



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0030777

(51)⁷ A61K 35/36; G01N 33/15; A61P 37/08; (13) B
A61K 9/20; A61P 29/00

(21) 1-2015-04239

(22) 30/04/2014

(86) PCT/JP2014/061959 30/04/2014

(87) WO2014/178394 A1 06/11/2014

(30) 2013-095565 30/04/2013 JP

(45) 25/01/2022 406

(43) 25/02/2016 335A

(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) CHẤT CHIẾT TỪ DA BỊ VIÊM CỦA THỎ ĐƯỢC CẤY VIRUT VAXINIA (VACCINIA VIRUS), PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT CHẤT CHIẾT NÀY, CHẾ PHẨM CHỨA CHẤT CHIẾT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP TẠO RA, PHƯƠNG PHÁP ĐỂ KIỂM SOÁT VIỆC SẢN XUẤT, PHƯƠNG PHÁP KIỂM NGHIỆM CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia mà ở đó chất lượng của chất chiết được giữ ổn định hơn. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất chất chiết này, chế phẩm chứa chất chiết này làm hoạt chất và phương pháp tạo ra, phương pháp để kiểm soát việc sản xuất, phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm này. Khi lượng tyrosin được sulfat hóa được chứa trong chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia và cũng được chứa trong chế phẩm chứa chất chiết nêu trên làm hoạt chất được sử dụng làm chỉ số, chất lượng của chất chiết và chế phẩm giữa các lô sản xuất có thể được đảm bảo ổn định hơn. Trong chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia và chế phẩm chứa chất chiết này làm hoạt chất mà ở đó chất lượng của nó được giữ ổn định hơn bởi phương pháp này, sự hiệu quả và an toàn của nó được đảm bảo nghiêm ngặt hơn từ đó thu được lợi ích cao.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virut vaxinia (vaccinia virus), trong đó chất lượng được giữ ổn định hơn bởi sự xác nhận thông qua các thử nghiệm hoặc kiểm nghiệm việc chất chiết này chứa lượng định trước của tyrosin được sulfat hóa. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất chất chiết này, chế phẩm chứa chất chiết này làm hoạt chất và phương pháp tạo ra, phương pháp để kiểm soát việc sản xuất, phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dược phẩm (thuốc) chỉ được phê duyệt cho phép sản xuất và phân phối sau khi chất lượng của nó được đảm bảo. 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 của thuốc là quan trọng bởi vì chất lượng đảm bảo tính hiệu quả và an toàn của thuốc. Ngược lại, đối với thuốc không được kiểm duyệt chất lượng, cả tính hiệu quả và an toàn không được đảm bảo, do đó, nó không được dùng làm thuốc.

Ở Nhật Bản, chất làm nguyên liệu được sử dụng để sản xuất thuốc mà có khả năng làm hoạt chất của thuốc được gọi là “dược chất”. Giống như thuốc, chất lượng của dược chất cũng cần được kiểm duyệt. Đó là do 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 được sử dụng riêng biệt 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 của thuốc sẽ không bao gồm 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, điều này đã được quy định trong “thông tư liên quan đến các tiêu chuẩn quản lý sản xuất và kiểm soát chất lượng dược phẩm và dược phẩm chức năng (quasi-drug)” ở Nhật Bản. Thông tư này cũng được gọi là GMP (từ viết tắt của “Good Manufacturing Practice” (thực hành sản xuất tốt)) 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 được 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 sự xác nhận bằng các thử nghiệm và kiểm nghiệm thực hiện sau quá trình sản xuất để xem liệu thuốc hoặc dược chất được sản xuất có 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 đã quy định, 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 vaxinia (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 vaxinia. Mặc dù chất chiết này là dạng lỏng (dịch) ở trạng thái được chiết, cũng có thể tạo thành dạng rắn thông qua quá trình 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 dùng làm thuốc. Do chất chiết này là hoạt chất của chế phẩm, trong trường hợp đó, chất chiết này là dược chất của chế phẩm. Trong sản phẩm, cụ thể là chế phẩm mà được sản xuất và được phân phối bởi người nộp đơn, có “chế phẩm chứa chất chiết từ da bị

viêm của thỏ được cấy virus vaxinia” (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 vaxinia (sau đây, được gọi là “chất chiết NTP”) mà là hoạt chất của chế phẩm NTP làm được chất của chế phẩm NTP. Chất chiết NTP được bao hàm bởi chất chiết theo sáng chế trong khi chế phẩm NTP (thuốc tiêm NTP và viên nén NTP) được bao hàm bởi chế phẩm theo sáng chế.

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, mề 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 người nộp 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 sử dụng 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 được 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 vaxinia. 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 là 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 hợp chất trong chế phẩm được đo và chứa lượng định trước, chất lượng của chế phẩm này về mặt lượng hoạt chất được bảo đảm. Tuy nhiên, chất chiết này là chất chiết từ mô da bị viêm của thỏ bằng cách cấy virus vaxinia 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 người nộp 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) mà là các động vật bị ức chế mạn tính mà thể hiện ngưỡng đau thấp hơn các động vật bình thường. 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 người nộp 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 ED₅₀ 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 người nộp đơn được xác định bằng hoạt tính của 1 mg của chất chiết này trong đó giá trị ED_{50} là liều lượng 100mg/kg là 1 đơn vị Neurotropin. Giá trị ED_{50} cho mỗi chế phẩm NTP được đo và so sánh 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 đơn này, cụm từ “đơn vị” được dùng để đo lượng hoạt chất (độ chuẩn) của chất chiết và chế phẩm theo sáng chế và về cơ bản nó có cùng ý nghĩa với “đơn vị Neurotropin” được sử dụng cho chất chiết NTP và chế phẩm NTP.

Đồng thời, đã quy định là chất chiết và chế phẩm theo sáng chế hoặc chất chiết NTP và chế phẩm NTP được sản xuất bởi người nộp đơn được đưa vào nhiều thử nghiệm nhận biết sau đây ngoài việc 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 người nộp 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 đối với việc sử dụng và vận chuyển của chất chiết và chế phẩm này.

- 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 trong ống nghiệm

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 theo sáng chế. Hơn nữa, trong các thử nghiệm này, thử nghiệm nhận

biết đối với các axit amin, các chất hấp thụ tử ngoại, phospho và các bazơ axit nucleic là thử nghiệm định tính mà chỉ đơn thuần xác nhận sự có mặt của các axit amin, v.v. là đối tượng của các thử nghiệm này, mà không kiểm tra được lượng của chúng là bao nhiêu mà được chứa trong đó. Tuy nhiên ngay cả trong các trường hợp này, các thử nghiệm đó vẫn là bắt buộc đối với người nộp đơn để nhận được phê duyệt cho phép sản xuất thuốc bởi chính phủ là phương tiện để giảm thiểu các chênh lệch về chất lượng trong các lô sản xuất và để bảo đảm chất lượng đồng đều của cả chất chiết và chế phẩm này trong đó các hoạt chất không được nhận biết.

Nói chung, điều này là có lợi cho người 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 số các tiêu chuẩn mà chế phẩm phải đáp ứng là nhỏ do thời gian, công sức và chi phí cho thử nghiệm và kiểm nghiệm được tiết kiệm 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. Trong các trường hợp này, người nộp đơn đã bỏ nhiều công sức nghiên cứu tiêu chuẩn thích hợp mới mà chất chiết và chế phẩm được sản xuất bởi người nộp đơn phải đáp ứng, theo đó sáng chế đã được tạo ra. Theo đó, lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết và chế phẩm này được đo và, khi lượng này nằm trong khoảng định trước, coi như chất chiết và chế phẩm như vậy được sản xuất theo cách thích hợp, nói cách khác, việc sử dụng và vận chuyển chúng là được cho phép. Kết quả là, 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, tính hiệu quả và an toàn của chất chiết và chế phẩm này được bảo đảm chặt chẽ hơn. Nếu và khi có chất chiết hoặc chế phẩm trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa nằm ngoài khoảng quy định, nó được coi là sản phẩm lẫn tạp chất (sản phẩm dưới tiêu chuẩn) nhờ đó có thể kiểm soát chất lượng của chất chiết và chế phẩm này theo cách ổn định hơn. Do đó, hiện nay có thể quy định tiêu chuẩn riêng hoặc tiêu chuẩn chung liên quan đến lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết hoặc chế phẩm này. Đồng thời, người nộp đơn không quy định tiêu chuẩn

đối với lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết NTP và chế phẩm NTP được sản xuất cho tới giờ và không tiến hành việc đo lượng tyrosin này và việc sau khi xác nhận lượng đo được nằm trong khoảng định trước, chất chiết NTP và chế phẩm NTP tương ứng được sử dụng, vận chuyển, v.v..

Các tài liệu sáng chế từ 1 đến 3 bộc lộ chất chiết hoặc chế phẩm theo sáng chế. Các tài liệu này bộc lộ lượng các axit amin và các bazơ axit nucleic trong chất chiết hoặc chế phẩm theo sáng chế. Hơn nữa, đối với chất chiết hoặc chế phẩm theo sáng chế, có sự bộc lộ lượng silic trong tài liệu sáng chế 4. Tuy nhiên, trong các tài liệu sáng chế từ 1 đến 4, không hề bộc lộ lượng chất cụ thể là tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết hoặc chế phẩm này là bao nhiêu. Hơn nữa, hiển nhiên là, trong các tài liệu đó, không hề có bộc lộ hoặc gợi ý nào chấp nhận lượng tyrosin được sulfat hóa trong chất chiết hoặc chế phẩm này làm chỉ số để kiểm soát chất lượng của chất chiết hoặc chế phẩm này theo cách ổn định hơn.

Tài liệu trích dẫn

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 kỹ thuật cần được giải quyết

Như nêu trên, không có đơn chất nào được xác định là hoạt chất trong chất chiết và chế phẩm theo sáng chế. Do đó, chất lượng của chất chiết và chế phẩm này được bảo đảm bằng thử nghiệm độ chuẩn theo sự thử phản ứng 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 nhau chứa trong chất chiết và chế phẩm này 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, sự ổn định nhất có thể về chất lượng của chúng là được mong muốn. Điều này rất có ý nghĩa rằng chất lượng của chất chiết và chế phẩm này được bảo đảm ổn định hơn làm cho tính hiệu quả và an toàn của chất chiết và chế phẩm này ổn định hơn.

Cách thức giải quyết vấn đề

Mục đích của sáng chế là bảo đảm chất lượng của chất chiết và chế phẩm theo sáng chế bằng cách sử dụng lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết và chế phẩm này làm chỉ số.

Do đó, sáng chế đề cập đến chất chiết, chế phẩm mà chắc chắn được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách xác nhận lượng chứa theo quy định của tyrosin được sulfat hóa. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất chất chiết này và chế phẩm chứa chất chiết này làm hoạt chất và phương pháp tạo ra, phương pháp để kiểm soát việc sản xuất, phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm này.

Hiệu quả của sáng chế

Chất chiết và chế phẩm theo sáng chế là loại chứa các lượng định trước của tyrosin được sulfat hóa. Do đó, có thể coi chất chiết và chế phẩm này được sản xuất theo cách thích hợp. Sáng chế góp phần vào việc bảo đảm chất lượng của chất chiết và chế phẩm theo cách ổn định hơn và tính hiệu quả và an toàn của chất chiết và chế phẩm này trở nên ổn định hơn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Protein giữ vai trò quan trọng trong cơ thể sống. Thông tin trình tự đối với các amino axit tạo thành protein được mã hóa trong ADN hệ gen. Sau khi mRNA được tổng hợp sử dụng ADN làm khuôn, protein được tổng hợp bằng cách kết hợp các amino axit dựa trên thông tin của mRNA (sự dịch mã). Mặc dù một vài protein được tổng hợp làm các chức năng này, trường hợp mà trong đó sự hoạt hóa được thể hiện hoặc được kiểm soát bằng cách bổ sung đường hoặc phân giải một phần, sự phosphoryl hóa, v.v. sau khi sự dịch mã là dư thừa (sự

biến đổi sau dịch mã). Sự sulfat hóa tyrosin là một trong số các dạng của sự biến đổi sau dịch mã của protein và nhóm sulfo được bổ sung vào gốc tyrosin của protein. Tyrosin sulfat được sulfat hóa được tạo ra trong quá trình chuyển hóa protein được đưa vào sulfat hóa tyrosin và là chất rất ổn định mà không bị phân hủy quá dễ dàng bởi enzym sulfatase của động vật có vú.

Trong khi đó, khi phản ứng viêm hoặc hiện tượng tương tự xảy ra trong cơ thể sống, quan sát hiện tượng (lôi cuốn bạch cầu) trong đó các bạch cầu cuộn trên nội mô mạch quanh các mô của nó. Các bạch cầu gây ra sự tiếp xúc lặp lại với các tế bào nội mô bởi phân tử dính bám như selectin có sẵn trên bề mặt của nó và tìm kiếm yếu tố hướng động như chemokin có trên nội mô mạch. Khi bạch cầu nhận ra chemokin, nó bám chặt vào các tế bào nội mô mạch và ngừng di chuyển. Sau đó bạch cầu phá hủy cục bộ sự kết nối của các tế bào nội mô và, từ các chỗ trống được tạo ra từ đó, nó xâm nhập vào các mô viêm. Sự bám dính của bạch cầu tới các tế bào nội mô mạch thông qua vai trò trung gian của selectin gây ra sự lôi cuốn bạch cầu như trên và rõ ràng rằng sự sulfat hóa tyrosin của tyrosin tham gia vào phản ứng bám dính này. Do đó, được thể hiện rằng sự điều chỉnh sulfat hóa tyrosin gần đầu tận cùng amino của PSGL-1 (phối tử glycoprotein chứa P-selectin 1) mà là thụ thể đối với selectin cần thiết để kết hợp selectin nhờ ái lực cao của nó tới PSGL-1. Hơn nữa, thụ thể chemokin (như CCR5 hoặc CXCR4) mà là thụ thể loại liên kết protein G có sẵn trên bề mặt của bạch cầu cũng được đưa vào biến đổi sau dịch mã nhờ sự sulfat hóa tyrosin. Do chứng viêm và sự sulfat hóa tyrosin liên quan mật thiết với nhau, có thể sử dụng tyrosin sulfat được sulfat hóa được bắt nguồn từ nhiều loại protein được sulfat hóa trong các mô viêm làm chỉ số cho trạng thái viêm của các mô da. Chất chiết này được chiết từ các mô da mà ở đó chứng viêm được gây ra bởi việc tiêm truyền virus varicella cho thỏ do đó cần thiết gây ra phản ứng viêm đủ. Vì vậy, tyrosin sulfat được sulfat hóa là chất thuần túy (thành phần) làm chỉ số để kiểm soát ổn định hơn chất lượng của chất chiết và của chế phẩm theo sáng chế. Do đó, khi đảm bảo rằng chất lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chất chiết hoặc chế phẩm này với lượng định trước hoặc lớn hơn hoặc nằm trong khoảng định trước, điều này được củng cố rằng các thành phần bao gồm

hoạt chất được lấy từ các mô da bị viêm của thỏ được chứa trong chất chiết hoặc trong chế phẩm này là ổn định. Trong khi đó, đã được xác nhận rằng không có tác dụng giảm đau hoặc tác dụng tương tự nào khả dụng trong chất chiết mà được chiết từ da của thỏ có trạng thái bình thường bởi phương pháp giống như phương pháp đối với chất chiết theo sáng chế.

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

Chất chiết này có thể được pha chế bằng cách thu gom các mô da bị viêm của thỏ cấy virus vaxinia, 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.

Virus vaxinia 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 nhát 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 Dilân được ưu tiên sử dụng.

Đối với các bước chiết tách cơ bản cho chất chiết này, 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 vaxinia, 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 glyxerin 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 tạo ra chất chiết thô (chất lọc

hoặc dịch nổi) mà các mảnh mô được loại bỏ ra khỏi đó.

(B) Chất chiết thô thu được trong (A) được điều chỉnh đến độ pH axit, đun nóng và sau 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, đun nóng và sau đó được lọc hoặc được ly tâm để tạo ra chất lọc hoặc dịch nổi loại protein.

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

(D) Dung môi chiết như nước được bổ sung vào chất hấp phụ thu được trong mục (C), hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH bazơ và thành phần hấp phụ được rửa giải để tạo ra chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia (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 mục (A):

Các mô da bị viêm của thỏ bằng cách cấy vào trong da virus vaxinia 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. Đối với 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 magiê 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 việc chiết tách trở nên dễ dàng hơn. Hỗn dịch tạo ra được giữ trong 5 đến 12 ngày. Trong thời gian đó, hỗn dịch này có thể được đun nóng ở khoảng từ 30 đến 45°C kèm hoặc không kèm khuấy trộn thích hợp. Dịch lỏng tạo ra 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, từ đó thu được chất chiết thô (chất lọc hoặc dịch nổi).

Về mục (B)

Chất chiết thô thu được trong mục (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, urê, 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 thủy tinh, bộ lọc xelit hoặc Seitz, siêu lọc hoặc ly tâm được tiến hành để tạo ra chất lọc hoặc dịch nổi mà từ đó protein không tan phân tách được loại bỏ.

Về mục (C)

Chất lọc hoặc dịch nổi thu được trong (B) được điều chỉnh đến độ pH axit, tốt hơn là, đến độ pH nằm trong khoảng 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 cacbon 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 mục (D)

Để rửa giải (giải hấp) hoạt chất từ chất hấp phụ thu được trong (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 nằm trong khoảng 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 dung môi 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 nằm trong khoảng 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 để làm được chất, độ pH được điều chỉnh thích hợp đến gần như trung hoà hoặc trạng thái tương tự, nhờ đó chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia (chất chiết theo sáng chế) cuối cùng có thể thu được.

Do chất chiết theo sáng chế 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 có nồng độ mong muốn. Khi chế phẩm được sản xuất từ chất chiết này, tốt hơn là thực hiện xử lý tiệt trùng bằng cách đun nóng. Để tạo thành chế phẩm dạng tiêm, có thể bổ sung natri clorua hoặc hợp chất 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 rồi 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 theo sáng chế 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 tyrosin được sulfat hóa trong chất chiết và chế phẩm theo sáng chế 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) và sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Trong bất kỳ phương pháp nào, tyrosin được sulfat hóa 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 tyrosin được sulfat hóa để hiệu chuẩn.

Lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết và chế phẩm được sản xuất theo sáng chế được đo bằng các phương pháp nêu trên. Do đó, mặc dù có vài phân tán, chất chiết và chế phẩm này chứa lớn hơn hoặc bằng 125 ng tyrosin được sulfat hóa trong mỗi đơn vị. Cụ thể hơn, chất chiết và chế phẩm này chứa từ 125ng đến 425ng tyrosin được sulfat hóa trong mỗi đơn vị. Theo đó, khi chất lượng của chất chiết và chế phẩm này được kiểm soát bằng cách sử

dụng lượng tyrosin được sulfat hóa trong chất chiết và chế phẩm này làm chỉ số, được đánh giá là có thể chấp nhận hàm lượng như vậy làm tiêu chuẩn. Đồng thời, khi các chênh lệch xảy ra trong phương pháp sản xuất chất chiết và chế phẩm theo sáng chế, lượng tyrosin được sulfat hóa trong mỗi đơn vị có thể thấp hơn 125ng.

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

Theo đó, chất chiết theo sáng chế có thể được cô đặc hoặc pha loãng. Hơn nữa, chế phẩm theo sáng chế 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, trong mỗi ống thuốc tiêm, trong mỗi viên nén, v.v.) của chất chiết và chế phẩm này cũng có thể thay đổi. Do đó, về cơ bản rất quan trọng là lượng tyrosin được sulfat hóa được quy định liên quan đến lượng hoạt chất của chất chiết và chế phẩm này. Do điều này có liên quan đến tính hiệu quả và an toàn của chất chiết hoặc chế phẩm này. Theo đó, sáng chế quy định lượng tyrosin được sulfat hóa trong chất chiết và chế phẩm này theo “mỗi lượng hoạt chất” (“mỗi đơn vị”). Mặt khác, do người nộp đơn hiện nay đang sản xuất và phân phối chế phẩm NTP, chắc chắn cũng quan trọng là phải quy định mỗi mL hoặc mỗi ống thuốc tiêm chứa thuốc tiêm cụ thể hoặc quy định 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 (generic drug) 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 người nộp 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 vaxinia (chất chiết theo sáng chế) mà là hoạt chất cũng được xác định theo định lượng bằng cách sử dụng hiệu quả giảm đau của làm chỉ số nhờ sử dụng chuột ức chế SART. Theo chỉ định sử dụng, 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 gọi là “đơn vị Analgécine” 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 các chế phẩm bất kỳ này, lượng hoạt chất là 1,2 đơn vị hoặc 1,2 Analgécine (1,2 AGC) đơn vị trong mỗi mL hoặc 3,6 đơn vị hoặc 3,6 đơn vị Analgécine (3,6 AGC) trong 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 vaxinia 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 hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Như được thể hiện ở trên, “chế phẩm” trong đơn này 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 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 quá trình sản xuất chất chiết và chế phẩm theo sáng chế và kết quả đo lượng tyrosin được sulfat hóa trong chất chiết và chế phẩm này được thể hiện như trong các ví dụ, mặc dù sáng chế này

không bị giới hạn bởi phần mô tả của các ví dụ đó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Sản xuất chất chiết theo sáng chế

Da của thỏ trưởng thành khoẻ mạnh được cấy virus vaxinia 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 giữ trong từ 3 đến 7 ngày, và được đun nóng tiếp ở khoảng từ 35 đến 40°C kết hợp khuấy trộn trong từ 3 đến 4 ngày. Sau đó, dịch chiết thu được bằng cách phân tách rắn-lỏng được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,2 bằng axit clohydric, được đun nóng ở khoảng từ 90 đến 100°C trong 30 phút và được lọc để loại bỏ protein. Chất lọc được điều chỉnh đến pH nằm trong khoảng từ 9,0 đến 9,5 bằng natri hydroxit, được đun nóng ở 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 nằm trong khoảng từ 4,0 đến 4,3 bằng axit clohydric, cacbon hoạt tính với lượng 2% theo khối lượng của dung dịch đã loại protein được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy trộn trong 2 giờ và được phân tách rắn-lỏng. Nước được bổ sung vào cacbon hoạt tính được thu gom, tiếp đó điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 9,5 đến 10 bằng natri hydroxit và hỗn hợp được khuấy trộn ở 60°C trong khoảng từ 90 đến 100 phút và được ly tâm để tạo ra dịch nổi. Nước lại được bổ sung tiếp vào cacbon hoạt tính bị kết tủa trong khi ly tâm, tiếp đó điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 10,5 đến 11 bằng natri hydroxit và hỗn hợp được khuấy trộn ở 60°C trong khoảng từ 90 đến 100 phút và được ly tâm để tạo ra dịch nổi. Cả hai dịch nổi được kết hợp và trung hoà với axit clohydric để tạo ra chất chiết này.

Ví dụ 2: Phương pháp đo lượng tyrosin được sulfat hóa

Lượng tyrosin được sulfat hóa trong chất chiết và chế phẩm theo sáng chế được đo như sau bằng cách sử dụng khối phổ kế sắc ký lỏng cao áp

(LC-MS).

Chất chiết theo sáng chế (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 theo sáng chế (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 với mức độ 10 lần và được bơm vào LC-MS.

Đối với chế phẩm này (viên nén NTP) được sản xuất bằng cách sử dụng chất chiết mà được sản xuất theo ví dụ 1, ba viên nén của nó được rửa với 3mL metanol/clorofom (1:1) trong 3 lần để loại bỏ lớp phủ màng, sấy khô, tạo hỗn dịch trong 12mL nước (1 đơn vị/mL). Sau khi ly tâm hỗn dịch, dịch nổi được pha loãng với nước với mức độ 10 lần và được bơm vào LC-MS.

Đối với tyrosin được sulfat hóa, dung dịch chuẩn trong dung dịch nước được điều chế và đường cong hiệu chuẩn được tạo ra.

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

Cột: Inertsil ODS-3 (ø 2,1 × 150mm)

Nhiệt độ cột: 25°C; tốc độ dòng: 200 µL/phút

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

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

Lượng bơm: 5µL; 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 lượng tyrosin được sulfat hóa trong chất chiết này

Kết quả đo lượng tyrosin được sulfat hóa 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. Lượng tyrosin được sulfat hóa trong chất chiết này được thể hiện theo cả mỗi đơn vị của chất chiết này (“/đơn vị”) và mỗi mL của chất chiết này (“/mL”). Theo đó, các ký hiệu tham chiếu A đến C trong số lô thể hiện sự khác nhau về địa điểm (đơn vị) sản xuất của người nộp đơn. Các giá trị đo được được điều chỉnh đến ba số có nghĩa (dưới đây, phần trên là giống nhau cho tất cả các giá trị được đo.).

Bảng 2

Số lô	Hàm lượng của tyrosin được sulfat hóa	
	(ng/đơn vị)	(ng/mL)
A01	217	260
A02	344	413
A03	299	359
B01	183	220
B02	198	237
B03	193	232
B04	223	268
B05	205	246
B06	331	397
B07	314	377
C01	179	215
C02	195	234
C03	193	232
C04	188	226
C05	195	234
C06	193	232
C07	257	308
C08	198	237
C09	198	237
C10	184	221
C11	270	324
C12	283	340
Mean	218	262

Ví dụ 4: Kết quả đo 1 của lượng tyrosin được sulfat hóa trong chế phẩm này

Kết quả đo lượng tyrosin được sulfat hóa 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 trong mỗi đơn vị hoạt chất của chế phẩm này (“/đơn vị”), trong mỗi mL của chế phẩm này (“/mL”) và trong mỗi ống thuốc tiêm chứa 3mL (“/ống thuốc tiêm”).

Bảng 3

Dạng của chế phẩm này (số nhận biết)	Hàm lượng của tyrosin được sulfat hóa		
	(ng/đơn vị)	(ng/mL)	(ng/ống thuốc tiêm)
Thuốc tiêm NTP (NI01)	216	259	777
Thuốc tiêm NTP (NI02)	244	293	879
Thuốc tiêm NTP (NI03)	228	274	822
Thuốc tiêm NTP (NI04)	315	378	1134
Thuốc tiêm NTP (NI05)	297	356	1070
Thuốc tiêm NTP (NI06)	302	362	1090
Trung bình	267	320	960

Ví dụ 5: Kết quả đo 2 của lượng tyrosin được sulfat hóa trong chế phẩm này

Kết quả đo lượng tyrosin được sulfat hóa trong viên nén NTP (chứa 4 đơn vị trong mỗi viên nén) trong số các chế phẩm theo sáng chế bởi phương pháp nêu trong ví dụ 2 được thể hiện trong bảng 4. Kết quả được thể hiện theo hàm lượng trong mỗi đơn vị hoạt chất (“/đơn vị”) và trong mỗi viên nén (“/viên nén”).

Bảng 4

Dạng của chế phẩm này (Số nhận biết)	Hàm lượng của tyrosin được sulfat hóa	
	(ng/đơn vị)	(ng/viên nén)
Viên nén NTP (NT01)	237	948
Viên nén NTP (NT02)	161	644
Viên nén NTP (NT03)	226	904
Viên nén NTP (NT04)	218	872
Viên nén NTP (NT05)	230	920
Viên nén NTP (NT06)	232	928
Viên nén NTP (NT07)	258	1030
Viên nén NTP (NT08)	236	944
Viên nén NTP (NT09)	226	904
Viên nén NTP (NT10)	242	268
Viên nén NTP (NT11)	232	928
Viên nén NTP (NT12)	272	1090
Viên nén NTP (NT13)	315	1260
Trung bình	237	948

Ví dụ so sánh 1: Kết quả đo lượng tyrosin được sulfat hóa trong các thuốc tiêm của công ty khác

Kết quả đo lượng tyrosin được sulfat hóa 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 thuốc “ROSEMORGEN Inj.” hiện đã kết thúc tại

giai đoạn nộp đơn này và nó không có bán trên thị trường và kết quả đo dưới đây là kết quả đo đối với thuốc được mua trước đó trên thị trường.

Bảng 5

Dạng các thuốc tiêm của công ty khác (Số lô)	Hàm lượng của tyrosin được sulfat hóa	
	(ng/đơn vị)	(ng/mL)
ROSEMORGEN Inj. (2E27B)	14,9	18,0
ROSEMORGEN Inj. (4E57A)	16,5	20,4
NOLPORT Inj. (678405)	42,6	51,6
NOLPORT Inj. (709203)	35,1	42,0
NABUTOPIN Inj. (BD597E)	41,4	49,2
NABUTOPIN Inj. (KF606E)	35,9	43,2
ANALGECINE (20071209)	108	130
ANALGECINE (20080301)	87	104

Từ các kết quả trên, lưu ý là, ngay cả trong cùng chế phẩm của chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, lượng tyrosin được sulfat hóa là khác nhau nhiều phụ thuộc vào công ty sản xuất (các bảng từ 3 đến 5). Hơn nữa lưu ý là, ngay cả trong chế phẩm của cùng công ty, lượng tyrosin được sulfat hóa đôi khi khác nhau đáng kể (các bảng từ 3 đến 5). Đối với chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà là được chất cho chế phẩm của chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, các dược chất đó của các công ty khác không có sẵn, do đó chỉ dược chất được sản xuất theo sáng chế (chất chiết NTP) được đo. Lưu ý là, đối với dược chất này, cũng có sự phân tán ở mức độ nhất định về lượng tyrosin được sulfat hóa (bảng 2).

Tuy nhiên, trong chất chiết và chế phẩm được sản xuất theo sáng chế, tyrosin được sulfat hóa được chứa với lượng lớn hơn hoặc bằng 125ng/đơn vị, chính xác hơn là lớn hơn hoặc bằng 150ng/đơn vị (các bảng từ 2 đến 4). Hơn nữa, trong chất chiết và chế phẩm được sản xuất theo sáng chế, tyrosin được sulfat hóa được chứa nằm trong khoảng từ 125 đến 425ng/đơn vị, chính xác hơn nằm trong khoảng từ 150 đến 400ng/đơn vị. Ngược lại, trong số chế phẩm được

sản xuất bởi các công ty khác, không có chế phẩm nào chứa lượng tyrosin được sulfat hóa cao như vậy (bảng 5). Mặc dù vẫn chưa có giải thích rõ ràng nguyên nhân về sự khác nhau giữa các hàm lượng của tyrosin được sulfat hóa trong chế phẩm được sản xuất bởi từng công ty, điều này được cho là do sự khác nhau về phương pháp sản xuất chế phẩm ở từng công ty. Dù sao, tyrosin được sulfat hóa như đã nêu trên, sự sulfat hóa tyrosin liên quan mật thiết với chứng viêm da của thỏ và tyrosin được sulfat hóa được giải phóng từ nhiều loại protein được sulfat hóa có khả năng được sử dụng làm chỉ số cho chứng viêm (trạng thái viêm) của các mô da, nhờ đó hiểu là việc chất (thành phần) này được chứa trong chế phẩm (thuốc tiêm NTP) được sản xuất theo sáng chế với lượng nhiều hơn so với các thuốc tiêm của các công ty khác tạo thành đặc tính của nó và là đặc tính có lợi hơn.

Như đã nêu trên đây, đặc tính của chất chiết và chế phẩm theo sáng chế là lớn hơn hoặc bằng 125ng/đơn vị, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 150ng/đơn vị của tyrosin được sulfat hóa được chứa trong chất chiết và chế phẩm này. Tương tự, đặc tính của chất chiết và chế phẩm này là tyrosin được sulfat hóa được chứa nằm trong khoảng từ 125 đến 425ng/đơn vị, tốt hơn nằm trong khoảng từ 150 đến 400ng/đơn vị.

Hơn nữa, đối với thuốc tiêm chứa 1,2 đơn vị mỗi mL (sau đây, được gọi là “thuốc tiêm này”) trong chế phẩm này, đặc tính tạo thành của thuốc tiêm này là lớn hơn hoặc bằng 150ng/mL, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 180ng/mL tyrosin được sulfat hóa được chứa trong đó. Tương tự, đặc tính tạo thành của thuốc tiêm này là, tyrosin được sulfat hóa được chứa nằm trong khoảng từ 150 ng đến 510ng/mL, tốt hơn nằm trong khoảng từ 180 đến 480ng/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 dạng ống 3mL”), đặc tính tạo thành của thuốc tiêm dạng ống 3mL là tyrosin được sulfat hóa được chứa với lượng lớn hơn hoặc bằng 450ng/ống thuốc tiêm, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 540ng/ống thuốc tiêm. Tương tự, đặc tính tạo thành của thuốc tiêm dạng ống 3mL là tyrosin được sulfat hóa được chứa nằm trong khoảng từ 450 đến 1530ng/ống thuốc tiêm, tốt hơn nằm trong khoảng từ 540 đến 1440ng/ống thuốc tiêm.

Hơn nữa, đối với viên nén chứa 4 đơn vị trong mỗi viên nén (sau đây, được gọi là “viên nén theo sáng chế”) trong số chế phẩm này, đặc tính tạo thành của viên nén này là lớn hơn hoặc bằng 500ng/viên nén, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 600ng/viên nén của tyrosin được sulfat hóa được chứa trong đó. Tương tự, đặc tính tạo thành của viên nén này là tyrosin được sulfat hóa được chứa nằm trong khoảng từ 500 đến 1700ng/viên nén, tốt hơn nằm trong khoảng từ 600 đến 1600ng/viên nén.

Theo như nêu trên, có thể lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết và chế phẩm theo sáng chế được đo để xác nhận xem chất chiết và chế phẩm có được sản xuất theo cách thích hợp mà nhờ đó chất lượng của chúng được kiểm soát hay không. Do đó, có thể, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết và chế phẩm này được đo và, nếu được phát hiện là lớn hơn hoặc bằng 125ng/đơn vị, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 150ng/đơn vị, thì chúng 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 xác nhận rằng, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết và chế phẩm theo sáng chế được đo và được phát hiện nằm trong khoảng từ 125 đến 425ng/đơn vị hoặc nằm trong khoảng từ 150 đến 400ng/đơn vị.

Trong trường hợp thuốc tiêm này, có thể đánh giá là thuốc tiêm này được sản xuất theo cách thích hợp khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong thuốc tiêm này được đo và được phát hiện là lớn hơn hoặc bằng 150ng/mL, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 180ng/mL. Hơn nữa có thể đánh giá là thuốc tiêm này được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách đo lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong thuốc tiêm này và bằng việc xác nhận lượng này nằm trong khoảng từ 150 ng đến 510ng/mL, tốt hơn nằm trong khoảng từ 180 đến 480ng/mL. Tương tự, trong trường hợp thuốc tiêm theo sáng chế ở dạng ống 3mL, cũng có thể đánh giá rằng ống thuốc tiêm loại 3mL được sản xuất theo cách thích hợp khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong đó được đo và được phát hiện là lớn hơn hoặc bằng 450ng/ống thuốc tiêm, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 540ng/ống thuốc tiêm hoặc khi lượng này nằm trong khoảng từ 450 đến 1530ng/ống thuốc tiêm, tốt hơn nằm trong khoảng từ 540 đến 1440ng/ống thuốc tiêm.

Trong trường hợp viên nén theo sáng chế, có thể đánh giá rằng, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén này được đo và được phát hiện là lớn hơn hoặc bằng 500ng/viên nén, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 600ng/viên nén, viên nén này được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp. Hơn nữa có thể là, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén này được xác nhận là nằm trong khoảng từ 500 đến 1700ng/viên nén, tốt hơn nằm trong khoảng từ 600 đến 1600ng/viên nén, thì khi đó viên nén này được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

Theo như nêu trên, các sáng chế dưới đây được tạo ra dựa trên ý tưởng và phát hiện của sáng chế này mặc dù chúng chỉ đơn thuần nhằm mục đích minh họa và sáng chế này không bị giới hạn ở đó. Theo đó, trong mỗi sáng chế nêu dưới đây, đoạn “bằng cách đo lượng tyrosin được sulfat hóa” thường được sử dụng với nghĩa là lượng tyrosin được sulfat hóa được đo cho mỗi lô sản xuất của chất chiết hoặc chế phẩm này.

(1) Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết và xác định hàm lượng là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết.

(2) Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết và xác định hàm lượng này là nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết.

(3) Chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết và xác định hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chất chiết.

(4) Chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết và xác định hàm lượng này nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chất chiết.

(5) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách mà định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm và xác định hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm.

(6) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách mà định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm và xác định hàm lượng này nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm.

(7) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm và xác định hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm.

(8) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm và xác định hàm lượng này nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm.

(9) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển khi đáp ứng tiêu chuẩn là lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm được định lượng và hàm lượng này được phát hiện là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm.

(10) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển khi đáp ứng tiêu chuẩn là lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm được định lượng và hàm lượng này được phát hiện nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm.

(11) Chế phẩm dạng tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách

định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dạng tiêm và xác định hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chế phẩm dạng tiêm.

(12) Chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dạng tiêm và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 150ng đến 510 ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(13) Chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(14) Chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(15) Chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi đáp ứng tiêu chuẩn là lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(16) Chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi đáp ứng tiêu chuẩn là lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(17) Chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích

hợp bằng cách mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(18) Chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(19) Chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(20) Chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(21) Chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi đáp ứng tiêu chuẩn bằng cách mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(22) Chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi đáp ứng tiêu chuẩn bằng cách mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(23) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.

(24) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong mỗi viên nén.

(25) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.

(26) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong mỗi viên nén.

(27) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi đáp ứng tiêu chuẩn là lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.

(28) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển sau khi đáp ứng tiêu chuẩn là lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong mỗi viên nén.

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

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

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

(32) Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm để tiêm chất chiết được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết.

(33) Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm để tiêm chất chiết được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết.

(34) Chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm để tiêm chất chiết được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chất chiết.

(35) Chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chất chiết.

(36) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 125 ng trong mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy với virus vaxinia trong chế phẩm.

(37) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 125ng đến 425 ng trong mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy với virus vaxinia

trong chế phẩm.

(38) Chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(39) Chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(40) Chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(41) Chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(42) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.

(43) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700 ng trong mỗi viên nén.

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

(45) Chế phẩm dùng để tiêm theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục

(38) đến (41), trong đó chế phẩm này là thuốc giảm đau.

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

(47) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy với virus vaxinia trong chế phẩm.

(48) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy với virus vaxinia trong chế phẩm.

(49) Chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(50) Chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(51) Chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(52) Chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong

chế phẩm dùng để tiêm trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(53) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.

(54) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén trước khi vận chuyển được định lượng và hàm lượng này được xác nhận nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong mỗi viên nén.

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

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

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

(58) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đo và, khi hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết, quá trình sản xuất chất chiết được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(59) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đo và, khi hàm lượng nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết, quá trình sản xuất chất chiết được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(60) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đo và, khi hàm lượng là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị

chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong chế phẩm, quá trình sản xuất chế phẩm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(61) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đo và, khi hàm lượng nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm, quá trình sản xuất chế phẩm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(62) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đo và, khi hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm, quá trình sản xuất chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(63) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đo và, khi hàm lượng này nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm, quá trình sản xuất chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(64) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đo và, khi hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm, quá trình sản xuất chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(65) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đo và, khi hàm lượng này nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm, quá trình sản xuất chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(66) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa

chứa trong viên nén mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đo và, khi hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén, quá trình sản xuất viên nén được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(67) Phương pháp kiểm nghiệm trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén mà chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đo và, khi hàm lượng này nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700 ng trong mỗi viên nén, quá trình sản xuất viên nén được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(68) Phương pháp kiểm soát quá trình sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết, quá trình sản xuất chất chiết được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(69) Phương pháp kiểm soát quá trình sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết, quá trình sản xuất chất chiết được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(70) Phương pháp kiểm soát quá trình sản xuất của chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm, quá trình sản xuất chế phẩm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(71) Phương pháp kiểm soát quá trình sản xuất của chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm, quá trình sản xuất chế phẩm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(72) Phương pháp kiểm soát sản xuất chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó, khi lượng tyrosin

được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm là lớn hơn hoặc bằng 150 ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm, quá trình sản xuất chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(73) Phương pháp kiểm soát sản xuất chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm, quá trình sản xuất chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(74) Phương pháp kiểm soát quá trình sản xuất chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm, quá trình sản xuất chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(75) Phương pháp kiểm soát quá trình sản xuất chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm, quá trình sản xuất chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(76) Phương pháp kiểm soát quá trình sản xuất viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén, quá trình sản xuất viên nén được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp.

(77) Phương pháp kiểm soát quá trình sản xuất viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó, khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong mỗi viên nén, quá 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 vaxinia

trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa trong quá trình sản xuất chế phẩm chứa chất chiết là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết.

(79) Sử dụng chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa trong quá trình sản xuất chế phẩm chứa chất chiết nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết.

(80) Sử dụng chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa trong quá trình sản xuất chế phẩm chứa chất chiết là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chất chiết.

(81) Sử dụng chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa trong quá trình sản xuất chế phẩm chứa chất chiết nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chất chiết.

(82) Phương pháp vận chuyển chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm được đo và, khi hàm lượng được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết, 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 vaxinia, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm được đo và, khi hàm lượng được xác nhận là nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết, 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 dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo và, khi hàm lượng được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm, chế phẩm dùng để 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 dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa

chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo và, khi hàm lượng được xác nhận là nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm, chế phẩm dùng để 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 dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo và, khi hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm, chế phẩm dùng để tiêm 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 dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo và, khi hàm lượng này được xác nhận là nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm, chế phẩm dùng để tiêm 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 vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được đo và, khi hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong 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 vaxinia trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được đo và, khi hàm lượng này được xác nhận là nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong 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 vaxinia mà được vận chuyển bởi phương pháp vận chuyển theo mục (82) hoặc (83).

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

(92) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà được vận chuyển bởi phương pháp vận chuyển theo mục (88) hoặc (89).

(93) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm trong các lô sản xuất được giảm bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm.

(94) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm trong các lô sản xuất được giảm bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này được xác nhận là nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm.

(95) Chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm trong các lô sản xuất được giảm bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(96) Chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm trong các lô sản xuất được giảm bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này được xác nhận là nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(97) Chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm

dùng để tiêm trong các lô sản xuất được giảm bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này được xác định là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(98) Chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm trong các lô sản xuất được giảm bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này được xác nhận là nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(99) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, viên nén trong đó các chênh lệch về hiệu quả của viên nén trong các lô sản xuất được giảm bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.

(100) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, viên nén trong đó các chênh lệch về hiệu quả của viên nén trong các lô sản xuất được giảm bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này được xác nhận là nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong mỗi viên nén.

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

(102) Chế phẩm theo mục (93) hoặc (94), trong đó các thay đổi giữa các lô sản xuất là do sự khác nhau trong trạng thái viêm của các mô da của thỏ được cấy virus vaxinia.

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

(104) Chế phẩm dạng tiêm theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục (95) đến mục (98), trong đó các thay đổi giữa các lô sản xuất là do sự khác nhau

trong trạng thái viêm của các mô da của thỏ được cấy virus vaxinia.

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

(106) Viên nén theo mục (99) hoặc (100), trong đó các thay đổi giữa các lô sản xuất là do sự khác nhau trong trạng thái viêm của các mô da của thỏ được cấy virus vaxinia.

(107) Phương pháp để kiểm soát việc sản xuất chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm giữa các lô sản xuất được giảm, trong đó sự sản xuất chế phẩm được đánh giá để được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm được định lượng cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết trong chế phẩm.

(108) Phương pháp để kiểm soát việc sản xuất chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm giữa các lô sản xuất được giảm, trong đó sự sản xuất chế phẩm được đánh giá để được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm được định lượng cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng hoặc lớn hơn trong mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong chế phẩm.

(109) Phương pháp để kiểm soát việc sản xuất chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm giữa các lô sản xuất được giảm, trong đó sự sản xuất chế phẩm được đánh giá để được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(110) Phương pháp để kiểm soát việc sản xuất chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các

chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm giữa các lô sản xuất được giảm, trong đó sự sản xuất chế phẩm được đánh giá để được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(111) Phương pháp để kiểm soát việc sản xuất chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm giữa các lô sản xuất được giảm, trong đó sự sản xuất chế phẩm được đánh giá để được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm của chế phẩm dạng tiêm.

(112) Phương pháp để kiểm soát việc sản xuất chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm giữa các lô sản xuất được giảm, trong đó sự sản xuất chế phẩm được đánh giá để được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm của chế phẩm dạng tiêm.

(113) Phương pháp để kiểm soát việc sản xuất viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của viên nén giữa các lô sản xuất được giảm, trong đó sự sản xuất viên nén được đánh giá để được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được đo cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.

(114) Phương pháp để kiểm soát việc sản xuất viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của viên nén giữa các lô sản xuất được giảm, trong đó sự sản xuất viên nén được đánh giá để được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng

tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được đo cho mỗi lô sản xuất và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong mỗi viên nén.

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

(116) Phương pháp kiểm soát sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục (107) đến mục (114), trong đó các thay đổi giữa các lô sản xuất là do sự khác nhau trong trạng thái viêm của các mô da của thỏ được cấy virus vaxinia.

(117) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó sự sản xuất được kiểm soát bằng phương pháp theo mục (107) hoặc (108).

(118) Chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó sự sản xuất được kiểm soát bằng phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục (109) đến (112).

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

(120) Chế phẩm, chế phẩm dùng để tiêm hoặc viên nén, trong đó sự sản xuất được kiểm soát bởi phương pháp theo mục (115).

(121) Chế phẩm, chế phẩm dùng để tiêm hoặc viên nén, trong đó sự sản xuất được kiểm soát bằng phương pháp theo mục (116).

(122) Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm được giảm, trong đó sản xuất chế phẩm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm được định lượng cho từng lô sản xuất và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong chế phẩm.

(123) Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm được giảm, trong đó sản xuất chế phẩm được đánh giá là được tiến hành

theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm được định lượng cho từng lô sản xuất và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia trong chế phẩm.

(124) Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm được giảm, trong đó sản xuất chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo cho từng lô sản xuất và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(125) Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm được giảm, trong đó sản xuất chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo cho từng lô và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(126) Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm được giảm, trong đó quá trình sản xuất chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo cho từng lô sản xuất và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(127) Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm được giảm, trong đó quá trình sản xuất chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm

dùng để tiêm được đo cho từng lô sản xuất và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(128) Phương pháp kiểm nghiệm viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của viên nén được giảm, trong đó quá trình sản xuất viên nén được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được đo cho từng lô sản xuất và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.

(129) Phương pháp kiểm nghiệm viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của viên nén được giảm, trong đó quá trình sản xuất viên nén được đánh giá là được tiến hành theo cách thích hợp trong trường hợp mà lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được đo cho từng lô sản xuất và hàm lượng này nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong mỗi viên nén.

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

(131) Phương pháp kiểm nghiệm theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục (122) đến mục (129), trong đó các thay đổi giữa các lô sản xuất là do sự khác nhau trong trạng thái viêm của các mô da của thỏ được cấy virus vaxinia.

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

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

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

(135) Chế phẩm, chế phẩm này dùng để tiêm hoặc viên nén được kiểm

nghiệm bằng phương pháp kiểm nghiệm theo mục (130).

(136) Chế phẩm, chế phẩm này dùng để 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 vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm trong các lô sản xuất được giảm, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm được định lượng cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết, 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 vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm trong các lô sản xuất được giảm, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm được định lượng cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác nhận là nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết, chế phẩm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

(139) Phương pháp vận chuyển chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm trong các lô sản xuất được giảm, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm, chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

(140) Phương pháp vận chuyển chế phẩm dùng để tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm trong các lô sản xuất được giảm, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác nhận là nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm, chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

(141) Phương pháp vận chuyển chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm trong các lô sản xuất được giảm, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm, chế phẩm dùng để tiêm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp.

(142) Phương pháp vận chuyển chế phẩm dùng để tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của chế phẩm dùng để tiêm trong các lô sản xuất được giảm, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm được đo cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác nhận là nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm, chế phẩm dùng để 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 vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của viên nén trong các lô sản xuất được giảm, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được đo cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác nhận là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén, viên nén 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 vaxinia mà trong đó các chênh lệch về hiệu quả của viên nén trong các lô sản xuất được giảm, trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được đo cho mỗi lô sản xuất và, trong trường hợp hàm lượng này được xác nhận là nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong mỗi viên nén, viên nén 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 mục (137) đến (144), trong đó hiệu quả là hiệu quả giảm đau.

(146) Phương pháp vận chuyển theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục

(137) đến mục (144), trong đó các thay đổi giữa các lô sản xuất là do sự khác nhau trong trạng thái viêm của các mô da của thỏ được cấy virus vaxinia.

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

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

(149) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được vận chuyển bằng phương pháp vận chuyển theo mục (143) hoặc (144).

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

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

(152) Phương pháp sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia mà khác biệt ở chỗ dung môi chiết được bổ sung vào các mô bị viêm được nghiền nhỏ và được giữ trong vòng từ 5 đến 12 ngày.

(153) Phương pháp sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (152), trong đó làm ấm ở khoảng từ 30 đến 45°C kèm hoặc không kèm khuấy trộn được tiến hành mà trong thời gian đó dung môi chiết được bổ sung vào các mô bị viêm được nghiền nhỏ và được giữ trong vòng từ 5 đến 12 ngày.

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

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

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

(158) Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (157), trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết.

(159) Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (157), trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết.

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

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

(162) Chế phẩm theo mục (160), trong đó chế phẩm này là chế phẩm dùng để 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 tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia chứa trong chế phẩm.

(165) Chế phẩm theo mục (160), trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia chứa trong chế phẩm.

(166) Chế phẩm theo mục (161), trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(167) Chế phẩm theo mục (161), trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL của chế phẩm dùng để tiêm.

(168) Chế phẩm theo mục (162), trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(169) Chế phẩm theo mục (162), trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dùng để tiêm nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm chứa chế phẩm dùng để tiêm.

(170) Chế phẩm theo mục (163), trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.

(171) Chế phẩm theo mục (163), trong đó lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong mỗi viên nén.

(172) Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, mà khác biệt ở chỗ, các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chất chiết được tạo ra là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị của chất chiết bằng cách, trong các bước sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, có thực hiện một bước mà ở đó dung môi chiết được bổ sung vào các mô viêm được nghiền nhỏ, được giữ từ 3 ngày đến 7 ngày và được làm ấm ở khoảng từ 30 đến 45°C trong khoảng từ 3 đến 4 ngày tiếp theo.

(173) Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (172), trong đó hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa trong mỗi đơn vị của chất chiết nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị của chất chiết.

(174) Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (172) hoặc (173), trong đó bước làm ấm trong khoảng từ 3 đến 4 ngày trong các

bước sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia là bước làm ấm ở khoảng từ 35 đến 40°C kèm khuấy.

(175) Chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, mà khác biệt ở chỗ, các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chất chiết được tạo ra là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL chất chiết bằng cách, trong các bước sản xuất chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, có thực hiện một bước mà ở đó dung môi chiết được bổ sung vào các mô viêm được nghiền nhỏ, được giữ từ 3 đến 7 ngày và được làm ấm ở khoảng từ 30 đến 45°C trong khoảng từ 3 đến 4 ngày tiếp theo.

(176) Chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (175), trong đó hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL chất chiết.

(177) Chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (175) hoặc (176), trong đó bước làm ấm trong khoảng từ 3 đến 4 ngày trong các bước sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia là bước làm ấm ở khoảng từ 35 đến 40°C kèm khuấy.

(178) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (172) hoặc (174), mà khác biệt ở chỗ chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đề cập trong mục (172) hoặc (174) mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chế phẩm được tạo ra lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị của chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được chứa trong chế phẩm.

(179) Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (173) hoặc (174), mà khác biệt ở chỗ, chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đề cập trong mục (173) hoặc (174) mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chế phẩm được tạo ra nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng

trong mỗi đơn vị của chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được chứa trong chế phẩm.

(180) Chế phẩm dạng tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (175) hoặc (177), mà khác biệt ở chỗ chế phẩm dạng tiêm chứa chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đề cập trong mục (175) hoặc (177) mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chế phẩm dạng tiêm được tạo ra là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL chế phẩm dạng tiêm.

(181) Chế phẩm dạng tiêm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (176) hoặc (177), mà khác biệt ở chỗ chế phẩm dạng tiêm chứa chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đề cập trong mục (176) hoặc (177) mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chế phẩm dạng tiêm được tạo ra nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL chế phẩm dạng tiêm.

(182) Chế phẩm dạng tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (175) hoặc (177), mà khác biệt ở chỗ chế phẩm dạng tiêm loại 3mL chứa chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đề cập trong mục (175) hoặc (177) mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chế phẩm dạng tiêm loại 3mL được tạo ra là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm của chế phẩm dạng tiêm.

(183) Chế phẩm dạng tiêm loại 3mL chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (176) hoặc (177), mà khác biệt ở chỗ chế phẩm dạng tiêm loại 3mL chứa chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đề cập trong mục (176) hoặc (177) mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chế phẩm dạng tiêm loại 3mL được tạo ra nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm của chế phẩm dạng tiêm.

(184) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (175) hoặc (177), mà khác biệt ở chỗ viên nén chứa chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đề cập trong mục (175) hoặc (177) mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong viên nén được tạo ra là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.

(185) Viên nén chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (176) hoặc (177), mà khác biệt ở chỗ viên nén chứa chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia được đề cập trong mục (176) hoặc (177) mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong viên nén được tạo ra nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong mỗi viên nén.

(186) Chế phẩm theo mục (178) hoặc (179), trong đó chế phẩm này là tác nhân giảm đau.

(187) Chế phẩm dạng tiêm theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục (180) đến mục (183), trong đó chế phẩm này là tác nhân giảm đau.

(188) Viên nén theo mục (184) hoặc (185), trong đó viên nén này là tác nhân giảm đau.

(189) Sử dụng chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia để sản xuất chế phẩm mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm bằng cách, trong sản xuất chế phẩm chứa chất chiết, lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chất chiết được tạo ra lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị của chất chiết.

(190) Sử dụng chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia để sản xuất chế phẩm chứa chất chiết làm hoạt chất mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chất chiết được tạo ra lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị của chất chiết bằng cách, trong các bước sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, có thực hiện một bước mà ở đó dung môi chiết được bổ sung vào các mô viêm được nghiền

nhỏ, được giữ từ 3 đến 7 ngày và được làm ấm ở khoảng từ 30 đến 45°C trong khoảng từ 3 đến 4 ngày tiếp theo.

(191) Sử dụng chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (189) hoặc (190), trong đó hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa trong mỗi đơn vị của chất chiết nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị của chất chiết.

(192) Sử dụng chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (190) hoặc (191), trong đó bước làm ấm trong khoảng từ 3 đến 4 ngày trong các bước sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia là bước làm ấm ở khoảng từ 35 đến 40°C kèm khuấy.

(193) Sử dụng chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia để sản xuất chế phẩm chứa chất chiết làm hoạt chất mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chất chiết được tạo ra là lớn hơn hoặc bằng 150 ng trong mỗi mL chất chiết bằng cách, trong các bước sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, có thực hiện một bước mà ở đó dung môi chiết được bổ sung vào các mô viêm được nghiền nhỏ, được giữ từ 3 đến 7 ngày và được làm ấm ở khoảng từ 30 đến 45°C trong khoảng từ 3 đến 4 ngày tiếp theo.

(194) Sử dụng chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (193), trong đó hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa mỗi mL chất chiết nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL chất chiết.

(195) Sử dụng chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (193) hoặc (194), trong đó bước làm ấm trong khoảng từ 3 đến 4 ngày trong các bước sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia là bước làm ấm ở khoảng từ 35 đến 40°C kèm khuấy.

(196) Sử dụng chế phẩm làm tác nhân giảm đau chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia làm hoạt chất mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được giảm trong sản xuất chất chiết bằng cách lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chất chiết được tạo ra lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị của

chất chiết.

(197) Sử dụng chế phẩm làm tác nhân giảm đau chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia làm hoạt chất mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa trong chế phẩm giữa các lô sản xuất được giảm bằng cách, trong các bước sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, có thực hiện một bước mà ở đó dung môi chiết được bổ sung vào các mô viêm được nghiền nhỏ, được giữ từ 3 đến 7 ngày và được làm ấm ở khoảng từ 30 đến 45°C trong khoảng từ 3 đến 4 ngày tiếp theo sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chất chiết được tạo ra lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị của chất chiết.

(198) Sử dụng chế phẩm theo mục (196) hoặc (197), trong đó hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa trong mỗi đơn vị của chất chiết nằm trong khoảng từ 125ng đến 425ng trong mỗi đơn vị của chất chiết.

(199) Sử dụng chế phẩm theo mục (197) hoặc (198), trong đó bước làm ấm trong khoảng từ 3 đến 4 ngày trong các bước sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia là bước làm ấm ở khoảng từ 35 đến 40°C kèm khuấy.

(200) Sử dụng chế phẩm làm tác nhân giảm đau chứa chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia làm hoạt chất mà ở đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa trong chế phẩm giữa các lô sản xuất được giảm bằng cách, trong các bước sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, có thực hiện một bước mà ở đó dung môi chiết được bổ sung vào các mô viêm được nghiền nhỏ, được giữ từ 3 đến 7 ngày và được làm ấm ở khoảng từ 30 đến 45°C trong khoảng từ 3 đến 4 ngày tiếp theo sao cho lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chất chiết được tạo ra là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL chất chiết.

(201) Sử dụng chế phẩm được sản xuất bằng cách sử dụng chất chiết dạng lỏng từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo mục (200), trong đó hàm lượng của tyrosin sulfat được sulfat hóa mỗi mL chất chiết nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL chất chiết.

(202) Sử dụng theo mục (200) hoặc (201), trong đó bước làm ấm trong khoảng từ 3 đến 4 ngày trong các bước sản xuất chất chiết dạng lỏng từ da bị

viêm của thỏ được cấy virus vaxinia là bước làm ấm ở khoảng từ 35 đến 40°C kèm khuấy.

(203) Sử dụng chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục (197) đến mục (202), trong đó chế phẩm này là chế phẩm dạng tiêm.

(204) Sử dụng chế phẩm theo mục (203), trong đó lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chế phẩm dạng tiêm là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL chế phẩm dạng tiêm.

(205) Sử dụng chế phẩm theo mục (203), trong đó lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chế phẩm dạng tiêm nằm trong khoảng từ 150ng đến 510ng trong mỗi mL chế phẩm dạng tiêm.

(206) Sử dụng chế phẩm theo mục (203), trong đó chế phẩm dạng tiêm là chế phẩm dạng tiêm loại 3mL và lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chế phẩm dạng tiêm là lớn hơn hoặc bằng 450ng trong mỗi ống thuốc tiêm của chế phẩm dạng tiêm.

(207) Sử dụng chế phẩm theo mục (203), trong đó chế phẩm dạng tiêm là chế phẩm dạng tiêm loại 3mL và lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong chế phẩm dạng tiêm nằm trong khoảng từ 450ng đến 1530ng trong mỗi ống thuốc tiêm của chế phẩm dạng tiêm.

(208) Sử dụng chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục (197) đến mục (202), trong đó chế phẩm là viên nén.

(209) Sử dụng chế phẩm theo mục (208), trong đó lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong viên nén là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.

(210) Sử dụng chế phẩm theo mục (208), trong đó lượng tyrosin sulfat được sulfat hóa được chứa trong viên nén nằm trong khoảng từ 500ng đến 1700ng trong 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 vaxinia hoặc chế phẩm chứa chất chiết mà được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp bằng cách lượng tyrosin được sulfat hóa được đo sao cho việc chứa lượng định trước trong đó được xác nhận. Sáng chế cũng

đề cập đến phương pháp kiểm nghiệm, theo đó chất chiết và chế phẩm được đánh giá là được sản xuất theo cách thích hợp thông qua việc xác nhận là mỗi lô sản xuất chất chiết chứa lượng định trước của tyrosin được sulfat hóa. Do chất chiết và chế phẩm này được sản xuất bằng cách sử dụng các mô sinh học, hiện nay có thể bảo đảm chất lượng của chúng đối với từng lô một cách nghiêm ngặt hơn, nhờ đó sáng chế rất hữu ích.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia (vaccinia virus), trong đó các thay đổi về hiệu quả của chế phẩm giữa các lô sản xuất được làm giảm bằng cách định lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm cho mỗi lô sản xuất và xác định hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị của chất chiết trong chế phẩm.
2. Chế phẩm theo điểm 1 mà là chế phẩm dạng tiêm và lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dạng tiêm được đo đối với mỗi lô sản xuất và hàm lượng này được xác định là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL chế phẩm dạng tiêm.
3. Chế phẩm theo điểm 1 mà là viên nén và lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được đo đối với mỗi lô sản xuất và hàm lượng này được xác định là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.
4. Chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia, chất chiết này chứa tyrosin được sulfat hóa, trong đó các thay đổi trong hàm lượng của tyrosin được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được làm giảm sao cho lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết được tạo ra là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị của chất chiết bằng cách bổ sung dung môi chiết vào các mô viêm được nghiền nhỏ để thu được hỗn hợp, giữ hỗn hợp này trong 3 đến 7 ngày và làm ấm hỗn hợp ở từ 30 đến 45°C trong khoảng từ 3 đến 4 ngày tiếp theo.
5. Chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia theo điểm 4, trong đó lượng của tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm này là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị của chất chiết trong chế phẩm.
6. Phương pháp sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia bao gồm bổ sung dung môi chiết vào các mô viêm được nghiền nhỏ để thu được hỗn hợp và giữ hỗn hợp này trong 5 đến 12 ngày để lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết được tạo ra là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết.
7. Phương pháp sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaccinia theo điểm 6, trong đó việc làm ấm ở 30 đến 45°C kèm hoặc không kèm khuấy

được thực hiện trong giai đoạn mà ở đó dung môi chiết được bổ sung vào mô bị viêm được nghiền nhỏ và được giữ trong 5 đến 12 ngày.

8. Phương pháp sản xuất chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia theo điểm 7, trong đó sau khi dung môi chiết được bổ sung vào các mô viêm được nghiền nhỏ và được giữ trong 3 đến 7 ngày, chất chiết thu được được làm ấm ở 35 đến 40°C kèm khuấy trong 3 đến 4 ngày tiếp theo.

9. Phương pháp tạo ra chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia bao gồm tạo ra chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia có lượng tyrosin được sulfat hóa đã xác định trước mà các thay đổi về hàm lượng tyrosin được sulfat hóa giữa các lô sản xuất được làm giảm, lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chất chiết là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị chất chiết, và kết hợp chất chiết này vào chế phẩm dạng tiêm hoặc chế phẩm dạng viên nén.

10. Phương pháp để kiểm soát việc sản xuất chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó các thay đổi về hiệu quả của chế phẩm giữa các lô sản xuất được làm giảm, bao gồm đo lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm đối với mỗi lô sản xuất và chỉ phân phối các chế phẩm có hàm lượng tyrosin được sulfat hóa lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị của chất chiết trong chế phẩm.

11. Phương pháp để kiểm soát việc sản xuất chế phẩm theo điểm 10, trong đó chế phẩm này là chế phẩm dạng tiêm và chỉ phân phối chế phẩm khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dạng tiêm được đo đối với mỗi lô sản xuất và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL chế phẩm dạng tiêm.

12. Phương pháp để kiểm soát việc sản xuất chế phẩm theo điểm 10, trong đó chế phẩm này là viên nén và chỉ phân phối viên nén khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được đo đối với mỗi lô sản xuất và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.

13. Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm chứa chất chiết từ da bị viêm của thỏ được cấy virus vaxinia, trong đó các thay đổi về hiệu quả của chế phẩm được

làm giảm, bao gồm đo lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm đối với mỗi lô và chỉ vận chuyển, phân phối hoặc sử dụng các chế phẩm dưới dạng thuốc giảm đau có hàm lượng tyrosin được sulfat hóa là lớn hơn hoặc bằng 125ng trong mỗi đơn vị của chất chiết trong chế phẩm.

14. Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm theo điểm 13, trong đó chế phẩm này là chế phẩm dạng tiêm và chỉ vận chuyển, phân phối hoặc sử dụng các chế phẩm khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong chế phẩm dạng tiêm được đo đối với mỗi lô và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 150ng trong mỗi mL chế phẩm dạng tiêm.

15. Phương pháp kiểm nghiệm chế phẩm theo điểm 13, trong đó chế phẩm này là viên nén và chỉ vận chuyển, phân phối hoặc sử dụng viên nén khi lượng tyrosin được sulfat hóa chứa trong viên nén được đo đối với mỗi lô và hàm lượng này là lớn hơn hoặc bằng 500ng trong mỗi viên nén.