng 2

Số lô sản phẩm	Hàm lượng của axit N-axetylneuraminic	
	(ng/đơn vị)	(ng/mL)
A01	9920	11900
A02	9670	11600
A03	5980	7180
B01	7490	8990
B02	7360	8830
B03	8420	10100
B04	6830	8200
B05	7690	9230
B06	10100	12100
B07	8420	10100
B08	8830	10600
B09	12000	14400

Số lô sản phẩm	Hàm lượng của axit N-axetylneuraminic	
	(ng/đơn vị)	(ng/mL)
B10	11700	14000
C01	8060	9670
C02	9250	11100
C03	9580	11500
C04	8920	10700
C05	9250	11100
C06	10800	13000
C07	9750	11700
C08	10500	12600
C09	9170	11000
C10	6290	7550
C11	7800	9360
C12	7490	8990
C13	11800	14200
C14	11400	13700
C15	10200	12200
C16	6750	8100
C17	8750	10500
C18	9500	11400
C19	7540	9050
C20	9670	11600
C21	9750	11700
C22	13400	16100
C23	6800	8160
C24	7420	8900
C25	8670	10400
Trung bình	9020	10800

Ví dụ 4 (Kết quả đo 1 về hàm lượng axit N-axetylneuraminic trong chế phẩm)

Kết quả đo hàm lượng axit N-axetylneuraminic trong thuốc tiêm NTP (chứa 1,2 đơn vị mỗi mL) trong chế phẩm này bằng phương pháp nêu trong ví dụ 2 được thể hiện trong Bảng 3. Kết quả được thể hiện theo hàm lượng cho mỗi đơn vị hoạt chất của chế phẩm này (“/đơn vị”), cho mỗi mL của chế phẩm này (“/mL”) và cho mỗi ống thuốc tiêm chứa 3mL (“/ống thuốc tiêm”).

Bảng 3

Dạng chế phẩm này (Số nhận biết)	Hàm lượng của axit N-axetylneuraminic		
	(ng/đơn vị)	(ng/mL)	(ng/ống thuốc tiêm)
Thuốc tiêm NTP (NI01)	7450	8940	26800
Thuốc tiêm NTP (NI02)	8420	10100	30300
Thuốc tiêm NTP (NI03)	6540	7850	23600
Thuốc tiêm NTP (NI04)	9500	11400	34200
Thuốc tiêm NTP (NI05)	9580	11500	34500
Thuốc tiêm NTP (NI06)	10400	12500	37500
Trung bình	8650	10400	31200

Ví dụ 5 (Kết quả đo 2 về hàm lượng axit N-axetylneuraminic trong chế phẩm này)

Kết quả đo hàm lượng axit N-axetylneuraminic trong viên nén NTP (chứa 4 đơn vị cho mỗi viên nén) trong số chế phẩm bằng phương pháp nêu trong ví dụ 2 được thể hiện trong Bảng 4. Kết quả được thể hiện theo hàm lượng cho mỗi đơn vị hoạt chất (“/đơn vị”) và cho mỗi viên nén (“/viên nén”).

Bảng 4

Dạng chế phẩm này (Số nhận biết)	Hàm lượng của axit N-axetylneuraminic	
	(ng/đơn vị)	(ng/viên nén)
Viên nén NTP (NT01)	12600	50400
Viên nén NTP (NT02)	4780	19100
Viên nén NTP (NT03)	10500	42000
Viên nén NTP (NT04)	8700	34800
Viên nén NTP (NT05)	10200	40800
Viên nén NTP (NT06)	9840	39400
Viên nén NTP (NT07)	9650	38600
Viên nén NTP (NT08)	8950	35800
Viên nén NTP (NT09)	9490	38000
Viên nén NTP (NT10)	7740	31000
Viên nén NTP (NT11)	8090	32400
Viên nén NTP (NT12)	9380	37500
Viên nén NTP (NT13)	6990	28000
Trung bình	8990	36000

Ví dụ so sánh 1 (Kết quả đo hàm lượng axit N-axetylneuraminic trong các thuốc tiêm của công ty khác)

Kết quả đo hàm lượng axit N-axetylneuraminic trong các thuốc tiêm của công ty khác theo cùng cách thức như trong chế phẩm NTP được thể hiện trong Bảng 5. Theo đó, việc phân phối “ROSEMORGEN Inj.” hiện đã kết thúc ở giai đoạn nộp đơn này và sản phẩm này không còn bán trên thị trường và kết quả đo dưới đây là kết quả đo đối với thuốc mà được chủ đơn mua trước đó trên thị trường.

Bảng 5

Dạng thuốc tiêm của công ty khác (Số lô sản phẩm)	Hàm lượng của axit N-axetylneuraminic	
	(ng/đơn vị)	(ng/mL)
ROSEMORGEN Inj. (2E27B)	141	169
ROSEMORGEN Inj. (4E57A)	142	170
NOLPORT Inj. (678405)	72.8	87.4
NOLPORT Inj. (709203)	305	366
NABUTOPIN Inj. (BD597E)	54.2	65.0
NABUTOPIN Inj. (KF606E)	170	204
ANALGECINE (20071209)	378	454
ANALGECINE (20080301)	377	452

Từ các kết quả trên, lưu ý là, ngay cả trong cùng một chế phẩm của chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, hàm lượng axit N-axetylneuraminic là rất khác nhau phụ thuộc vào hãng sản xuất (các Bảng 3 đến 5). Hơn nữa lưu ý là, ngay cả trong chế phẩm của cùng một hãng kể cả chủ đơn, hàm lượng axit N-axetylneuraminic đôi khi khác nhau nhiều (các Bảng 3 đến 5). Đối với chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà là dược chất cho chế phẩm của chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, các dược chất đó của các hãng khác không có sẵn, do đó chỉ dược chất được sản xuất bởi chủ đơn (chất chiết NTP) được đo. Lưu ý là, đối với dược chất này, cũng có sự phân tán ở mức độ nhất định về hàm lượng axit N-axetylneuraminic (Bảng 2).

Tuy nhiên, trong chất chiết và chế phẩm được sản xuất bởi chủ đơn, axit N-axetylneuraminic được chứa với lượng không nhỏ hơn 4000ng/đơn vị (các Bảng 2 đến 4). Hơn nữa, trong chất chiết và chế phẩm được sản xuất bởi chủ đơn, axit N-axetylneuraminic được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng/đơn vị. Ngược lại, trong số chế phẩm được sản xuất bởi các hãng khác, không có chế phẩm nào chứa hàm lượng axit N-axetylneuraminic cao như vậy (Bảng 5). Mặc dù vẫn chưa có sự giải thích rõ ràng về nguyên nhân gây ra

sự khác nhau về các hàm lượng của axit N-axetylneuraminic trong chế phẩm được sản xuất bởi từng hãng, nhưng điều này được cho là do sự khác nhau về phương pháp sản xuất chế phẩm ở từng hãng. Dù sao, như đã nêu, axit N-axetylneuraminic có hiệu quả giảm đau hoặc, cụ thể là, có hiệu quả đối với các bệnh đau không viêm như bệnh đau thần kinh qua đó chủ đơn hiểu rằng việc chất (thành phần) này được chứa trong chế phẩm (thuốc tiêm NTP) được sản xuất bởi chủ đơn với lượng nhiều hơn so với các thuốc tiêm của các hãng khác tạo nên sự khác biệt của chế phẩm và là đặc tính có lợi hơn.

Như đã nêu trên đây, sự khác biệt của chất chiết và chế phẩm theo sáng chế là chất chiết và chế phẩm này chứa axit N-axetylneuraminic với lượng không nhỏ hơn 4000ng/đơn vị. Tương tự, đặc tính của chất chiết và chế phẩm này là, khi quá trình đo được thực hiện bằng phương pháp đo hàm lượng axit N-axetylneuraminic trong chất chiết và chế phẩm (thuốc tiêm và viên nén) nêu trong ví dụ 2 (sau đây, được gọi là “phương pháp pha loãng 10 lần”), axit N-axetylneuraminic được chứa với lượng nằm trong khoảng 4000 đến 15000ng/đơn vị trong chất chiết và chế phẩm. Đặc tính khác biệt của chất chiết và chế phẩm theo sáng chế là axit N-axetylneuraminic được chứa với lượng nằm trong khoảng 4000 đến 22500ng/đơn vị khi hàm lượng axit N-axetylneuraminic trong chất chiết và chế phẩm này được đo bằng phương pháp đo sử dụng tỷ lệ pha loãng khác như pha loãng 50 lần hoặc pha loãng 250 lần với nước (sau đây, được gọi là “phương pháp pha loãng khác”) thay vì phương pháp pha loãng 10 lần mà ở đó tỷ lệ pha loãng với nước là 10 lần. Lý do vì sao giới hạn trên nêu trên là cao hơn 1,5 lần so với trường hợp của phương pháp pha loãng 10 lần sẽ được nêu rõ dưới đây.

Hơn nữa, đối với thuốc tiêm chứa 1,2 đơn vị mỗi mL (sau đây, được gọi là “thuốc tiêm”) trong chế phẩm, sự khác biệt của thuốc tiêm là chứa axit N-axetylneuraminic với lượng không nhỏ hơn 4800ng/mL. Tương tự, đặc tính tạo thành của thuốc tiêm này là, khi việc đo được thực hiện bằng phương pháp pha loãng 10 lần, axit N-axetylneuraminic được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 4800 đến 18000ng/mL. Đặc tính tạo thành của thuốc tiêm này là, khi lượng axit N-axetylneuraminic trong thuốc tiêm này được đo bằng phương pháp

pha loãng khác nhau, axit N-axetylneuraminic được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng/mL. Hơn nữa, khi thuốc tiêm này được nạp với thể tích 3mL trong ống thuốc tiêm (sau đây, thuốc tiêm này như vậy được gọi là “thuốc tiêm của ống thuốc 3mL”), đặc tính tạo thành của thuốc tiêm của ống thuốc 3mL là axit N-axetylneuraminic được chứa với lượng không nhỏ hơn 14400ng cho mỗi ống thuốc tiêm. Tương tự, đặc tính tạo thành của thuốc tiêm của ống thuốc 3mL là, khi việc đo được thực hiện bằng phương pháp pha loãng 10 lần, axit N-axetylneuraminic được chứa nằm trong khoảng 14400 đến 54000ng/ống thuốc tiêm. Đặc tính tạo thành của thuốc tiêm của ống thuốc 3mL là, khi lượng axit N-axetylneuraminic trong thuốc tiêm của ống thuốc 3mL được đo bằng phương pháp pha loãng khác nhau, axit N-axetylneuraminic được chứa nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng/ống thuốc tiêm. Lý do vì sao giới hạn trên nêu trên cao hơn 1,5 lần so với trường hợp phương pháp pha loãng 10 lần sẽ được nêu rõ dưới đây.

Hơn nữa, đối với viên nén chứa 4 đơn vị cho mỗi viên nén (sau đây, được gọi là “viên nén”) trong số chế phẩm, đặc tính tạo thành của viên nén này là không nhỏ hơn 16000ng/viên nén của axit N-axetylneuraminic được chứa trong đó. Tương tự, điều tạo thành đặc tính của viên nén này là, khi việc đo được thực hiện bằng phương pháp pha loãng 10 lần, axit N-axetylneuraminic được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 16000 đến 60000ng/viên nén. Điều tạo thành đặc tính của viên nén này là, khi lượng axit N-axetylneuraminic trong viên nén này được đo bằng phương pháp pha loãng khác nhau, axit N-axetylneuraminic được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng/viên nén. Lý do vì sao giới hạn trên nêu trên cao hơn 1,5 lần so với trường hợp phương pháp pha loãng 10 lần cũng sẽ được giải thích rõ dưới đây.

Theo như nêu trên, có thể lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết và chế phẩm được đo để xác định liệu chất chiết và chế phẩm được sản xuất theo cách thích hợp mà nhờ đó chất lượng của chúng được kiểm soát hay không. Do đó, có thể là, khi hàm lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết và chế phẩm này được đo và, nếu nó được xác định là bằng 4000ng/đơn vị hoặc lớn hơn, thì được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp. Hơn nữa,

có thể kết luận là chất chiết và chế phẩm được sản xuất theo cách thích hợp thông qua việc khẳng định là, khi hàm lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết và chế phẩm này được đo bằng phương pháp pha loãng 10 lần hoặc bằng các phương pháp pha loãng khác nhau và được xác định là lần lượt nằm trong khoảng từ 4000 đến 15000ng/đơn vị hoặc từ 4000 đến 22500ng/đơn vị.

Trong trường hợp thuốc tiêm, có thể đánh giá là thuốc tiêm này được sản xuất theo cách thích hợp khi hàm lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong thuốc tiêm này được đo và được phát hiện là 4800ng/mL hoặc lớn hơn. Hơn nữa có thể đánh giá là thuốc tiêm này được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách đo hàm lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong thuốc tiêm này bằng phương pháp pha loãng 10 lần hoặc bằng phương pháp pha loãng khác nhau và xác định là nằm trong khoảng từ 4800 đến 18000ng/đơn vị hoặc từ 4800 đến 27000ng/đơn vị. Tương tự, trong trường hợp thuốc tiêm của ống thuốc 3mL, cũng có thể đánh giá là ống thuốc tiêm 3mL được sản xuất theo cách thích hợp khi hàm lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong đó được đo và được phát hiện là bằng 14400ng/mL hoặc lớn hơn, hoặc khi nó nằm trong khoảng từ 14400 đến 54000ng/đơn vị hoặc nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng/mL trong trường hợp đo bằng phương pháp pha loãng 10 lần hoặc bằng phương pháp pha loãng khác nhau.

Trong trường hợp viên nén theo sáng chế, có thể đánh giá là, khi hàm lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén này được đo và được phát hiện là bằng 16000ng/viên nén hoặc lớn hơn, viên nén này được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp. Hơn nữa, có khả năng là, khi hàm lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén này được đo bằng phương pháp pha loãng 10 lần hoặc bằng phương pháp pha loãng khác và được xác định nằm trong khoảng từ 16000 đến 60000ng/đơn vị hoặc từ 16000 đến 90000ng/viên nén, thì khi đó viên nén được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

Theo đó, thực tế là giá trị tương ứng với giới hạn trên khi hàm lượng nêu trên của axit N-axetylneuraminic được thể hiện nằm trong khoảng từ giới hạn

dưới đến giới hạn trên được đo bằng phương pháp pha loãng khác nhau là cao hơn nhiều (khoảng 1,5 lần) so với kết quả đo (các Bảng 2 đến 4) thu được trong các Ví dụ 3 đến 5 là vì các lý do và căn cứ sau đây.

Do đó, trong các ví dụ nêu trên, hàm lượng axit N-axetylneuraminic được đo thông qua LC-MS, và axit N-axetylneuraminic dễ bị tác động bởi các ion tạp nhiễm (sự khử ion). Về cơ bản, các tác giả sáng chế đo mẫu của chất chiết, v.v. sau khi pha loãng đến mức gấp 10 lần, nhưng khi được pha loãng với mức gấp 50 lần hoặc 250 lần, thì đôi khi ghi nhận các giá trị cao hơn các giá trị đo được trong trường hợp pha loãng 10 lần. Hiện tượng này có khả năng là do, trong trường hợp độ pha loãng cao, sự tác động bởi nồng độ của các ion tạp giảm xuống. Kết quả kiểm nghiệm bởi các tác giả sáng chế khi so sánh các giá trị định lượng ở các độ pha loãng khác nhau trong nhiều mẫu, đã khẳng định là, trong khi pha loãng đến mức gấp 50 lần hoặc 250 lần, giá trị tối đa là lớn gấp khoảng 1,5 lần so với trường hợp pha loãng 10 lần được ghi nhận (Bảng 6). Dựa trên điều đó, giá trị tương ứng với giới hạn trên của hàm lượng axit N-axetylneuraminic được thiết lập như được nêu trên trong sáng chế.

Bảng 6

Số nhận diện hoặc số lô	Hàm lượng của axit N-axetylneuraminic		
	(ng/đơn vị) mẫu pha loãng 10 lần	(ng/đơn vị) mẫu pha loãng 50 lần	(ng/đơn vị) mẫu pha loãng 250 lần
A01	9920	10400	9830
A01	9670	10700	9750
A02	5980	6210	6460
B09	12000	13300	12700
B10	11700	13200	13900
C24	7420	8030	8100
C25	8670	10200	9750
Thuốc tiêm NTP (NI04)	9500	12200	11300
Thuốc tiêm NTP (NI05)	9580	12500	11400
Thuốc tiêm NTP (NI06)	10400	13500	13800
Viên nén NTP (NT03)	10500	14100	12000
Viên nén NTP (NT04)	8700	12300	11200
Viên nén NTP (NT05)	10200	13900	13000
Viên nén NTP (NT06)	9840	13200	12300
Viên nén NTP (NT07)	9650	12300	11600
Viên nén NTP (NT08)	8950	11400	10700
Viên nén NTP (NT09)	9490	12000	11900
Viên nén NTP (NT10)	7740	9640	10000
Viên nén NTP (NT11)	8090	11300	10400
Viên nén NTP (NT12)	9380	11900	11800
Viên nén NTP (NT13)	6990	8990	8700

Theo như nêu trên, các phương án của sáng chế dưới đây được phát sinh dựa trên phát hiện của sáng chế này mặc dù chúng chỉ đơn thuần nhằm mục đích minh họa và sáng chế không bị giới hạn ở đó. Theo đó, trong mỗi phương án của

sáng chế nêu dưới đây, cụm từ “bằng cách đo lượng axit N-axetylneuraminic” thường được sử dụng với nghĩa là lượng axit N-axetylneuraminic được đo cho mỗi lô sản phẩm của chất chiết hoặc chế phẩm.

(1) Trong chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết.

(2) Trong chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết được định lượng và hàm lượng được xác định là từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết.

(3) Trong chất chiết mà là chất lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chất chiết.

(4) Trong chất chiết mà là chất lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chất chiết.

(5) Trong chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong chế phẩm.

(6) Trong chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus

vacinia, chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 4000ng đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia trong chế phẩm.

(7) Trong chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia, chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia trong chế phẩm.

(8) Trong chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia, chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia mà được vận chuyển khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia trong chế phẩm.

(9) Trong chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia, chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia mà được vận chuyển khi đáp ứng tiêu chuẩn là lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng và hàm lượng được phát hiện là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia trong chế phẩm.

(10) Trong chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia, chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacinia mà được vận chuyển khi đáp ứng tiêu chuẩn là lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng và hàm lượng được phát hiện là nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết

từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong chế phẩm.

(11) Trong chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm dạng tiêm.

(12) Trong chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(13) Trong chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(14) Trong chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(15) Trong chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được vận chuyển sau khi đáp ứng tiêu chuẩn là lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(16) Trong chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được vận chuyển sau khi đáp ứng tiêu chuẩn là lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng là từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(17) Trong chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(18) Trong chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(19) Trong chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(20) Trong chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(21) Trong chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ

được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được vận chuyển sau khi đáp ứng tiêu chuẩn, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(22) Trong chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm loại 3mL này chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được vận chuyển sau khi đáp ứng tiêu chuẩn, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(23) Trong viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén.

(24) Trong viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén.

(25) Trong viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp, bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén.

(26) Trong viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp,

bằng cách đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén.

(27) Trong viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được vận chuyển sau khi đáp ứng tiêu chuẩn là lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén.

(28) Trong viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được vận chuyển sau khi đáp ứng tiêu chuẩn là lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng là nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén.

(29) Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (5) đến (10), trong đó nó là thuốc giảm đau.

(30) Chế phẩm tiêm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (11) đến (22), trong đó chế phẩm này là thuốc giảm đau.

(31) Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ (23) đến (28), trong đó nó là thuốc giảm đau.

(32) Trong chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết.

(33) Trong chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết.

(34) Trong chất chiết mà là chất lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chất chiết là chất lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus

vacxinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chất chiết.

(35) Trong chất chiết là chất lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia, chất chiết là chất lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chất chiết.

(36) Trong chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia, chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy với virus vacxinia trong chế phẩm.

(37) Trong chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia, chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy với virus vacxinia trong chế phẩm.

(38) Trong chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia, chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(39) Trong chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia, chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(40) Trong chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(41) Trong chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(42) Trong viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén.

(43) Trong viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén.

(44) Chế phẩm theo mục (36) hoặc (37), trong đó chế phẩm này là thuốc giảm đau.

(45) Chế phẩm tiêm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (38) đến (41), trong đó chế phẩm này là thuốc giảm đau.

(46) Viên nén theo mục (42) hoặc (43), trong đó nó là thuốc giảm đau.

(47) Trong chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy với virus

vacxinia trong chế phẩm.

(48) Trong chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia, chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy với virus vacxinia trong chế phẩm.

(49) Trong chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia, chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(50) Trong chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia, chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(51) Trong chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia, chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(52) Trong chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia, chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vacxinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(53) Trong viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus

vaccinia, viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng được xác định là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén.

(54) Trong viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén.

(55) Chế phẩm theo mục (47) hoặc (48), trong đó chế phẩm này là thuốc giảm đau.

(56) Chế phẩm tiêm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (49) đến (52), trong đó chế phẩm này là thuốc giảm đau.

(57) Viên nén theo mục (53) hoặc (54), trong đó nó là thuốc giảm đau.

(58) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được đo và, khi hàm lượng là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết, quy trình sản xuất chất chiết được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(59) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được đo và, khi hàm lượng nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết, quy trình sản xuất chất chiết được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(60) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được đo và, khi hàm lượng là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong chế phẩm, quy trình sản xuất chất chiết được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(61) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng axit N-axetylneuraminic

chứa trong chế phẩm mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được đo và, khi hàm lượng nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong chế phẩm, quy trình sản xuất chất chiết được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(62) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được đo và, khi hàm lượng là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm tiêm, quy trình sản xuất chế phẩm tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(63) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được đo và, khi hàm lượng nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm, quy trình sản xuất chế phẩm tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(64) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm loại 3mL mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được đo và, khi hàm lượng là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm, quy trình sản xuất chế phẩm tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(65) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm loại 3mL mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được đo và, khi hàm lượng nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm, quy trình sản xuất chế phẩm tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(66) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được đo và, khi hàm lượng là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén, quy trình sản xuất viên nén được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(67) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được đo và, khi hàm lượng nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén, quy trình sản xuất viên nén được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(68) Phương pháp kiểm soát sự sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó, khi lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết, quy trình sản xuất chất chiết được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(69) Phương pháp kiểm soát sự sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó, khi lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết, quy trình sản xuất chất chiết được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(70) Phương pháp kiểm soát sự sản xuất của chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó, khi lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm, quy trình sản xuất chế phẩm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(71) Phương pháp kiểm soát sự sản xuất của chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó, khi lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm, quy trình sản xuất chế phẩm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(72) Phương pháp kiểm soát sự sản xuất chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó, khi lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm tiêm, quy trình sản xuất chế phẩm tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(73) Phương pháp kiểm soát sự sản xuất chế phẩm tiêm chứa chất chiết

từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó, khi lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm, quy trình sản xuất chế phẩm tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(74) Phương pháp kiểm soát sự sản xuất chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó, khi lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm loại 3mL là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm, quy trình sản xuất chế phẩm tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(75) Phương pháp kiểm soát sự sản xuất chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó, khi lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm loại 3mL nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm, quy trình sản xuất chế phẩm tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(76) Phương pháp kiểm soát sự sản xuất viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó, khi lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén, quy trình sản xuất viên nén được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(77) Phương pháp kiểm soát sự sản xuất viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó, khi lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén, quy trình sản xuất viên nén được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(78) Sử dụng chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic trong quy trình sản xuất chế phẩm chứa chất chiết là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết.

(79) Sử dụng chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic trong quy trình sản xuất chế phẩm chứa chất chiết nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết.

(80) Sử dụng chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic trong quy trình sản xuất chế phẩm chứa chất chiết là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chất chiết.

(81) Sử dụng chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic trong quy trình sản xuất chế phẩm chứa chất chiết nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chất chiết.

(82) Phương pháp vận chuyển chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được đo và, khi hàm lượng được xác định là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp và được đánh giá là có thể được vận chuyển.

(83) Phương pháp vận chuyển chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được đo và, khi hàm lượng được khẳng định là nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp và được đánh giá là có thể được vận chuyển.

(84) Phương pháp vận chuyển chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo và, khi hàm lượng được khẳng định là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm tiêm, chế phẩm tiêm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp và được đánh giá là có thể được vận chuyển.

(85) Phương pháp vận chuyển chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo và, khi hàm lượng được khẳng định nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm, chế phẩm tiêm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp và được đánh giá là có thể được vận chuyển.

(86) Phương pháp vận chuyển chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo và, khi hàm lượng được xác định là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm, chế phẩm tiêm loại 3mL được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp và được đánh giá là có thể được vận chuyển.

(87) Phương pháp vận chuyển chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo và, khi hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm, chế phẩm tiêm loại 3mL được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp và được đánh giá là có thể được vận chuyển.

(88) Phương pháp vận chuyển viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được đo và, khi hàm lượng được xác định là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén, viên nén được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp và được đánh giá là có thể được vận chuyển.

(89) Phương pháp vận chuyển viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được đo và, khi hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén, viên nén được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp và được đánh giá là có thể được vận chuyển.

(90) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được vận chuyển theo phương pháp vận chuyển nêu trong mục (82) hoặc (83).

(91) Chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được vận chuyển theo phương pháp vận chuyển nêu trong mục bất kỳ trong số các mục từ (84) đến (87).

(92) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được vận chuyển theo phương pháp vận chuyển nêu trong mục (88)

hoặc (89).

(93) Trong chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm trong các lô sản xuất được làm giảm bằng cách định lượng lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm cho mỗi lô sản xuất và xác định hàm lượng là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong chế phẩm.

(94) Trong chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm trong các lô sản xuất được làm giảm bằng cách định lượng lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm cho mỗi lô sản xuất và xác định hàm lượng là nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong chế phẩm.

(95) Trong chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm trong các lô sản xuất được làm giảm bằng cách định lượng lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm cho mỗi lô sản xuất và xác định hàm lượng là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(96) Trong chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm, trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm trong các lô sản xuất được làm giảm bằng cách định lượng lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm cho mỗi lô sản xuất và xác định hàm lượng là nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(97) Trong chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm tiêm loại 3mL mà trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm trong các lô sản xuất được làm giảm bằng cách định lượng lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm cho mỗi lô sản xuất và xác định hàm lượng là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(98) Trong chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virut vaccinia, chế phẩm tiêm loại 3mL trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm trong các lô sản xuất được làm giảm bằng cách định lượng lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm cho mỗi lô sản xuất và xác định hàm lượng là nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(99) Trong viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virut vaccinia, viên nén trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của viên nén trong các lô sản xuất được làm giảm bằng cách định lượng lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén cho mỗi lô sản xuất và xác định hàm lượng là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén.

(100) Trong viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virut vaccinia, viên nén trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của viên nén trong các lô sản xuất được làm giảm bằng cách định lượng lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén cho mỗi lô sản xuất và xác định hàm lượng là nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén.

(101) Chế phẩm theo mục (93) hoặc (94), trong đó hiệu quả này là hiệu quả giảm đau.

(102) Chế phẩm theo mục (101), trong đó hiệu quả giảm đau là hiệu quả giảm đau đối với bệnh đau không viêm.

(103) Chế phẩm tiêm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (95) đến (98), trong đó hiệu quả là hiệu quả giảm đau.

(104) Chế phẩm tiêm theo mục (103), trong đó hiệu quả giảm đau là hiệu quả giảm đau cho bệnh đau không viêm.

(105) Viên nén theo mục (99) hoặc (100), trong đó hiệu quả là hiệu quả giảm đau.

(106) Viên nén theo mục (105), trong đó hiệu quả giảm đau là hiệu quả giảm đau cho bệnh đau không viêm.

(107) Phương pháp sản xuất chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của

thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm giữa các lô sản xuất được làm giảm, trong đó người ta đánh giá rằng sự sản xuất chế phẩm được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong chế phẩm.

(108) Phương pháp sản xuất chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm giữa các lô sản xuất được làm giảm, trong đó người ta đánh giá rằng sự sản xuất chế phẩm được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong chế phẩm.

(109) Phương pháp sản xuất chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm giữa các lô sản xuất được làm giảm, trong đó người ta đánh giá rằng sự sản xuất chế phẩm tiêm được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(110) Phương pháp sản xuất chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm giữa các lô sản xuất được làm giảm, trong đó người ta đánh giá rằng sự sản xuất chế phẩm tiêm được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này là nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(111) Phương pháp sản xuất chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả

của chế phẩm tiêm giữa các lô sản xuất được làm giảm, trong đó người ta đánh giá rằng quy trình sản xuất chế phẩm tiêm loại 3mL được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa thuốc tiêm.

(112) Phương pháp sản xuất chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm giữa các lô sản xuất được làm giảm, trong đó người ta đánh giá rằng quy trình sản xuất chế phẩm tiêm loại 3mL được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa thuốc tiêm.

(113) Phương pháp sản xuất viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của viên nén giữa các lô sản xuất được làm giảm, trong đó người ta đánh giá rằng quy trình sản xuất viên nén được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được đo cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén.

(114) Phương pháp sản xuất viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của viên nén giữa các lô sản xuất được làm giảm, trong đó người ta đánh giá rằng quy trình sản xuất viên nén được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được đo cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén.

(115) Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (107) đến (114), trong đó hiệu quả là hiệu quả giảm đau.

(116) Phương pháp sản xuất theo mục (115), trong đó hiệu quả giảm đau là hiệu quả giảm đau cho bệnh đau không viêm.

(117) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được sản xuất bằng phương pháp theo mục (107) hoặc (108).

(118) Chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được sản xuất bằng phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ (109) đến (112).

(119) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được sản xuất bằng phương pháp theo mục (113) hoặc (114).

(120) Chế phẩm, chế phẩm tiêm hoặc viên nén được sản xuất bằng phương pháp sản xuất theo mục (115).

(121) Chế phẩm, chế phẩm tiêm hoặc viên nén được sản xuất bằng phương pháp sản xuất theo mục (116).

(122) Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm được làm giảm, trong đó quy trình sản xuất chế phẩm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-acetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng cho từng lô và hàm lượng này là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong chế phẩm.

(123) Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm được giảm, trong đó quy trình sản xuất chế phẩm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-acetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng cho từng lô và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong chế phẩm.

(124) Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm được làm giảm, trong đó quy trình sản xuất chế phẩm tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-acetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo cho từng lô và hàm lượng này là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(125) Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm được làm giảm, trong đó quy trình sản xuất chế phẩm tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo cho từng lô và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(126) Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm được làm giảm, trong đó quy trình sản xuất chế phẩm tiêm loại 3mL được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo cho từng lô và hàm lượng này là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(127) Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm tiêm được làm giảm, trong đó quy trình sản xuất chế phẩm tiêm loại 3mL được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo cho từng lô và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(128) Phương pháp kiểm nghiệm viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của viên nén được làm giảm, trong đó quy trình sản xuất viên nén được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được đo cho từng lô và hàm lượng này là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén.

(129) Phương pháp kiểm nghiệm viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của viên nén được làm giảm, trong đó quy trình sản xuất viên nén được đánh giá là được

tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén được đo cho từng lô và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén.

(130) Phương pháp kiểm nghiệm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (122) đến (129), trong đó hiệu quả là hiệu quả giảm đau.

(131) Phương pháp kiểm nghiệm theo mục (130), trong đó hiệu quả giảm đau này là hiệu quả giảm đau cho bệnh đau không viêm.

(132) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được kiểm nghiệm bằng phương pháp kiểm nghiệm theo mục (122) hoặc (123).

(133) Chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được kiểm nghiệm bằng phương pháp kiểm nghiệm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (124) đến (127).

(134) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được kiểm nghiệm bằng phương pháp kiểm nghiệm theo mục (128) hoặc (129).

(135) Chế phẩm, chế phẩm tiêm hoặc viên nén được kiểm nghiệm bằng phương pháp kiểm nghiệm theo mục (130).

(136) Chế phẩm, chế phẩm tiêm hoặc viên nén được kiểm nghiệm bằng phương pháp kiểm nghiệm theo mục (131).

(137) Phương pháp vận chuyển chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các thay đổi về hiệu quả của chế phẩm trong các lô sản xuất được làm giảm, trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng được xác định là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

(138) Phương pháp vận chuyển chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các thay đổi về hiệu quả của chế phẩm

trong các lô sản xuất được làm giảm, trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm được định lượng cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chế phẩm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

(139) Phương pháp vận chuyển chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm trong các lô sản xuất được làm giảm, trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác định là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm tiêm, chế phẩm tiêm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

(140) Phương pháp vận chuyển chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm trong các lô sản xuất được làm giảm, trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng được xác định là nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm, chế phẩm tiêm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

(141) Phương pháp vận chuyển chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm loại 3mL trong các lô sản xuất được làm giảm, trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác định là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm, chế phẩm tiêm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

(142) Phương pháp vận chuyển chế phẩm tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của chế phẩm tiêm loại 3mL trong các lô sản xuất được làm giảm, trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm được đo cho mỗi lô

sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác định là nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm, chế phẩm tiêm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

(143) Phương pháp vận chuyển viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của viên nén trong các lô sản xuất được làm giảm, trong đó lượng axit N-acetylneuraminic chứa trong viên nén được đo cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác định là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén, chế phẩm tiêm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

(144) Phương pháp vận chuyển viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia trong đó các sự thay đổi về hiệu quả của viên nén trong các lô sản xuất được làm giảm, trong đó lượng axit N-acetylneuraminic chứa trong viên nén được đo cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác định là nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén, chế phẩm tiêm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

(145) Phương pháp vận chuyển theo mục bất kỳ trong số các mục từ (137) đến (144), trong đó hiệu quả là hiệu quả giảm đau.

(146) Phương pháp vận chuyển theo mục (145), trong đó hiệu quả giảm đau là hiệu quả giảm đau cho bệnh đau không viêm.

(147) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được vận chuyển bằng phương pháp vận chuyển theo mục (137) hoặc (138).

(148) Chế phẩm tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được vận chuyển bằng phương pháp vận chuyển theo mục bất kỳ trong số các mục từ (139) đến (142).

(149) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được vận chuyển bằng phương pháp vận chuyển theo mục (143) hoặc

(144).

(150) Chế phẩm, chế phẩm tiêm hoặc viên nén được vận chuyển bằng phương pháp vận chuyển theo mục (145).

(151) Chế phẩm, chế phẩm tiêm hoặc viên nén được vận chuyển bằng phương pháp vận chuyển theo mục (146).

(152) Trong phương pháp sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, phương pháp sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà khác biệt ở chỗ dung môi chiết được bổ sung vào các mô bị viêm được nghiền nhỏ và được để yên trong 5 đến 12 ngày.

(153) Phương pháp sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia theo mục (152), trong đó tiến hành quá trình làm ấm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 45°C có hoặc không khuấy trộn trong khoảng thời gian ở đó dung môi chiết được bổ sung vào các mô bị viêm được nghiền nhỏ và được để yên trong 5 đến 12 ngày.

(154) Phương pháp sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia theo mục (153), trong đó sau khi dung môi chiết được bổ sung vào các mô bị viêm được nghiền nhỏ và được để yên trong 3 đến 7 ngày, làm ấm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 40°C có khuấy trộn trong 3 đến 4 ngày nữa.

(155) Phương pháp sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia theo mục bất kỳ trong số các mục từ (152) đến (154), trong đó dung môi chiết cần được bổ sung vào các mô bị viêm được nghiền nhỏ là dung dịch phenol.

(156) Phương pháp sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia theo mục (155), trong đó lượng dung dịch phenol là gấp một đến năm lần lượng của các mô bị viêm được nghiền nhỏ.

(157) Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà được sản xuất bằng phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ (152) đến (156).

(158) Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia theo mục (157), trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết.

(159) Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia theo mục (157), trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chất chiết nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết.

(160) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia được sản xuất bằng phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ (152) đến (156).

(161) Chế phẩm theo mục (160), trong đó chế phẩm này là chế phẩm tiêm.

(162) Chế phẩm theo mục (160), trong đó chế phẩm này là chế phẩm tiêm loại 3mL.

(163) Chế phẩm theo mục (160), trong đó chế phẩm này là viên nén.

(164) Chế phẩm theo mục (160), trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm là bằng 4000ng hoặc lớn hơn cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia chứa trong chế phẩm.

(165) Chế phẩm theo mục (160), trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 4000 đến 22500ng cho mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia chứa trong chế phẩm.

(166) Chế phẩm theo mục (161), trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm là bằng 4800ng hoặc lớn hơn cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(167) Chế phẩm theo mục (161), trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng cho mỗi mL của chế phẩm tiêm.

(168) Chế phẩm theo mục (162), trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm là bằng 14400ng hoặc lớn hơn cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(169) Chế phẩm theo mục (162), trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong chế phẩm tiêm nằm trong khoảng từ 14400 đến 81000ng cho mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm tiêm.

(170) Chế phẩm theo mục (163), trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén là bằng 16000ng hoặc lớn hơn cho mỗi viên nén.

(171) Chế phẩm theo mục (163), trong đó lượng axit N-axetylneuraminic chứa trong viên nén nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng cho mỗi viên nén.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Như đã nêu trên đây, sáng chế đề cập đến chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia hoặc chế phẩm chứa chất chiết mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách là đo hàm lượng của axit N-axetylneuraminic để xác định rằng axit này được chứa với lượng định trước. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp kiểm nghiệm, mà bằng cách đó chất chiết và chế phẩm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp thông qua việc khẳng định rằng mỗi lô sản xuất chất chiết chứa lượng định trước của axit N-axetylneuraminic. Do chất chiết và chế phẩm được sản xuất bằng cách sử dụng các mô sinh học, nên có thể bảo đảm chất lượng của từng lô một cách nghiêm ngặt hơn, tức là phương pháp này rất hữu dụng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình sản xuất dược phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, trong đó lượng axit N-axetylneuraminic có trong dược phẩm là:
 - (i) nếu dược phẩm là chế phẩm tiêm, thì lượng axit này $\geq 4800\text{ng}$ trên mỗi ml của chất chiết dạng lỏng có trong dược phẩm, hoặc
 - (ii) nếu dược phẩm là viên nén, thì lượng axit này $\geq 16000\text{ng}$ trên mỗi viên nén của dược phẩm, quy trình này bao gồm bước:
 - bào chế chất chiết từ phần da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia;
 - bào chế dược phẩm chứa chất chiết này và ở dạng chế phẩm tiêm hoặc viên nén; và
 - đo lượng axit N-axetylneuraminic có trong dược phẩm của từng lô sản xuất và xác nhận hàm lượng của nó là như được xác định ở trên.
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó lượng axit N-axetylneuraminic trong chế phẩm tiêm nằm trong khoảng từ 4800 đến 27000ng trên mỗi ml chế phẩm tiêm.
3. Quy trình theo điểm 1, trong đó lượng axit N-axetylneuraminic trong viên nén nằm trong khoảng từ 16000 đến 90000ng trên mỗi viên nén.
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm là thuốc giảm đau.
5. Quy trình theo điểm 4, trong đó thuốc giảm đau là thuốc điều trị bệnh đau không viêm.