



(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)



1-0031542

(51)⁷ A61K 9/26; A61K 9/20

(13) B

(21) 1-2015-01587

(22) 11/10/2013

(86) PCT/IB2013/002594 11/10/2013

(87) WO 2014/057351 17/04/2014

(30) 2012238330 11/10/2012 AU; 2013200684 08/02/2013 AU; 2013200682 08/02/2013 AU

(45) 25/04/2022 409

(43) 25/09/2015 330A

(73) IX BIOPHARMA LTD (SG)

80 Robinson Road, #02-00, Singapore 068898, Singapore

(72) LIM, Chin Beng Stephen (AU); SUNDERLAND, Vivian Bruce (AU); LEE, Yip Hang Eddy (SG).

(74) Công ty TNHH Quốc tế D&N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) CHẾ PHẨM DẠNG LIỀU RẮN, PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ, KIT, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề xuất dạng liều rắn được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa ít nhất một nguyên liệu có hoạt tính sinh học, và ít nhất một chất tạo nền, trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng. Sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất chúng và kit bao gồm chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dạng liều được làm phù hợp để dùng cho đối tượng. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này có tốc độ hòa tan nhanh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viên nén là dạng liều thông thường để phân phối thuốc cho người dùng qua đường miệng. Việc phân phối thuốc qua niêm mạc khoang miệng, ví dụ, niêm mạc dưới lưỡi, cho phép hấp thụ thuốc hòa tan nhanh bằng cách khuếch tán đơn giản, trực tiếp vào hệ tuần hoàn qua tĩnh mạch cổ, không qua đường dạ dày-ruột non và tránh được tác dụng mất thuốc lần đầu qua gan. Đường dùng dưới lưỡi thường tạo ra sự khởi đầu tác động nhanh và đáng tin cậy, và là thích hợp hơn đối với dạng liều hòa tan nhanh.

Trong lĩnh vực y tế vẫn có nhu cầu chưa được đáp ứng về dạng liều có tốc độ hòa tan nhanh trong khoang miệng. Các nỗ lực trước đây để giải quyết các vấn đề liên quan đến dạng liều rắn bao gồm viên nén sủi bọt, màng, viên nén nhai, chất gây rã và chất dẫn thuốc. Các dạng liều này đặc biệt hữu dụng đối với người bệnh gặp khó khăn trong việc nuốt, ví dụ, trẻ em và người già. Có một vài công nghệ được áp dụng để bào chế dạng liều này, bao gồm đông khô, sấy phun, đúc viên nén và ép viên nén.

Quy trình đông khô đã được áp dụng để bào chế chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tùy theo quy trình bào chế, sản phẩm thu được đặc trưng bởi vi cấu trúc có độ xốp cao của chất nền mang (tức là manitol, glyxin, lactoza, gelatin, v.v.) mà trong đó hoạt chất được phân tán đồng đều. Công nghệ này tạo ra sản phẩm hòa tan nhanh trong nước hoặc trong khoang miệng; tuy nhiên, mức độ nguyên vẹn kém tự nhiên của cấu trúc vật lý của nó hạn chế nghiêm trọng các thao tác sản xuất khác nữa như tạo bao gói phồng. Hơn nữa, công nghệ đông khô trong quá trình sản xuất dạng liều có chi phí sản xuất cao do khoảng thời gian dài của mỗi chu kỳ đông khô (thường nằm trong khoảng từ 24 giờ đến 48 giờ). Tính phức tạp của nhà máy công nghiệp là yếu tố quan trọng khác hạn chế việc áp dụng công nghệ này trên quy mô lớn để phát triển viên nén hòa tan nhanh. Ngoài ra, sốc nhiệt, là hệ quả trực tiếp của mỗi chu kỳ đông khô, có thể làm

cải biến về mặt vật lý các tính chất lý-hóa của màng ngoài của hạt đã được bao vi nang.

Trong quá trình đông khô, gelatin và các nguyên liệu khác liên quan đến gelatin được dùng để bào chế các chất thành dạng liều hòa tan nhanh. Gelatin là chất mang hoặc chất tạo cấu trúc, và nó thường được dùng để bào chế dạng hòa tan nhanh đối với nhiều loại thuốc. Gelatin mang lại sức bền cho dạng liều, do đó tránh được hiện tượng nứt và vỡ dạng liều. Đây đặc biệt là vấn đề khi dạng liều được lấy ra khỏi bao gói phòng. Gelatin có ưu điểm ở thuốc hòa tan nhanh so với dạng liều bởi vì một khi dạng liều được đặt trong khoang miệng thì nó khiến dạng liều này hòa tan nhanh.

Gelatin là protein thu được bằng cách thủy phân một phần mô collagen động vật, như da, gân, dây chằng và xương. Tuy nhiên, một vấn đề quan trọng đối với gelatin có nguồn gốc từ động vật có vú là nó có vị dị. Điều này dẫn đến việc dạng liều hòa tan nhanh cần dùng chất tạo ngọt và chất tạo vị để làm ẩn và che giấu vị của thành phần gelatin. Vấn đề khác nữa đối với gelatin thông thường có nguồn gốc từ động vật có vú là nó cần dùng nhiệt để tác động đến dung dịch gelatin. Bước bổ sung này làm mất thêm thời gian và chi phí cho quy trình sản xuất.

Vấn đề khác của việc sử dụng nguyên liệu trên cơ sở gelatin làm nền cho dạng liều hòa tan nhanh là gelatin có thể làm tăng độ nhớt của dung dịch theo thời gian. Điều này có thể dẫn tới khó khăn khi xử lý. Hơn thế nữa, gelatin có thể dẫn tới các vấn đề về độ đồng đều và kết lắng liên quan đến dung dịch gelatin trong khoảng thời gian bảo quản. Các nhược điểm khác của chế phẩm gelatin bao gồm xu hướng có vi khuẩn sinh trưởng và một số người không thích vì nó có nguồn gốc động vật.

Các chất khác đã được dùng để thay thế gelatin ở dạng liều hòa tan nhanh là tinh bột và tinh bột cải biến. Một vấn đề đối với tinh bột là nó tạo ra cảm giác hạt ở người bệnh khi ở trong miệng và có thể khiến người bệnh không thích. Nhiều tinh bột cải biến cũng gây ra vấn đề này. Hơn thế nữa, chúng đắt tiền.

Ketamin là thuốc gây tê thông thường, tác động nhanh, được phê chuẩn chỉ để tiêm trong tĩnh mạch. Trong những năm gần đây, người ta ngày càng muốn sử dụng nó ở liều lượng không gây tê làm chất phụ để làm giảm đau cấp tính và mạn tính. Tính chất làm giảm đau của nó là do sự đối kháng của nó ở thụ thể *N*-metyl-D-aspartat (NMDA), liên kết không cạnh tranh với vị trí liên kết phenxyclicidin. Nếu được dùng ở

liều lượng dưới mức gây tê, thì ketamin có tác dụng giảm đau và cũng chứng tỏ hoạt tính tiết kiệm opioit, mặc dù các cơ chế đằng sau nó vẫn chưa được hiểu rõ. Tác dụng giảm đau của ketamin liên quan đến tác dụng ức chế của nó đối với việc làm giảm đau thông qua thụ thể *N*-metyl-D-aspartat và sự giảm hoạt tính của các cấu trúc não mà đáp ứng với kích thích độc hại. Do đó, tính hữu dụng của nó để làm giảm đau cấp tính là đáng quan tâm. Mặc dù cách dùng ngoài đường tiêu hóa của ketamin có thể mang lại sự giảm đau gần như ngay lập tức, đường dùng này có thể là không thích hợp hoặc thuận tiện đối với người bệnh.

Chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là nhóm bao gồm các hợp chất làm giảm mức độ thoái biến cGMP ở cơ trơn, khiến cho cơ trơn giãn ra và dòng máu tăng lên. Chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) đã biết rõ nhất là sildenafil, đặc biệt là sildenafil xitrat hoặc Viagra®. Sildenafil thường được dùng ở dạng viên nén trong thời gian từ khoảng 30 phút đến bốn giờ trước khi giao hợp. Tuy nhiên, sự phân phối tác động nhanh hơn của sildenafil hoặc các chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) khác có thể là có lợi, đặc biệt là trong cách sử dụng khác để điều trị bệnh tăng huyết áp động mạch phổi.

Adrenalin là hormon và chất dẫn truyền thần kinh được dùng để điều trị nhiều tình trạng bệnh lý bao gồm: bệnh ngừng tim và các chứng loạn nhịp tim khác khiến cho hiệu suất của tim giảm hoặc không có; phản vệ; xuất huyết bề mặt; và bệnh hen, chứng co thắt phế quản và bệnh viêm tắc thanh quản. Adrenalin thường được phân phối nhờ dụng cụ phân phối là tiêm tự động; tuy nhiên, các dụng cụ phân phối khác để phân phối nhanh có thể có lợi đối với những người không thể thực hiện được việc tiêm tự động một cách an toàn (như trẻ em và người chăm sóc trẻ em không quen với dụng cụ tiêm tự động), và những người không muốn sử dụng dụng cụ này.

Do đó, trong lĩnh vực kỹ thuật này vẫn cần có dạng liều hòa tan nhanh mà phân phối nguyên liệu có hoạt tính sinh học như chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat, adrenalin hoặc chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) cho người bệnh qua đường miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan nhanh trong khoang miệng của người bệnh, và trong đó chế phẩm dạng liều này không sử dụng lượng đáng kể gelatin của động vật có vú.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

- (a) ít nhất một nguyên liệu có hoạt tính sinh học, và
- (b) ít nhất một chất tạo nền, trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng.

Tốt hơn, nếu chế phẩm dạng liều rắn này là chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin (epinephrin), hoặc muối adrenalin. Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Tốt hơn, nếu dạng liều được làm thích ứng để không để lại cặn của dạng liều này trong khoang miệng mà người bệnh có thể phát hiện được.

Tốt hơn, nếu dạng liều phân rã nhanh trong khoang miệng, và cho phép hòa tan nhanh nguyên liệu có hoạt tính sinh học để được hấp thụ bằng cách khuếch tán qua niêm mạc miệng và trực tiếp vào hệ tuần hoàn máu. Phương pháp này giúp tránh được sự mất thuốc lần đầu qua gan. Tốt hơn, nếu dạng liều được làm thích ứng để được phân phối trực tiếp vào hệ tuần hoàn qua tĩnh mạch cổ, tránh được dải dạ dày-ruột non và sự mất thuốc lần đầu qua gan.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm dạng liều rắn bao gồm các bước:

(a) kết hợp ít nhất một chất tạo nền với nguyên liệu có hoạt tính sinh học để tạo ra hỗn hợp đồng nhất; và

(b) đông khô hỗn hợp này để bào chế chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế.

Tốt hơn, nếu phương pháp này là phương pháp sản xuất chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin, hoặc muối adrenalin. Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit bao gồm:

(a) chế phẩm dạng liều rắn, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(i) ít nhất một nguyên liệu có hoạt tính sinh học, và

(ii) ít nhất một chất tạo nền, và

(b) hướng dẫn sử dụng

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin, hoặc muối adrenalin. Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat

mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(a) ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5); và

(b) ít nhất một chất tạo nền;

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn là dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(a) nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin; và

(b) ít nhất một chất tạo nền;

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn là dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin, hoặc muối adrenalin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(a) chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat; và

(b) ít nhất một chất tạo nền;

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn là dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nhện chứa dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn là dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin, hoặc muối adrenalin. Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat. Viên nhện có thể có hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: Ảnh hiển vi điện tử quét của bề mặt viên nhện từ mẻ số 071501B và 071502B.

Hình 2: Ảnh hiển vi điện tử quét của bề mặt viên nhện từ mẻ số 0820A và 0820B.

Hình 3: Ảnh hiển vi điện tử quét của bề mặt viên nhện từ mẻ số 0905MD.

Hình 4: Ảnh hiển vi điện tử quét của mặt cắt ngang của viên nhện từ mẻ số 071501B và 071502B.

Hình 5: Ảnh hiển vi điện tử quét của mặt cắt ngang của viên nhện từ mẻ số 0820A và 0820B.

Hình 6: Ảnh hiển vi điện tử quét của mặt cắt ngang của viên nhện từ mẻ số 0905MD.

Hình 7: Phổ nhiễu xạ bột tia X của viên nhện từ mẻ số 071501A và 071502B.

Hình 8: Phổ nhiễu xạ bột tia X của viên nhện từ mẻ số 0820A và 0820B.

Hình 9: Phổ nhiễu xạ bột tia X của viên nhện từ mẻ số 0905MD.

Hình 10: [A] Phổ sắc ký lỏng cao áp (HPLC) đặc trưng của mẫu midazolam tiêu chuẩn với lượng 4,05 μ g/mL (n=3); [B] Mẫu hòa tan bột midazolam tại thời điểm 1 phút và 5 phút; [C] Midazolam bột hòa tan mẫu tại thời điểm 10 phút; [D] Mẫu hòa tan bột midazolam tại thời điểm 15 phút; và [E] Mẫu midazolam tiêu chuẩn với lượng 8,1 μ g/mL.

Hình 11: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện hòa tan S1 tại thời điểm 45 giây và 1 phút.

Hình 12: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện hòa tan S1 tại thời điểm 10 phút.

Hình 13: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện hòa tan S2 tại thời điểm 5 phút và 10 phút.

Hình 14: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện hòa tan S2 tại thời điểm 30 giây và 2 phút.

Hình 15: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện hòa tan S3 tại thời điểm 20 giây và ở 1 phút.

Hình 16: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu midazolam tiêu chuẩn với lượng 1,01 μ g/mL.

Hình 17: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu hòa tan bột midazolam tại thời điểm 30 giây.

Hình 18: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của viên nhện hòa tan 1 tại thời điểm 1 phút và 5 phút.

Hình 19: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của viên nhện hòa tan 1 tại thời điểm 5 phút, 10 phút và 15 phút.

Hình 20: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện thử nghiệm tải thuốc số 1.

Hình 21: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của viên nhện hòa tan 2 tại thời điểm 30 giây.

Hình 22: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của viên nhện hòa tan 2 ở 1 phút và 5 phút.

Hình 23: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của viên nhện hòa tan 2 tại thời điểm 10 phút, 15 phút và 30 phút.

Hình 24: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện thử nghiệm tải thuốc số 2.

Hình 25: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của viên nhện hòa tan 3 tại thời điểm 30 giây.

Hình 26: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của viên nhện hòa tan 3 tại thời điểm 1 phút và 5 phút.

Hình 27: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của viên nhện hòa tan 3 tại thời điểm 10 phút và 15 phút.

Hình 28: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của viên nhện hòa tan 3 tại thời điểm 30, 45 và 60 phút.

Hình 29: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện thử nghiệm tải thuốc số 3.

Hình 30: Đường cong chuẩn hóa sắc ký lỏng cao áp tiêu chuẩn của midazolam (với lượng nằm trong khoảng từ $1\mu\text{g/mL}$ đến $32,4\mu\text{g/mL}$).

Hình 31: Nồng độ tích lũy của midazolam giải phóng ra khỏi viên nhện và bột midazolam trong dung dịch đệm phosphat (độ pH = 6,8) ở nhiệt độ 37°C .

Hình 32: Đường chuẩn sắc ký lỏng cao áp tiêu chuẩn của fentanyl (với lượng nằm trong khoảng từ $0,5\mu\text{g/mL}$ đến $10\mu\text{g/mL}$).

Hình 33: Biên dạng hòa tan của viên nhện chứa fentanyl trong dung dịch đệm phosphat (độ pH = 6,8) ở nhiệt độ 37°C , ($n=4$).

Từ hình 34A đến hình 34E: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của các mẫu hòa tan của 1 đến 3 viên nhện chứa fentanyl tại thời điểm lấy mẫu 0,5 phút, 1 phút, 5 phút, 10 phút, 15 phút và 20 phút.

Từ hình 35A đến hình 35J: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của các mẫu hòa tan của 4 đến 6 viên nhện chứa fentanyl tại thời điểm lấy mẫu 1 phút, 2 phút, 3 phút, 4 phút, 5 phút, 7 phút và 10 phút.

Hình 36: Ảnh hiển vi điện tử quét của bề mặt của dạng liều hòa tan nhanh so sánh.

Hình 37: Ảnh hiển vi điện tử quét của bề mặt của dạng liều hòa tan nhanh chứa ketamin.

Hình 38: Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng liều hòa tan nhanh so sánh.

Hình 39: Phổ nhiễu xạ bột tia X của bột ketamin.

Hình 40: Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng liều hòa tan nhanh chứa ketamin.

Hình 41: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện hòa tan chứa ketamin S2 tại thời điểm 1 phút.

Hình 42: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện hòa tan chứa ketamin S2 tại thời điểm 3 phút.

Hình 43: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện hòa tan chứa ketamin S2 tại thời điểm 5 phút.

Hình 44: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện hòa tan chứa ketamin S2 tại thời điểm 7 phút.

Hình 45: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện hòa tan chứa ketamin S2 tại thời điểm 10 phút.

Hình 46: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện hòa tan chứa ketamin S2 tại thời điểm 15 phút.

Hình 47: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện hòa tan chứa ketamin S2 tại thời điểm 20 phút.

Hình 48: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của viên nhện hòa tan chứa ketamin các mẫu S2 tại thời điểm 30 phút.

Hình 49: Đường cong chuẩn hóa sắc ký lỏng cao áp tiêu chuẩn của ketamin hydroclorua (với lượng nằm trong khoảng từ $5\mu\text{g/mL}$ đến $100\mu\text{g/mL}$).

Hình 50: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện chứa ketamin thử nghiệm tải thuốc số 1.

Hình 51: Biên dạng hòa tan của viên nhện chứa ketamin trong dung dịch đệm phosphat (độ pH =6,8) ở nhiệt độ 37°C , (n=3).

Hình 52: Trung bình nhân với phần phủ của nồng độ trong huyết tương của ketamin RS riêng biệt trong toàn bộ khoảng thời gian lấy mẫu, sau khi dùng liều lượng 10mg trong quá trình truyền cho tám tình nguyện viên khỏe mạnh qua đường tĩnh mạch trong thời gian 30 phút.

Hình 53: Trung bình nhân với phần phủ của nồng độ trong huyết tương của ketamin RS riêng rẽ trong thời gian 12 giờ đầu sau khi dùng liều lượng 10mg trong quá trình truyền qua đường tĩnh mạch cho tám tình nguyện viên khỏe mạnh trong thời gian 30 phút.

Hình 54: Trung bình nhân với phần phủ của nồng độ trong huyết tương của ketamin RS riêng rẽ trong toàn bộ khoảng thời gian lấy mẫu, sau khi cho tám tình nguyện viên khỏe mạnh dùng liều lượng dưới lưỡi 25mg.

Hình 55: Trung bình nhân với phần phủ của nồng độ trong huyết tương của ketamin RS riêng rẽ trong thời gian 12 giờ đầu sau khi cho tám tình nguyện viên khỏe mạnh dùng liều lượng dưới lưỡi 25mg.

Hình 56: Từng $t_{\text{lớn nhất}}$ (S=số đối tượng ngẫu nhiên) đối với ketamin RS sau khi cho tám tình nguyện viên khỏe mạnh dùng liều lượng dưới lưỡi 25mg.

Hình 57: Từng AUC_{INF} (S=Số ngẫu nhiên đối tượng) đối với ketamin RS sau khi dùng liều lượng 10mg trong quá trình truyền qua đường tĩnh mạch cho tám tình nguyện viên khỏe mạnh trong thời gian 30 phút (IV, cột trắng) hoặc liều lượng 25mg dưới lưỡi (SL, cột đen).

Hình 58: Từng mức độ thanh thải (số ngẫu nhiên đối tượng) (CL) đối với ketamin RS sau khi dùng liều lượng 10mg trong quá trình truyền qua đường tĩnh mạch cho tám tình nguyện viên khỏe mạnh trong thời gian 30 phút.

Hình 59: Từng thời gian bán hủy cuối ($S =$ số đối tượng ngẫu nhiên) $t_{1/2}$ đối với ketamin RS sau khi cho tám tình nguyện viên khỏe mạnh dùng liều lượng 10mg trong quá trình truyền qua đường tĩnh mạch trong thời gian 30 phút (IV, hình tròn trắng) hoặc 25mg dưới lưỡi (SL, hình tròn đen).

Hình 60: Từng ước lượng đối với độ sinh khả dụng (F) % của tất cả các đối tượng ($S =$ số đối tượng) sau khi cho tám tình nguyện viên khỏe mạnh dùng 25mg ketamin RS.

Hình 61: Biên dạng thang đo phân loại tâm trạng đối với việc dùng qua đường tĩnh mạch (IV). Điểm trung bình (SD) đối với các yếu tố “tỉnh táo” (Yếu tố 1), “thỏa mãn” (Yếu tố 2) và “điềm tĩnh” (Yếu tố 3) quan sát được sau khi truyền qua đường tĩnh mạch 10mg ketamin cho tình nguyện viên khỏe mạnh trong thời gian 30 phút.

Hình 62: Biên dạng thang đo phân loại tâm trạng đối với việc dùng dưới lưỡi. Điểm trung bình (SD) đối với các yếu tố “tỉnh táo” (Yếu tố 1), “thỏa mãn” (Yếu tố 2) và “điềm tĩnh” (Yếu tố 3) quan sát được sau khi dùng viên nhện chứa ketamin 25mg dưới lưỡi cho tình nguyện viên khỏe mạnh.

Hình 63: Thang đo Likert được cải biến tổng số của khả năng dung nạp cục bộ.

Hình 64: Ảnh hiển vi điện tử quét của bề mặt của dạng liều hòa tan nhanh so sánh.

Hình 65: Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng liều hòa tan nhanh so sánh.

Hình 66: Phổ nhiễu xạ bột tia X của bột sildenafil.

Hình 67: Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng liều hòa tan nhanh chứa sildenafil.

Hình 68: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện chứa sildenafil hòa tan S1 tại thời điểm 1 phút.

Hình 69: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện chứa sildenafil hòa tan S1 tại thời điểm 3 phút.

Hình 70: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện chứa sildenafil hòa tan S1 tại thời điểm 5 phút.

Hình 71: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện chứa sildenafil hòa tan S1 tại thời điểm 7 phút.

Hình 72: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện chứa sildenafil hòa tan S1 tại thời điểm 10 phút.

Hình 73: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện chứa sildenafil hòa tan S1 tại thời điểm 15 phút.

Hình 74: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện chứa sildenafil hòa tan S1 tại thời điểm 20 phút.

Hình 75: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện chứa sildenafil hòa tan S1 tại thời điểm 30 phút.

Hình 76: Phổ sắc ký lỏng cao áp đặc trưng của mẫu viên nhện chứa sildenafil thử nghiệm tải thuốc số 1.

Hình 77: Đường cong chuẩn hóa sắc ký lỏng cao áp tiêu chuẩn của sildenafil (với lượng nằm trong khoảng từ $5\mu\text{g/mL}$ đến $100\mu\text{g/mL}$).

Hình 78: Biên dạng hòa tan của viên nhện chứa sildenafil trong dung dịch đệm phosphat (độ pH = 6,8) ở nhiệt độ 37°C , ($n=4$).

Hình 79: Bảng thể hiện đặc điểm nhân khẩu học của tình nguyện viên nghiên cứu theo ví dụ 4.

Hình 80: Đồ thị thể hiện nồng độ trung bình ($\pm\text{SEM}$) trong huyết tương (pg/mL) theo biên dạng thời gian đối với nước fentanyl dùng dưới lưỡi và fentanyl IV. Hình lồng là biên dạng mở rộng đối với khoảng thời gian hai giờ đầu.

Hình 81: Đồ thị thể hiện dữ liệu nồng độ trong huyết tương (pg/mL) theo biên dạng thời gian đối với viên nhện chứa fentanyl dùng dưới lưỡi đối với mỗi tình nguyện viên ($n=22$).

Hình 82: Bảng thể hiện trị số trung bình ($\pm 1\text{ SD}$) của các thông số dược động học huyết tương fentanyl.

Hình 83: Bảng thể hiện dữ liệu dược động học trong tài liệu so sánh (trung bình ± 1 SD) đối với dạng liều chứa fentanyl đặt trong má và dưới lưỡi (SL).

Mô tả chi tiết sáng chế

Chế phẩm dạng liều rắn

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(a) ít nhất một nguyên liệu có hoạt tính sinh học, và

(b) ít nhất một chất tạo nền,

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng.

Tốt hơn, nếu dạng liều rắn là dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat.

Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin. Nếu chất đối kháng là ketamin, tốt hơn nếu ketamin là muối ketamin, như ketamin hydroclorua. Theo một phương án, ketamin ở dạng hỗn hợp triệt quang gồm các chất đồng phân đối ảnh R và S. Tốt hơn, nếu ketamin là hỗn hợp gồm hai chất đồng phân đối ảnh R-(-) và S-(+).

Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin, hoặc muối adrenalin.

Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối dược dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Theo một phương án, nguyên liệu có hoạt tính sinh học có mặt với lượng tính theo trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều rắn được chọn từ nhóm bao gồm: 0,01% đến 95%; 0,1% đến 75% và 1% đến 45% trọng lượng khô của dạng liều.

Tốt hơn, nếu dạng liều phân rã nhanh trong khoang miệng, và cho phép hòa tan nhanh nguyên liệu có hoạt tính sinh học để được hấp thụ bằng cách khuếch tán qua niêm mạc miệng và trực tiếp vào hệ tuần hoàn máu. Phương pháp này giúp tránh được mất thuốc lần đầu qua gan. Tốt hơn, nếu dạng liều được làm thích ứng để được phân phối trực tiếp vào hệ tuần hoàn qua tĩnh mạch cổ, tránh được dải dạ dày-ruột non và mất thuốc lần đầu qua gan.

Tốt hơn, thuật ngữ “hòa tan nhanh” được dùng để chỉ việc dạng liều hòa tan đáng kể ngay khi được đặt trong khoang miệng trong thời gian được chọn từ nhóm bao gồm: ngắn hơn 2 phút; ngắn hơn 1 phút; ngắn hơn 50 giây; ngắn hơn 40 giây; ngắn hơn 30 giây; ngắn hơn 20 giây; ngắn hơn 15 giây; ngắn hơn 10 giây; ngắn hơn 7,5 giây; ngắn hơn 5 giây; ngắn hơn 4 giây; ngắn hơn 3 giây; và ngắn hơn 2 giây sau khi dùng chế phẩm dạng liều này. Tốt hơn, nếu tốc độ hòa tan của dạng liều hòa tan nhanh cao hơn tốc độ hòa tan của dạng liều thông thường.

Tốt hơn nữa, nếu dạng liều rắn “hòa tan nhanh” hòa tan hoàn toàn ngay khi được đặt trong khoang miệng trong thời gian được chọn từ nhóm bao gồm: ngắn hơn 2 phút; ngắn hơn 1 phút; ngắn hơn 50 giây; ngắn hơn 40 giây; ngắn hơn 30 giây; ngắn hơn 20 giây; ngắn hơn 15 giây; ngắn hơn 10 giây; ngắn hơn 7,5 giây; ngắn hơn 5 giây; ngắn hơn 4 giây; ngắn hơn 3 giây; và ngắn hơn 2 giây sau khi dùng chế phẩm dạng liều này.

“Hầu như” có nghĩa là ít nhất 60% dạng liều hòa tan nhanh đã hòa tan trong khoang miệng trong khoảng thời gian được chọn. Tốt hơn, nếu ít nhất 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97% hoặc 98% dạng liều hòa tan nhanh đã được hòa tan trong khoang miệng trong khoảng thời gian được chọn. Tốt nhất, nếu ít nhất 99% dạng liều hòa tan nhanh đã được hòa tan trong khoang miệng trong khoảng thời gian được chọn.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, không còn sót lại cặn mà người bệnh có thể phát hiện được sau khi dùng dạng liều theo sáng chế. Tốt hơn, nếu dạng liều hòa tan hoàn toàn sau khi người bệnh dùng qua đường miệng, tốt hơn là dưới lưỡi. Vì vậy, đối tượng này không phải nuốt dạng liều. Cụ thể, dược phẩm này có thể, ví dụ, được thiết kế để phân phối trong má hoặc dưới lưỡi.

Hoạt chất

Nguyên liệu có hoạt tính sinh học bao gồm các hợp chất có hoạt tính, và các hợp chất dùng trong thú y và cho người như, nhưng không chỉ giới hạn ở: chất có hoạt tính được, chế phẩm hỗ trợ dinh dưỡng, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, thực phẩm, vitamin, chất dinh dưỡng, thuốc sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, và axit nucleic. Ở dạng được ưu tiên, nguyên liệu có hoạt tính sinh học được làm thích ứng để dùng qua đường miệng.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, nguyên liệu có hoạt tính sinh học là hợp chất hữu cơ. Theo phương án được ưu tiên hơn của sáng chế, nguyên liệu có hoạt tính sinh học là hợp chất hữu cơ có hoạt tính điều trị bệnh để dùng cho người. Theo phương án khác của sáng chế, nguyên liệu có hoạt tính sinh học là hợp chất vô cơ. Nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học là dược chất, thì nó có thể là loại trung tính, bazơ hoặc axit cũng như các muối của axit hoặc bazơ. Sáng chế không chỉ giới hạn ở nhóm dược chất, kiểu sử dụng, kiểu hóa học hoặc cách nhóm theo chức năng bất kỳ.

Nguyên liệu có hoạt tính sinh học thường là chất mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này muốn có khả năng hòa tan nhanh được cải thiện để dùng qua đường miệng. Nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể là nguyên liệu có hoạt tính hoặc được chất thông thường.

Ví dụ về nguyên liệu có hoạt tính sinh học thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm hoạt chất, thuốc sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic, và các chất tương tự, chất đồng đẳng và chất dẫn xuất loại một của chúng. Nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể được chọn từ nhiều nhóm dược chất đã biết, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: dược chất chống béo phì, chất kích thích hệ thần kinh trung ương, carotenoit, corticosteroid, chất ức chế elastaza, chất diệt nấm, liệu pháp ung thư, thuốc chống nôn, thuốc giảm đau, thuốc tim mạch, chất chống viêm, như NSAID và chất ức chế COX-2, thuốc giun sán, chất chống loạn nhịp tim, kháng sinh (kể cả penixilin), chất chống đông, thuốc điều trị bệnh trầm cảm, chất trị tiểu đường, thuốc động kinh, chất kháng histamin, chất chống tăng huyết áp, chất kháng muscarin, chất diệt vi khuẩn, chất chống ung thư, chất ức chế miễn dịch, chất kháng tuyến giáp, chất diệt virus, chất làm giảm lo âu, thuốc làm dịu (thuốc ngủ và thuốc an thần), chất làm se da, chất phong bế thụ thể gây tiết alpha-adrenalin, chất phong bế nhận beta-adrenalin, sản phẩm máu và chất thay thế, chất ảnh hưởng đến sự co thắt của tim, môi chất tương

phản, chất giảm ho (thuốc long đờm và chất làm tiêu chất nhầy), chất chẩn đoán, chất tạo ảnh chẩn đoán, thuốc lợi tiểu, chất gây tiết dopamin (chất kháng Parkinson), thuốc cầm máu, chất miễn dịch, chất điều hòa lipid, chất làm giãn cơ, tác nhân giống thần kinh đối giao cảm, calxitonin và biphosphonat tuyến cận giáp, prostaglandin, dược phẩm phóng xạ, hormon giới tính (kể cả steroid), chất chống dị ứng, chất kích thích và chất gây chán ăn, tác nhân kích thích thần kinh giao cảm, chất tuyến giáp, thuốc giãn mạch, và xanthin.

Có thể tìm thấy phần mô tả về các nhóm nguyên liệu có hoạt tính sinh học này và các loại được liệt kê trong mỗi nhóm trong tài liệu của Martindale: 'The Extra Pharmacopoeia', 31st Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1996), và 'Physician's Desk Reference' (60th Ed., 2005), cả hai tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn và là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các nguyên liệu có hoạt tính có thể mua được trên thị trường và/hoặc có thể được điều chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ngoài ra, các ví dụ về các nguyên liệu có hoạt tính sinh học thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được liệt kê dưới đây:

- Chất giảm đau và chất chống viêm: aloxiprin, auranofin, azapropazon, benorylat, diflunisal, etodolac, fenbufen, fenoprofen canxi, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, axit meclofenamic, axit mefenamic, nabumeton, naproxen, oxaprozin, oxyphenbutazon, phenylbutazon, piroxicam, sulindac.
- Thuốc diệt giun sán: albendazol, bephenium hydroxynaphthoat, cambendazol, diclophen, ivermectin, mebendazol, oxamniquin, oxfendazol, oxantel embonat, praziquantel, pyrantel embonat, thiabendazol.
- Chất chống loạn nhịp: amiodaron HCl, disopyramit, flecainit axetat, quinidin sulphat.
- Chất diệt khuẩn: benethamin penicilin, xinoxacin, xiprofloxacin HCl, clarithromycin, clofazimin, cinoxilin, demecloxyclin, doxyxyclin, erythromycin, ethionamit, imipenem, axit nalidixic, nitrofurantoin, rifampixin, spiramycin, sulphabenzamit, sulphadoxin, sulphamerazin, sulphaxetamit, sulphadiazin, sulphafurazol, sulphamethoxazol, sulphapyridin, tetracyclin, trimethoprim.

- Chất chống kết tụ: dicoumarol, dipyridamol, nicoumalon, phenindion.
- Chất chống trầm cảm: amoxapin, xiclazindol, maprotilin HCl, mianserin HCl, nortriptylin HCl, trazodon HCl, trimipramin maleat.
- Chất điều trị bệnh tiểu đường: axetohexamit, clopropamit, glibenclamit, gliclazit, glipizit, tolazamit, tolbutamit.
- Chất điều trị bệnh động kinh: beclamit, carbamazepin, clonazepam, ethotoin, methoin, methsuximit, metylphenobarbiton, oxcarbazepin, paramethadion, phenaxemit, phenobarbiton, phenytoin, phensuximit, primidon, sulthiam, axit valproic.
- Chất diệt nấm: amphoterixin, butoconazol nitrat, clotrimazol, econazol nitrat, fluconazol, fluxytosin, griseofulvin, itraconazol, ketoconazol, miconazol, natamycin, nystatin, sulconazol nitrat, terbinafin HCl, terconazol, tioconazol, axit undexenoic.
- Chất điều trị bệnh gút: allopurinol, probenecid, sulphinpyrazon.
- Chất điều trị bệnh tăng huyết áp: amlodipin, benidipin, đarodipin, đilitazem HCl, diazoxit, felodipin, guanabenz axetat, indoramin, isradipin, minoxidil, nicardipin HCl, nifedipin, nimodipin, phenoxybenzamin HCl, prazosin HCl, reserpin, terazosin HCl.
- Chất điều trị bệnh sốt rét: amodiaquin, cloquin, cloproguanil HCl, halofantrin HCl, mefloquin HCl, proguanil HCl, pyrimethamin, quinin sulphat.
- Chất điều trị bệnh đau nửa đầu: dihydroergotamin mesylat, ergotamin tartrat, methysergit maleat, pizotifen maleat, sumatriptan succinat.
- Chất kháng muscarin: atropin, benzhexol HCl, biperiden, ethopropazin HCl, hyosxin butyl bromua, hyosxyamin, mepenzolat bromua, orphenadrin, oxyphenxylximin HCl, tropicamit.
- Chất chống tạo khối u và chất ức chế miễn dịch: aminoglutethimit, amsacrin, azathioprin, busulphan, clorambuxil, cyclosporin, đacarbazin, estramustin, etoposit, lomustin, melphalan, mercaptopurin, metotrexat, mitomycin, mitotan, mitozantron, procarbazin HCl, tamoxifen xitrat, testolacton.

- Chất diệt động vật nguyên sinh: benznidazol, clioquinol, decoquinat, diiodohydroxyquinolin, diloxanit furoat, đinitolmit, furzolidon, metronidazol, nimorazol, nitrofurazon, ornidazol, tinidazol.
- Chất kháng tuyến giáp: carbimazol, propylthiouraxil.
- Chất làm giảm lo âu, chất làm dịu, thuốc ngủ và thuốc an thần: alprazolam, amylobarbiton, barbiton, bentazepam, bromazepam, bromperidol, brotizolam, butobarbiton, carbromal, clodiazepoxit, clomethiazol, clopromazin, clobazam, clotiazepam, clozapin, diazepam, droperidol, ethinamat, flunanison, flunitrazepam, fluopromazin, flupenthixol decanoat, fluphenazin decanoat, flurazepam, haloperidol, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meprobamat, methaqualon, midazolam, nitrazepam, oxazepam, pentobarbiton, perphenazin pimozit, procloperazin, sulpirit, temazepam, thioridazin, triazolam, zopiclon.
- Chất phong bế beta: axebutolol, alprenolol, atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol.
- Chất ảnh hưởng đến sự co thắt của tim: amrinon, digitoxin, digoxin, enoximon, lanatosit C, medigoxin.
- Corticosteroid: beclomethason, betamethason, budesonit, cortison axetat, desoxymethason, dexamethason, fludrocortison axetat, flunisolit, flucortolon, fluticason propionat, hydrocortison, methylprednisolon, prednisolon, prednison, triamxinolon.
- Chất lợi tiểu: axetazolamit, amilorit, bendrofluazit, bumetanit, clothiazit, clothalidon, axit ethacrynic, frusemit, metolazon, spironolacton, triamteren.
- Chất điều trị bệnh Parkinson: bromocriptin mesylat, lysurit maleat.
- Chất điều trị bệnh dạ dày-ruột non: bisacodyl, ximetidin, xisaprit, diphenoxylat HCl, domperidon, famotidin, loperamit, mesalazin, nizatidin, omeprazol, ondansetron HCl, ranitidin HCl, sulphasalazin.
- Chất kháng thụ thể histamin H1: acrivastin, astemizol, xinnarizin, xyclizin, xyproheptadin HCl, dimenhydrinat, flunarizin HCl, loratadin, meclozin HCl, oxatomit, terfenadin, triprolidin.

- Chất điều hòa lipid: bezafibrat, clofibrat, fenofibrat, gemfibrozil, probucol.
- Thuốc gây tê cục bộ: Thuốc thần kinh-cơ: pyridostigmin.
- Nitrat và các chất khác điều trị bệnh viêm họng: amyl nitrat, glyxeryl trinitrat, isosorbit đinitrat, isosorbit mononitrat, pentaerytritol tetranitrat.
- Chất dinh dưỡng: betacaroten, vitamin A, vitamin B2, vitamin D, vitamin E, vitamin K.
- Thuốc giảm đau opioit: codein, dextropropoxyphen, diamorphin, dihydrocodein, meptazinol, methadon, morphin, nalbuphin, pentazoxin, medazolam, fentanyl.
- Vacxin dùng qua đường miệng: Vacxin được thiết kế để phòng tránh hoặc làm giảm các triệu chứng của bệnh tiêu biểu gồm các bệnh dưới đây, dù danh mục bệnh này không là triệt để: bệnh cúm, bệnh lao, bệnh viêm màng não, bệnh viêm gan, bệnh ho gà, bệnh bại liệt, bệnh uốn ván, bệnh bạch hầu, bệnh sốt rét, bệnh dịch tả, bệnh mụn rộp, bệnh thương hàn, HIV, bệnh AIDS, bệnh sởi, bệnh Lyme, bệnh tiêu chảy của khách du lịch, bệnh viêm gan A, B và C, bệnh viêm tai giữa, bệnh sốt Dengue, bệnh dại, bệnh bạch hầu-thanh quản, bệnh sởi, bệnh sốt vàng, bệnh lỵ, bệnh viêm phổi do nhiễm khuẩn *Legionella*, bệnh nhiễm toxoplasma, bệnh sốt Q, bệnh sốt xuất huyết, bệnh sốt xuất huyết Argentina, bệnh mục xương, bệnh Chagas, bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu do *E. coli* gây ra, bệnh phế cầu khuẩn, bệnh quai bị, và bệnh Chikungunya.
- Vacxin để phòng ngừa hoặc làm giảm các triệu chứng của các hội chứng bệnh tiêu biểu khác dưới đây, dù danh mục các sinh vật gây bệnh này không là triệt để: các loài *Vibrio*, các loài *Salmonella*, các loài *Bordetella*, các loài *Haemophilus*, *Toxoplasmosis gondii*, virus cự bào, các loài *Chlamydia*, các loài *Streptococcal*, virus Norwalk, *Escherischia coli*, *Helicobacter pylori*, Rotavirus, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, adenovirus, virus Epstein Barr, virus gây bệnh viêm não Nhật Bản, *Pneumocystis carini*, virus herpes gây bệnh mụn rộp, các loài *Clostridia*, virus hợp bào hô hấp, các loài *Klebsiella*, các loài *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa*, Parvovirus, các loài *Campylobacter*, các loài *Rickettsia*, *Varicella zoster*, các loài *Yersinia*, virus Ross River, virus J. C., *Rhodococcus equi*, *Moraxella catarrhalis*,

Borrelia burgdorferi và *Pasteurella haemolytica*. Các ví dụ cụ thể khác nữa bao gồm opioit như fentanyl hoặc midazolam.

- Vacxin dùng để điều trị các tình trạng bệnh lý được điều hòa miễn dịch không lây nhiễm: như các tình trạng dị ứng bệnh lý khu trú và toàn thân như bệnh sốt mùa cỏ khô, bệnh hen, bệnh viêm đa khớp dạng thấp và bệnh ung thư biểu mô.

- Vacxin dùng trong thú y: bao gồm các vacxin phòng bệnh coccidia, bệnh Newcastle, bệnh viêm phổi súc vật địa phương, bệnh bạch cầu mèo, bệnh viêm mũi teo, bệnh viêm quầng, bệnh lở mồm long móng, bệnh viêm phổi lợn, và các tình trạng bệnh lý khác và các bệnh nhiễm khuẩn khác và các tình trạng bệnh tự miễn ảnh hưởng đến vật nuôi và động vật ở trang trại.

- Protein, peptit và các thuốc tái tổ hợp: insulin (dạng hexamer/dimer/monomer), glucagon, hormon sinh trưởng (somatotropin), polypeptit hoặc chất dẫn xuất của chúng, (tốt hơn là có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 1000 đến 300.000), calxitonin và các cải biến tổng hợp của chúng, enkephalin, inteferon (cụ thể là inteferon Alpha-2 để điều trị các bệnh cảm lạnh thông thường), LHRH và các chất tương tự (nafarelin, buserelin, zolidex), GHRH (hormon giải phóng hormon sinh trưởng), secretin, chất đối kháng bradykin, GRF (yếu tố giải phóng sinh trưởng), THF, TRH (hormon giải phóng thyrotropin), chất tương tự ACTH, IGF (yếu tố sinh trưởng tương tự insulin), CGRP (peptit liên quan đến gen calxitonin), peptit natri lợi niệu tâm nhĩ, chất gây co mạch và các chất tương tự (DDAVP, lypressin), yếu tố VIII, G-CSF (yếu tố kích thích quần thể bạch cầu hạt), EPO (erythropoietin).

- Hormon giới tính: clomiphen xitrat, danazol, ethinyloestradiol, medroxyprogesteron axetat, mestranol, metyltestosteron, norethisteron, norgestrel, oestradiol, oestrogen đã tiếp hợp, progesteron, stanozolol, stibioestrol, testosteron, tibolon.

- Chất diệt tinh trùng: nonoxynol 9.

- Chất kích thích: amphetamin, dexamphetamin, dexfenfluramin, fenfluramin, mazindol, pemolin.

Mặc dù khả năng áp dụng chung của phương pháp theo sáng chế, các ví dụ cụ thể hơn về nguyên liệu có hoạt tính sinh học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: haloperidol (chất đối kháng dopamin), DL isoproterenol hydroclorua (chất chủ vận gây

tiết β -adrenalin), terfenadin (chất đối kháng H1), propranolol hydroclorua (chất đối kháng gây tiết β -adrenalin), desipramin hydroclorua (chất điều trị bệnh trầm cảm), sildenafil xitrat, tadalafil và vardenafil. Các thuốc giảm đau thứ yếu (chất ức chế xyclooxygenaza), axit fenamic, piroxicam, chất ức chế Cox-2, naproxen, và các chất khác, có thể cũng có lợi khi được bào chế thành dạng liều dùng qua đường miệng theo sáng chế.

Các ví dụ khác nữa về nguyên liệu có hoạt tính sinh học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: alfaxalon, axetyl digoxin, chất tương tự axyclovir, alprostadil, aminofostin, anipamil, antithrombin III, atenolol, azidothymidin, beclobrat, beclomethason, belomyxin, benzocain và chất dẫn xuất, beta caroten, beta endorphin, beta inteferon, bezafibrat, binovum, biperiden, bromazepam, bromocriptin, buxindolol, buflomedil, bupivacain, busulfan, cadralazin, camptothecin, canthaxanthin, captopril, carbamazepin, carboprost, xefalexin, xefalotin, xefamandol, xefazedon, xefloxim, xefinenoxim, xefoperazon, xefotaxim, xefoxitin, xefsulodin, xeftizoxim, clorambuxil, axit chromoglyxinic, xiclonicat, xiglitazon, clonidin, cortexolon, corticosteron, cortisol, cortison, xyclophosphamid, xyclosporin A và các xyclosporin khác, xytarabin, desocriptin, desogestrel, dexamethason este như các chất đối kháng axetat, dezoxin, diazepam, diclofenac, dideoxyadenosin, dideoxyinosin, digitoxin, digoxin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin, diltiazem, dopamin, doxorubicin, econazol, endralazin, enkephalin, enalapril, epoprostenol, estradiol, estramustin, etofibrat, etoposit, yếu tố ix, yếu tố viii, felbamat, fenbendazol, fenofibrat, fexofenadin, flunarizin, flurbiprofen, 5-floraxil, flurazepam, fosfomyxin, fosmidomyxin, furosemit, gallopamil, gama inteferon, gentamixin, gepefrin, gliclazit, glipizit, griseofulvin, haptoglobulin, vaccin viêm gan B, hydralazin, hydrochlorothiazit, hydrocortison, ibuprofen, ibuproxam, indinavir, indomethacin, chất tương phản x-quang thõm được iot hóa như iodamid, ipratropi bromua, ketoconazol, ketoprofen, ketotifen, ketotifen fumarat, K-strophanthin, labetalol, vaccin lactobacillus, lidocain, lidoflazin, lisurit, lisurit hydro maleat, lorazepam, lovastatin, axit mefenamic, melphalan, memantin, mesulergin, metergolin, metotrexat, metyl digoxin, metylprednisolon, metronidazol, metisoprenol, metipranolol, metkephamid, metolazon, metoprolol, metoprolol tartrat, miconazol, miconazol nitrat, minoxidil, misonidazol, molsidomin, nadolol, nafiverin, nafazatrom, naproxen, insulin tự nhiên, nesapidil, nicardipin, nicorandil, nifedipin, niludipin,

nimodipin, nitrazepam, nitrendipin, nitrocamptothecin, 9-nitrocamptothecin, olanzapin, oxazepam, oxprenolol, oxytetracyclin, các penixilin như penixilin G benethamin, penecillin O, phenylbutazon, picotamit, pindolol, piposulfan, piretanit, piribedil, piroxicam, pirprofen, chất hoạt hóa plasminogenici, prednisolon, prednison, pregnenolon, procarbacin, procaterol, progesteron, proinsulin, propafenon, propranolol, propentofyllin, propofol, propranolol, raloxifen, rifapentin, simvastatin, insulin bán tổng hợp, sobrerol, somastotin và chất dẫn xuất của chúng, somatropin, stilamin, sulfinalol hydroclorua, sulfinpyrazon, suloctidil, suprofen, sulproston, insulin tổng hợp, talinolol, taxol, taxotere, testosterone, testosterone propionat, testosterone undecanoat, tetracan HI, tiaramit HCl, tolmetin, tranilast, triquilar, tromantadin HCl, urokinaza, valium, verapamil, vidarabin, muối natri phosphat vidarabin, vinblastin, vinburin, vincamin, vincristin, vindesin, vinpoxetin, vitamin A, vitamin E succinat, và chất tương phản X-quang.

Ngoài ra, cũng kỳ vọng rằng các đơn vị cấu trúc hóa học mới (new chemical entity - NCE) và các hoạt chất khác mà chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế là thích hợp để phân phối chúng sẽ được tạo ra hoặc có bán trên thị trường trong tương lai và có thể được dùng làm nguyên liệu có hoạt tính sinh học.

Nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể là nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin (epinephrin), hoặc muối adrenalin, như adrenalin bitartrat hoặc adrenalin hydroclorua. Theo cách khác, nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin có thể được cung cấp ở dạng chất tương tự và hợp chất có liên quan đến adrenalin, như norepinephrin, isoprenalin; hoặc chất có tác dụng kích thích thần kinh giao cảm như tyramin, ephedrin, pseudoephedrin, amphetamin, salbutamol, và terbutalin.

Nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể là chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrophan hoặc ketamin.

Nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể là chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5). Tốt hơn, nếu chất ức chế

guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Tốt hơn, nếu chế phẩm dạng liều rắn là dạng được chọn từ nhóm bao gồm: viên nhện; viên nén; viên nang; viên tròn; bột; viên; hạt; và màng. Chế phẩm dạng liều rắn cần được làm thích ứng để không để lại cặn của dạng liều này trong khoang miệng mà người bệnh có thể phát hiện được. Bất kể chế phẩm dạng liều rắn được cung cấp ở dạng nào; nó phải phân rã nhanh trong khoang miệng, và cho phép hòa tan nhanh nguyên liệu có hoạt tính sinh học để được hấp thụ bằng cách khuếch tán qua niêm mạc miệng và trực tiếp vào hệ tuần hoàn máu. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Các thành phần

Tốt hơn, nếu chế phẩm dạng liều rắn hầu như không chứa tinh bột. Theo phương án khác nữa của sáng chế, dược phẩm là chế phẩm dạng liều rắn cũng hầu như không chứa tinh bột. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Lượng chính xác của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong chế phẩm dạng liều rắn sẽ phụ thuộc vào loại nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn. Tuy nhiên, nguyên liệu có hoạt tính thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,02% đến 95%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,02% đến 20% hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1% đến 75%, từ 1% đến 45% trọng lượng khô của dạng liều.

Nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể thường có mặt trong chế phẩm dạng liều rắn với lượng được chọn từ nhóm bao gồm: 5mg; 10mg; 15mg; 20mg; 25mg; 30mg; 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 60mg và 100mg.

Tốt hơn, nếu chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế còn chứa ít nhất một chất tạo nền.

Trong hệ thống đã được đông khô đã biết, gelatin là chất mang hoặc chất tạo cấu trúc được sử dụng thường xuyên nhất do khả năng tạo ra vách của nó. Gelatin là polyme hòa tan trong nước, và nhờ vậy, khi được trộn với các thành phần có hoạt tính dược lý trong nước; hiện tượng tăng độ nhớt của dung dịch sau một khoảng thời gian có thể làm giảm độ hòa tan của các thuốc kém hòa tan trong hỗn hợp này, và dẫn đến huyền phù chứa dược chất trong chất nền gelatin. Điều này có thể gây ra hiện tượng

tách pha; và được chất ở dạng vô định hình hoặc dạng tinh thể không thể được phân tán đồng nhất trong chất nền, mà cuối cùng sẽ ảnh hưởng đến độ hòa tan và độ hấp thụ của thành phẩm. Do đó, tốt hơn là gelatin không có mặt trong chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế.

Mức độ hiệu nghiệm của chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế tùy thuộc vào nguyên liệu có hoạt tính sinh học hòa tan trong thể tích nhỏ của dịch thể, như trong khoang miệng, trước khi hấp thụ vào hệ tuần hoàn. Do đó, tốc độ hòa tan của dạng liều là điều quan trọng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chế phẩm dạng liều rắn chứa chất siêu gây rã dưới dạng ít nhất một nguyên liệu tạo chất nền.

Các nguyên liệu polyme khác thích hợp để tạo ra chất nền có thể được chọn cho ứng dụng cụ thể trong chế phẩm dạng liều rắn, đặc biệt là cho hệ phân phối thuốc đặc hiệu vị trí như trong khoang miệng. Các chất tạo chất nền theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm: gelatin không phải của động vật có vú, dextrin, protein đậu tương, protein lúa mì, protein của hạt cây mã đề, gồm acaxia, gồm guar, gồm aga, gồm xanthin, polysacarit; alginat; natri carboxymetylxenluloza; caraginan; dextran; pectin; đường; axit amin; tinh bột; tinh bột cải biến; carboxymetylxenluloza; hydroxypropylmetylxenluloza; các muối vô cơ của hydroxypropyl xenluloza và metyl xenluloza; polyme tổng hợp; các phức chất amylopectin, polypeptit/protein hoặc poly-sacarit.

Nguyên liệu tạo chất nền trong chế phẩm dạng liều rắn có thể là hydrat cacbon. Tốt hơn, nếu hydrat cacbon được chọn từ nhóm bao gồm: manitol; dextroza; lactoza; galactoza; trehaloza; và xyclodextrin.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, ít nhất một chất tạo nền trong chế phẩm dạng liều rắn là glyxin. Glyxin là axit amin có tính chất thẩm ướt tốt và thích hợp đối với chế phẩm hòa tan nhanh. Lượng nhỏ glyxin có thể được dùng trong chế phẩm theo sáng chế để kiểm soát tốc độ hòa tan của dạng liều. Hơn thế nữa, glyxin còn có thể được dùng làm chất chống xẹp, mà duy trì dạng liều khỏi bị co trong quy trình sản xuất hoặc sau khi đóng gói. Theo một phương án, glyxin có mặt trong dạng liều theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 7,5%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% trọng lượng khô của dạng liều. Tốt hơn, nếu glyxin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% trọng lượng khô của dược phẩm dạng liều.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, ít nhất một chất tạo nền trong chế phẩm dạng liều rắn là natri carboxymetylxenluloza. Nếu ít nhất một chất tạo nền là natri carboxymetylxenluloza, thì polyme có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 19% trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều rắn. Theo phương án được ưu tiên, natri carboxymetylxenluloza có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 15% trọng lượng khô của dạng liều. Theo phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, natri carboxymetylxenluloza có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1,0% trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều rắn. Tốt hơn, nếu natri carboxymetylxenluloza có mặt với lượng tính theo trọng lượng khô của dược phẩm của dạng liều được chọn từ nhóm bao gồm: 0,05% đến 19%; 0,1% đến 15%; và 0,1% đến 10%.

Theo phương án khác của sáng chế, dạng liều chứa amylopectin dưới dạng ít nhất một chất tạo nền. Amylopectin có khả năng làm tăng mức độ giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học bằng cách thúc đẩy sự phân rã của chế phẩm này. Amylopectin có thể có mặt trong dạng liều với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến không lớn hơn 20% trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều rắn. Amylopectin có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% đến 17% trọng lượng khô của dạng liều. Tốt hơn, nếu amylopectin có mặt với lượng tính theo trọng lượng khô của dược phẩm của dạng liều được chọn từ nhóm bao gồm: 2% đến 17%; và 2% đến 15%.

Theo phương án khác của sáng chế, chế phẩm dạng liều rắn có thể chứa chất tạo nền như manitol. Manitol là thành phần mà có thể hỗ trợ trong cấu trúc tinh thể và ảnh hưởng đến độ cứng của dạng liều. Nếu manitol có mặt trong dạng liều, thì nó có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 80%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10% đến 60%, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 10% đến 50% trọng lượng khô của dạng liều.

Chế phẩm dạng liều rắn có thể chứa muối vô cơ. Tốt hơn, nếu muối vô cơ được chọn từ nhóm bao gồm: natri phosphat; natri clorua; và nhôm silicat.

Chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế có thể chứa axit amin. Tốt hơn, nếu axit amin được chọn từ nhóm bao gồm: glyxin; L-alanin; axit L-aspartic; axit L-glutamic; L-hydroxyprolin; L-isoleuxin; L-leuxin; và L-phenylalanin.

Tốt hơn, nếu chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế còn có thể hầu như không chứa tinh bột.

Để đạt được sự hòa tan nhanh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học ra khỏi chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế, các chất pha loãng có thể được bổ sung vào làm ít nhất một nguyên liệu tạo chất nền. Các chất pha loãng bao gồm xenluloza vi tinh thể (ví dụ, Avicel PH 101® và Avicel PH 102®), lactoza, tinh bột và sorbitol. Các chất pha loãng này có thể có mặt trong dạng liều ở dạng riêng lẻ hoặc hỗn hợp theo tỷ lệ khác nhau, và có thể nằm trong khoảng từ 1% đến 80%, tốt hơn là khoảng từ 2% đến 50%, riêng rẽ hoặc tích lũy.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm dạng liều rắn chứa xenluloza vi tinh thể làm ít nhất một chất tạo nền. Xenluloza vi tinh thể có thể hoạt động như chất độn và chất kết dính trong dạng liều theo sáng chế. Xenluloza vi tinh thể có khả năng lèn chặt bằng áp suất ép tối thiểu, và tạo ra dạng liều cứng, ổn định, tốt hơn là dạng liều hòa tan nhanh. Do diện tích bề mặt lớn và độ xốp bên trong cao, xenluloza vi tinh thể có khả năng hút và giữ lại lượng nước lớn, là điều mong muốn trong dạng liều theo sáng chế. Nếu chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế chứa xenluloza vi tinh thể, nó có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10%, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1% đến 8% trọng lượng khô của dạng liều này.

Tốt hơn, nếu chế phẩm dạng liều rắn hoặc được phẩm theo sáng chế có thể hầu như không chứa Avicel.

Theo phương án được ưu tiên khác, chế phẩm dạng liều rắn chứa ít nhất một chất làm trơn. Dạng liều theo sáng chế có thể chứa chất làm trơn như polyetylen glycol (PEG) 1000, 2000, 4000 và 6000, natri lauryl sulphat, mỡ hoặc dầu. Một ưu điểm của việc sử dụng các chất làm trơn này là để hỗ trợ việc tháo dạng liều ra khỏi khuôn. Chất làm trơn có thể có mặt trong dạng liều ở dạng riêng lẻ hoặc hỗn hợp theo tỷ lệ khác nhau, và có thể nằm trong khoảng từ 0,05% đến 5%, tốt hơn là từ 0,1% đến 2%, tốt hơn là khoảng 1,5%, riêng rẽ hoặc tích lũy. Theo một phương án, dược phẩm này chứa từ 0,05% đến 5% polyetylen glycol 2000, tốt hơn là chứa từ 0,1% đến 2% polyetylen glycol 2000, tốt hơn là chứa khoảng 1,5% polyetylen glycol 2000 tính theo trọng lượng khô của dạng liều, hoặc dưới dạng hỗn hợp gồm các glycol khác nhau. Theo cách khác, PEG 2000 có thể được thay thế bằng PEG 1000.

Theo phương án được ưu tiên khác, chế phẩm dạng liều rắn chứa ít nhất một chất phản ứng đệm. Tốt hơn, nếu chất phản ứng đệm trong chế phẩm dạng liều rắn tạo

ra độ pH của nước bọt nằm trong khoảng từ 7,0 đến 7,8 khi được hòa tan trong khoang miệng. Chất phản ứng đệm này có thể cải thiện sự hấp thụ dưới lưỡi của các hợp chất bazơ yếu. Chất phản ứng đệm rắn có thể được chọn từ nhóm bao gồm: natri dihydrophosphat dehydrat, natri hydro phosphat, natri hydro cacbonat và natri cacbonat, mà có thể có mặt trong dạng liều ở dạng riêng lẻ hoặc hỗn hợp theo tỷ lệ khác nhau về nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trọng lượng của dược phẩm.

Theo cách khác, chất phản ứng đệm rắn có thể được chọn từ danh mục bao gồm: axit alginic, axit ascorbic, axit xitric, axit malic, axit succinic và axit tartaric, mà có thể có mặt trong dạng liều ở dạng riêng lẻ hoặc hỗn hợp theo tỷ lệ khác nhau ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trọng lượng của dược phẩm này. Tốt hơn, nếu chất phản ứng đệm là axit xitric, mà có thể có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trọng lượng của chế phẩm dạng liều rắn, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5%, tốt nhất là khoảng 2,0%.

Ví dụ, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong chế phẩm dạng liều rắn là sildenafil, cấu trúc phân tử của sildenafil có cả tâm axit yếu và tâm bazơ yếu. Điều đó có nghĩa là độ hòa tan của sildenafil trong nước bị tác động bởi trị số độ pH dung dịch và hai trị số độ pH tối ưu (độ pH lớn nhất) là 4,5 và 10,24. Do đó, để cải thiện sự hấp thụ qua màng nhầy của sildenafil, chế phẩm dạng liều rắn có thể có chứa chất phản ứng đệm rắn mà tạo ra độ pH của nước bọt nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0 khi được hòa tan trong khoang miệng. Việc làm tăng độ pH của dung dịch chứa sildenafil có thể làm giảm tỷ lệ giữa các hạt không được ion hóa với các hạt được ion hóa, mà sẽ dẫn đến việc tăng cường sự hấp thụ qua màng nhầy.

Tốt hơn, nếu chất phản ứng đệm là natri cacbonat, mà có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trọng lượng chế phẩm dạng liều rắn, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1%, tốt nhất là khoảng 0,3% hoặc 0,5% chế phẩm dạng liều rắn.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm dạng liều rắn có thể chứa ít nhất một chất tăng mức độ hấp thụ. Chất tăng mức độ hấp thụ có thể là polysacarit và có thể tích điện dương. Tốt hơn, nếu chất tăng mức độ hấp thụ là β -cyclodextrin hoặc chất dẫn xuất của chúng. β -cyclodextrin hoặc chất dẫn xuất có thể có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trọng lượng khô của dạng liều, tốt hơn là nằm trong khoảng

từ 0,2% đến 2%, và tốt nhất là khoảng 1%. Theo cách khác, ít nhất một chất tăng mức độ hấp thụ có thể là glyxeryl trinitrat (còn được gọi là GTN hoặc nitroglyxerin) hoặc chất dẫn xuất của chúng. Glyxeryl trinitrat hoặc chất dẫn xuất có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 20% trọng lượng khô của dạng liều, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2% đến 4%, và tốt nhất là khoảng 2%.

Chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế có thể chứa chất keo tụ để duy trì sự phân bố của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong nền trong quy trình sản xuất. Chất keo tụ có thể là gôm. Tốt hơn, nếu gôm là gôm xanthan. Gôm xanthan có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều rắn, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2% đến 2%, và tốt nhất là khoảng 1%.

Theo phương án được ưu tiên khác, chế phẩm dạng liều rắn chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt. Để hỗ trợ sự hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học vào môi trường nước như khoang miệng, chất hoạt động bề mặt có thể được bổ sung vào dung dịch làm chất thấm ướt. Chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm chất tẩy rửa anion như natri lauryl sulfat, dioctyl natri sulfosuccinat và dioctyl natri sulfonat. Chất tẩy rửa cation có thể được sử dụng và là benzalkoni clorua hoặc benzethoni clorua. Danh mục của các chất tẩy rửa không ion có thể bao gồm lauromacrogol 400, polyoxyl 40 stearat, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyetylen 10, 50 và 60, glyxerol monostearat, polysorbate 40, 60, 65 và 80, este sucroza của axit béo, metyl xenluloza và carboxymetyl xenluloza. Các chất hoạt động bề mặt này có thể có mặt trong dạng liều ở dạng riêng lẻ hoặc hỗn hợp theo tỷ lệ khác nhau. Tốt hơn, nếu chất hoạt động bề mặt hỗ trợ cho việc tạo ra chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Các chất phụ gia có tiềm năng tăng mức độ hấp thụ của nguyên liệu có hoạt tính sinh học cũng có thể có mặt trong chế phẩm dạng liều rắn. Các chất phụ gia này có thể được chọn từ danh mục bao gồm: axit béo như axit oleic, axit linoleic và axit linolenic.

Nhằm tăng cường mức độ hấp dẫn về mặt thẩm mỹ và về vị của chế phẩm dạng liều rắn đối với đối tượng, dạng liều này còn có thể chứa ít nhất một chất phụ gia, như chất tạo màu hoặc chất tạo vị. Tốt hơn, nếu chất tạo màu có thể là chất nhuộm FD&C màu xanh da trời số 2 và màu đỏ số 40; chất tạo vị có thể được chọn từ danh mục bao gồm: chất tạo vị cam, chất tạo vị bạc hà, chất tạo vị mâm xôi và chất tạo vị caramen,

và/hoặc các chất làm ngọt như aspartam và sacarin, hoặc hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chất tạo vị.

Do đó, theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề xuất dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(a) ít nhất một nguyên liệu có hoạt tính sinh học và

(b) ít nhất một chất tạo nền,

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng; trong đó chế phẩm dạng liều này chứa 0,29% natri cacbonat, 0,59% natri carboxymetylxenluloza, 1,48% PEG 2000, 2,97% glyxin, 5,93% xenluloza vi tinh thể; 14,84% amylopectin, 29,67% lactoza và 44,23% manitol theo trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều rắn; và không tạo ra lượng cặn đáng kể có thể phát hiện được còn sót lại trong khoang miệng của người bệnh. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh. PEG 2000 có thể được thay thế bằng PEG 1000 có cùng các ưu điểm như dạng liều dùng qua đường miệng nêu trên.

Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin, hoặc muối adrenalin. Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

- Chất mang và tá dược

Như nêu trên, chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế có thể có chứa một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Việc sử dụng chất mang dược dụng để sản xuất thuốc như chế phẩm dạng liều rắn, kể cả chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh, là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trừ trường hợp mà chất mang dược dụng thông thường bất kỳ

không tương thích với nguyên liệu có hoạt tính sinh học, sáng chế bao hàm việc sử dụng chúng trong việc sản xuất dạng liều rắn theo sáng chế.

Chất mang được dụng theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều ví dụ sau:

(1) chất hoạt động bề mặt và polyme bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở polyetylen glycol (PEG), polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, crospovidon, copolyme polyvinylpyrrolidon-polyvinylacrylat, chất dẫn xuất của xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, carboxymetyletyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza phtalat, polyacrylat và polymetacrylat, ure, đường, rượu polyhydric, và polyme của chúng, chất nhũ hóa, gồm đường, tinh bột, axit hữu cơ và muối của chúng, vinyl pyrrolidon và vinyl axetat; và/hoặc

(2) chất liên kết như các xenluloza khác nhau và polyvinylpyrrolidon được liên kết ngang, xenluloza vi tinh thể; và/hoặc

(3) chất độn như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, xenluloza vi tinh thể và các tinh bột khác nhau; và/hoặc

(4) chất làm trơn như chất tác động lên khả năng chảy của bột cần ép, bao gồm silic đioxit dạng keo, đá talc, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, silicagel; và/hoặc

(5) chất làm ngọt như chất làm ngọt tự nhiên hoặc nhân tạo bất kỳ bao gồm sucroza, xylitol, natri sacarin, xyclamat, aspartam, và axesulfame K; và/hoặc

(6) chất tạo vị; và/hoặc

(7) chất bảo quản như kali sorbat, metylparaben, propylparaben, axit benzoic và các muối của nó, các este khác của axit parahydroxybenzoic như butylparaben, rượu như rượu etylic hoặc benzylic, các chất hóa học phenol như phenol, hoặc các hợp chất bậc bốn như benzalkoni clorua; các chất chống oxy hóa như axit ascorbic, kali sorbat, natri bisulfat natri metabisulfit và axit sorbic; và/hoặc

(8) chất đệm; và/hoặc

(9) chất pha loãng như chất độn trợ dụng, như xenluloza vi tinh thể, lactoza, điaxit canxi phosphat, sacarit, và/hoặc các hỗn hợp gồm các chất bất kỳ nêu trên; và/hoặc

(10) chất thấm ướt như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột ngô, và tinh bột cải biến, croscarmelloza natri, crosspovidon, natri tinh bột glycolat, và hỗn hợp của chúng; và/hoặc

(11) chất gây phân rã; và/hoặc

(12) chất sủi bọt như cặp chất sủi bọt như axit hữu cơ (ví dụ, axit xitric, axit tartaric, axit malic, axit fumaric, axit adipic, axit succinic, và axit alginic và anhydrit và muối của các axit này), hoặc cacbonat (ví dụ, natri cacbonat, kali cacbonat, magie cacbonat, natri glyxin cacbonat, L-lysin cacbonat, và arginin cacbonat) hoặc bicarbonat (ví dụ, natri bicarbonat hoặc kali bicarbonat);

(13) chất tăng mức độ hấp thụ như glyxeryl trinitrat; và/hoặc

(14) các tá dược được dụng khác.

Theo phương án khác, nhiều hơn một nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể được kết hợp vào chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế. Theo một ví dụ, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học là adrenalin, thì có thể thu được chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh mà tạo ra tính chất giải phóng khác biệt— giải phóng sớm ra khỏi adrenalin, và giải phóng muộn adrenalin có kích thước trung bình lớn hơn.

Các chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế là thích hợp để sử dụng cho động vật, và cụ thể là cho người, thường là phải vô trùng và ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản. Chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể được bào chế ở dạng rắn, liposom, hoặc các cấu trúc được sắp xếp khác thích hợp với nồng độ thuốc cao được làm thích ứng để phân phối qua đường miệng.

Nồng độ thực của dược dạng liều chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế có thể thay đổi theo bản chất của nguyên liệu có hoạt tính sinh học, cũng như hiệu quả tiềm năng gia tăng do các ưu điểm của việc cung cấp và dùng nguyên liệu có hoạt tính sinh học. Do đó, thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng nguyên liệu có hoạt tính sinh học cần thiết để tạo ra đáp ứng điều trị bệnh ở đối tượng. Lượng hữu hiệu để sử dụng sẽ phụ thuộc vào: tác dụng điều trị bệnh mong muốn; hiệu lực của nguyên liệu có hoạt tính sinh học; thời gian điều trị bệnh mong muốn; giai đoạn và mức độ nghiêm

trọng của bệnh cần được điều trị; thể trọng và tình trạng sức khỏe chung của người bệnh; và quyết định của thầy thuốc kê đơn.

Ví dụ, nếu adrenalin là nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế, thì nồng độ thực của dạng liều chứa adrenalin có thể thay đổi tùy theo bản chất của chất chống dị ứng/chống phản vệ, cũng như hiệu quả tiềm năng gia tăng do các ưu điểm của việc cung cấp và dùng chất chống dị ứng.

Chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế được cho đối tượng dùng qua đường miệng. Chế phẩm dạng liều rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nhện, viên nang, viên nén, viên tròn, bột, phiến, màng và hạt. Tốt hơn, nếu chế phẩm dạng liều rắn được dùng dưới lưỡi. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Việc kết hợp các tá dược thường được sử dụng bất kỳ, như các tá dược được liệt kê trên đây, và thường là lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 95% nguyên liệu có hoạt tính sinh học, và tốt hơn nữa là lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 75% nguyên liệu, sẽ tạo ra chế phẩm dạng liều rắn không độc được dùng để dùng qua đường miệng.

Mặc dù chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế có thể được dùng làm viên nhện, viên nén, viên nang; viên tròn; bột; phiến; hạt; hoặc màng, dạng liều dùng qua đường miệng theo sáng chế cũng là thích hợp để sử dụng bằng máy khí dung, bằng cách phun hoặc siêu âm, và thường chứa chế phẩm dạng liều rắn được tạo huyền phù trong nước. Dạng liều theo sáng chế có thể còn chứa dung dịch đệm và đường đơn giản (ví dụ, để làm ổn định protein và điều chỉnh áp suất thẩm thấu). Chế phẩm để dùng bằng máy khí dung còn có thể chứa chất hoạt động bề mặt, để làm giảm hoặc ngăn chặn sự kết tụ gây ra bởi bề mặt của các hợp chất do sự phun mù dung dịch trong quá trình tạo ra sol khí. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Tốt hơn, nếu chế phẩm dạng liều rắn được phun mù không để lại cặn của dạng liều này trong khoang miệng mà người bệnh có thể phát hiện được. Nguyên liệu có hoạt tính sinh học hòa tan nhanh trong dạng liều được phun mù cần phải nhanh để được hút bằng cách khuếch tán qua niêm mạc miệng và trực tiếp vào hệ tuần hoàn máu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(a) nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và

(b) ít nhất một chất tạo nền,

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin, hoặc muối adrenalin. Theo cách khác, adrenalin có thể được cung cấp ở dạng chất tương tự và hợp chất có liên quan đến adrenalin, như norepinephrin, isoprenalin; hoặc chất có tác dụng kích thích thần kinh giao cảm như tyramin, ephedrin, pseudoephedrin, amphetamin, salbutamol, và terbutalin.

Theo một phương án, nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, như adrenalin, có mặt với lượng tính theo trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều rắn được chọn từ nhóm bao gồm: 0,01% đến 95%; 0,1% đến 75% và 1% đến 45%.

Theo phương án khác, dạng liều chứa:

(a) 0,01% đến 95% trọng lượng (khô) nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin;

(b) 2% đến 17% trọng lượng (khô) amylopectin;

(c) 0,01% đến 50% trọng lượng (khô) ít nhất một chất tạo nền;

(d) 0,01% đến 40% trọng lượng (khô) chất độn;

(e) 0,01% đến 10% trọng lượng (khô) axit amin; và

(f) 0,01% đến 20% trọng lượng (khô) glycol/chất hoạt động bề mặt;

(g) 0,01% đến 60% trọng lượng (khô) hydrat cacbon;

(h) 0,1% đến 1% trọng lượng (khô) chất phản ứng đệm rắn;

(i) 0,01% đến 20% trọng lượng (khô) chất tăng mức độ hấp thụ.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề xuất dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều

thụ thể gây tiết adrenalin, như adrenalin, trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(a) nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin; và

(b) ít nhất một chất tạo nền,

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa 0,25% natri cacbonat, 0,50% natri carboxymetylxenluloza, 1,25% PEG 2000, 2,49% glyxin, 2,49% xenluloza vi tinh thể; 12,49% amylopectin, 24,98% lactoza, 2,00% glyxeryl trinitrat và 37,46% manitol theo trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều rắn, và không tạo ra lượng cặn đáng kể có thể phát hiện được còn sót lại trong khoang miệng của người bệnh. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Theo phương án khác, dạng liều chứa lượng nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, như adrenalin, được chọn từ nhóm bao gồm: 5mg; 10mg; 15mg; 20mg; 25mg; 30mg; 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 60mg và 100mg.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(a) ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), và

(b) ít nhất một chất tạo nền,

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Theo một phương án, ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) có mặt với lượng tính theo trọng lượng

khô của chế phẩm dạng liều rắn được chọn từ nhóm bao gồm: 0,01% đến 95%; 0,1% đến 75% và 1% đến 45%.

Theo phương án khác, dạng liều chứa:

(a) 0,01% đến 95% trọng lượng (khô) ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5);

(b) 2% đến 17% trọng lượng (khô) amylopectin;

(c) 0,01% đến 50% trọng lượng (khô) ít nhất một chất tạo nền;

(d) 0,01% đến 40% trọng lượng (khô) chất độn;

(e) 0,01% đến 10% trọng lượng (khô) axit amin; và

(f) 0,01% đến 20% trọng lượng (khô) glycol/chất hoạt động bề mặt;

(g) 0,01% đến 60% trọng lượng (khô) hydrat cacbon;

(h) 0,1% đến 1% trọng lượng (khô) chất phản ứng đệm rắn;

(i) 0,01% đến 20% trọng lượng (khô) chất tăng mức độ hấp thụ.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề xuất dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(a) ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5); và

(b) ít nhất một chất tạo nền,

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa 0,29% natri cacbonat, 0,59% natri carboxymetylxenluloza, 1,48% PEG 2000, 2,97% glyxin, 5,93% xenluloza vi tinh thể; 14,84% amylopectin, 29,67% lactoza, và 44,23% manitol tính theo trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều rắn, và không tạo ra lượng cặn có thể phát hiện được đáng kể còn sót lại trong khoang miệng của người bệnh. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Theo phương án khác, dạng liều chứa ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) với lượng được chọn từ nhóm bao gồm: 5mg; 10mg; 15mg; 20mg; 25mg; 30mg; 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 60mg và 100mg.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

- (a) chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat, và
- (b) ít nhất một chất tạo nền,

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin.

Theo một phương án, chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat có mặt với lượng tính theo trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều rắn được chọn từ nhóm bao gồm: 0,01% đến 95%; 0,1% đến 75% và 1% đến 45%.

Theo phương án khác, dạng liều chứa:

- (a) 0,01% đến 95% trọng lượng (khô) chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat;
- (b) 2% đến 17% trọng lượng (khô) amylopectin;
- (c) 0,01% đến 50% trọng lượng (khô) ít nhất một chất tạo nền;
- (d) 0,01% đến 40% trọng lượng (khô) chất độn;
- (e) 0,01% đến 10% trọng lượng (khô) axit amin; và
- (f) 0,01% đến 20% trọng lượng (khô) glycol/chất hoạt động bề mặt;
- (g) 0,01% đến 60% trọng lượng (khô) hydrat cacbon;
- (h) 0,1% đến 1% trọng lượng (khô) chất phản ứng đệm rắn;
- (i) 0,01% đến 20% trọng lượng (khô) chất tăng mức độ hấp thụ

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề xuất dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

- (a) chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat; và
- (b) ít nhất một chất tạo nền,

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa 0,25% natri cacbonat, 0,50% natri carboxymetylxenluloza, 1,25% PEG 2000, 2,49% glyxin, 2,49% xenluloza vi tinh thể; 12,49% amylopectin, 24,98% lactoza, và 37,46% manitol tính theo trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều rắn, và không tạo ra lượng cặn có thể phát hiện được đáng kể còn sót lại trong khoang miệng của người bệnh. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Theo phương án khác, dạng liều chứa chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: 5mg; 10mg; 15mg; 20mg; 25mg; 30mg; 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 60mg và 100mg.

Theo phương án khác, chế phẩm dạng liều rắn làm giảm mức độ bỏng rát, kích ứng và/hoặc khó chịu khi dùng và/hoặc nuốt so với dạng liều thông thường.

Theo phương án khác, dạng liều được làm thích ứng để phân phối qua niêm mạc khoang miệng và vào hệ tuần hoàn máu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nhện chứa dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng. Tốt hơn, nếu viên nhện chế phẩm dạng liều rắn là viên nhện chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin. Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat. Tốt hơn, nếu

nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin, hoặc muối adrenalin. Viên nhện có thể có hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Tốt hơn, nếu viên nhện chế phẩm dạng liều rắn hòa tan đáng kể ngay khi được đặt trong khoang miệng trong thời gian được chọn từ nhóm bao gồm: ngắn hơn 2 phút, ngắn hơn 1 phút, ngắn hơn 50 giây, ngắn hơn 40 giây, ngắn hơn 30 giây, ngắn hơn 20 giây, ngắn hơn 15 giây, ngắn hơn 10 giây, ngắn hơn 7,5 giây, ngắn hơn 5 giây, ngắn hơn 4 giây, ngắn hơn 3 giây, ngắn hơn 2 giây sau khi dùng chế phẩm dạng liều này. Tốt hơn, nếu viên nhện chế phẩm dạng liều rắn là viên nhện chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Tốt hơn nữa, nếu viên nhện chế phẩm dạng liều rắn hòa tan hoàn toàn ngay khi được đặt trong khoang miệng trong thời gian được chọn từ nhóm bao gồm: ngắn hơn 2 phút; ngắn hơn 1 phút; ngắn hơn 50 giây; ngắn hơn 40 giây; ngắn hơn 30 giây; ngắn hơn 20 giây; ngắn hơn 15 giây; ngắn hơn 10 giây; ngắn hơn 7,5 giây; ngắn hơn 5 giây; ngắn hơn 4 giây; ngắn hơn 3 giây; và ngắn hơn 2 giây sau khi dùng chế phẩm dạng liều này. Tốt hơn, nếu viên nhện chế phẩm dạng liều rắn là viên nhện chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Các dấu hiệu khác của sáng chế cung cấp cho viên nhện dạng liều rắn theo sáng chế, trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng mà không để lại cặn của dạng liều này trong khoang miệng mà đối tượng có thể phát hiện được. Tốt hơn, nếu viên nhện chế phẩm dạng liều rắn hòa tan hoàn toàn sau khi cho người bệnh dùng qua đường miệng, tốt hơn là dưới lưỡi. Vì vậy, đối tượng không phải nuốt viên nhện dạng liều và do đó nguyên liệu có hoạt tính sinh học tránh được dải dạ dày-ruột non và mất thuốc lần đầu qua gan và được hấp thụ trực tiếp vào máu tuần hoàn toàn thân. Tốt hơn, nếu viên nhện chế phẩm dạng liều rắn là viên nhện chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Dược phẩm

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để còn chứa các chất phụ gia hoặc các thành phần bổ sung thông thường với lượng thường dùng của các nguyên liệu

này. Dược phẩm này có thể ở dạng rắn, liposom, hoặc các cấu trúc được sắp xếp khác thích hợp với nồng độ thuốc cao được làm thích ứng để phân phối qua đường miệng. Tốt hơn, nếu dược phẩm được bào chế để hòa tan nhanh trong môi trường miệng.

Theo một phương án, dược phẩm này có thể được bào chế để hầu như không chứa chất bảo quản, chất tăng mức độ hấp thụ sinh lý hoặc màng nhầy, hoặc chất đẩy. Theo phương án thay thế, dược phẩm có thể được bào tạo để chứa chất bảo quản, chất tăng mức độ hấp thụ sinh lý hoặc màng nhầy, hoặc chất đẩy.

Phương pháp

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm dạng liều rắn bao gồm các bước:

a) kết hợp ít nhất một chất tạo nền với nguyên liệu có hoạt tính sinh học để tạo ra hỗn hợp; và

b) đông khô hỗn hợp này để tạo ra chế phẩm dạng liều rắn.

Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm dạng liều rắn bao gồm các bước:

a) kết hợp ít nhất một chất tạo nền với nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin để tạo ra hỗn hợp đồng nhất; và

b) đông khô hỗn hợp này để tạo ra chế phẩm dạng liều rắn.

Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm dạng liều rắn bao gồm các bước:

a) kết hợp ít nhất một chất tạo nền với ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) để tạo ra hỗn hợp đồng nhất; và

b) đông khô hỗn hợp này để tạo ra chế phẩm dạng liều rắn.

Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm dạng liều rắn bao gồm các bước:

a) kết hợp ít nhất một chất tạo nền với chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat để tạo ra hỗn hợp đồng nhất; và

b) đông khô hỗn hợp này để tạo ra chế phẩm dạng liều rắn.

Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Tốt hơn, nếu phương pháp này sản xuất dạng liều rắn để dùng qua đường miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng mà không để lại cặn của dạng liều này trong khoang miệng mà đối tượng có thể phát hiện được. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Tốt hơn, nếu phương pháp theo sáng chế tạo ra chế phẩm dạng liều rắn mà hòa tan đáng kể ngay khi được đặt trong khoang miệng trong thời gian được chọn từ nhóm bao gồm: ngắn hơn 2 phút, ngắn hơn 1 phút, ngắn hơn 50 giây, ngắn hơn 40 giây, ngắn hơn 30 giây, ngắn hơn 20 giây, ngắn hơn 15 giây, ngắn hơn 10 giây, ngắn hơn 7,5 giây, ngắn hơn 5 giây, ngắn hơn 4 giây, ngắn hơn 3 giây, ngắn hơn 2 giây sau khi dùng.

Tốt hơn nữa, nếu chế phẩm dạng liều rắn hòa tan hoàn toàn ngay khi được đặt trong khoang miệng trong thời gian được chọn từ nhóm bao gồm: ngắn hơn 2 phút; ngắn hơn 1 phút; ngắn hơn 50 giây; ngắn hơn 40 giây; ngắn hơn 30 giây; ngắn hơn 20 giây; ngắn hơn 15 giây; ngắn hơn 10 giây; ngắn hơn 7,5 giây; ngắn hơn 5 giây; ngắn hơn 4 giây; ngắn hơn 3 giây; và ngắn hơn 2 giây sau khi dùng chế phẩm dạng liều này.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hỗn hợp chứa chất tạo nền và nguyên liệu có hoạt tính sinh học được định lượng (theo khối lượng hoặc thể tích) vào chất dẻo định hình trước hoặc khuôn phòng bằng nhôm (từng liều lượng). Khuôn phòng được đặt vào thiết bị đông khô trong thời gian 24 giờ và sau đó chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh thu được được bọc kín bằng lá nhôm hoặc chất dẻo để ngăn ngừa sự hấp thụ hơi ẩm. Tốt hơn, nếu kỹ thuật đông khô được áp dụng để loại bỏ dung môi khỏi khuôn phòng. Việc bọc kín chế phẩm dạng liều rắn vào lá chất dẻo hoặc lá nhôm giúp ngăn ngừa hoặc làm giảm mức độ hấp thụ hơi ẩm.

Tốt hơn, nếu phương pháp theo sáng chế tạo ra dạng liều rắn mà là viên nhện. Tốt hơn, nếu viên nhện chế phẩm dạng liều rắn là viên nhện chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Theo một phương án của sáng chế, phương pháp này có thể cần đến độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 8,0, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6,4 đến 7,8. Nếu cần, độ pH có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng axit, như axit clohydric, axit phosphoric hoặc axit xitric; hoặc hợp chất bazơ như natri hydroxit, natri dihydrophosphat dehydrat, natri hydrophosphat, natri hydro cacbonat và natri cacbonat.

Theo phương án khác, phương pháp này có thể bao gồm bước dùng dung môi, như nước. Nếu nước được dùng làm dung môi, thì tốt hơn là nó được loại bỏ bằng cách đông khô.

Kit

Sáng chế còn đề xuất kit bao gồm dạng liều rắn theo sáng chế và hướng dẫn sử dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit bao gồm:

a) chế phẩm dạng liều rắn, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(i) ít nhất một nguyên liệu có hoạt tính sinh học, và

(ii) ít nhất một chất tạo nền, và

b) hướng dẫn sử dụng,

trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin, hoặc muối adrenalin. Tốt hơn, nếu

chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Phương pháp điều trị bệnh

Các ứng dụng điều trị bệnh của chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế bao gồm làm giảm đau, hoạt tính kháng viêm, điều trị bệnh đau nửa đầu, điều trị bệnh hen, và điều trị các rối loạn khác mà cần đến nguyên liệu có hoạt tính sinh học được dùng với độ sinh khả dụng cao và hoạt tính nhanh.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn ở người bệnh bao gồm việc: cho bệnh nhân dùng được phẩm chứa chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Một trong số các lĩnh vực chính cần sinh khả dụng nhanh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học là trong việc làm giảm đau. Các thuốc giảm đau thứ yếu, như chất ức chế xyclo-oxygenaza (thuốc liên quan đến aspirin) hoặc opioit có thể được bào chế thành được phẩm theo sáng chế. Theo cách khác, chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat có thể được sử dụng để làm giảm đau và gây tê. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrophan hoặc ketamin. Chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat còn có thể được dùng nhằm mục đích điều trị bệnh trầm cảm, điều trị bệnh nghiện.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm đau, bao gồm việc: cho bệnh nhân dùng được phẩm chứa chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế chứa chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp gây tê, bao gồm việc: cho bệnh nhân dùng được phẩm chứa chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế chứa chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrophan hoặc ketamin.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh trầm cảm, bao gồm việc: cho bệnh nhân dùng được phẩm chứa chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế chứa chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrophan hoặc ketamin.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị chứng nghiện, bao gồm bước: cho bệnh nhân dùng được phẩm chứa chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế chứa chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin.

Chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat còn có thể được dùng nhằm mục đích điều trị cơn động kinh. Theo một phương án, cơn động kinh do chứng động kinh gây ra. Theo phương án khác nữa, chứng động kinh được chọn từ nhóm bao gồm: chứng động kinh Rolando lành tính, chứng động kinh thùy trán, cơn động kinh ở trẻ còn bú, chứng động kinh giật cơ thiếu niên, chứng động kinh thiếu ý thức thiếu niên, chứng động kinh thiếu ý thức trẻ nhỏ (bệnh động kinh nhỏ), chứng động kinh nước nóng, hội chứng Lennox-Gastaut, hội chứng Landau-Kleffner, hội chứng Dravet, chứng động kinh giật cơ tiến triển, chứng động kinh phản xạ, hội chứng Rasmussen, chứng động kinh thùy thái dương, chứng động kinh rìa, trạng thái động kinh, chứng động kinh bụng, chứng giật rung cơ hai bên ổ ạt, chứng động kinh kinh nguyệt, rối loạn cơn động kinh Jacksonian, bệnh Lafora, và chứng động kinh nhạy cảm ánh sáng. Theo phương án khác nữa, bệnh động kinh được chọn từ nhóm bao gồm: trạng thái động kinh không co giật và trạng thái động kinh co giật.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh động kinh, bao gồm việc: cho bệnh nhân dùng được phẩm chứa chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế chứa chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin.

Việc điều trị bệnh tim mạch cũng có thể có lợi nhờ nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong dạng liều rắn theo sáng chế, như điều trị chứng đau thắt ngực và, cụ thể là, molsidomin có thể có lợi nhờ độ sinh khả dụng được cải thiện. Ví dụ khác, adrenalin có thể được dùng ở dạng chế phẩm dạng liều rắn để điều trị các bệnh tim mạch cấp tính như bệnh ngừng tim hoặc chứng loạn nhịp tim. Theo cách khác, các nguyên liệu hoạt tính khác mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin như noradrenalin, có thể được dùng trong chế phẩm dạng liều rắn để điều trị các bệnh tim mạch.

Các ứng dụng điều trị khác của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong dạng liều rắn theo sáng chế bao gồm việc điều trị chứng rụng tóc, chứng rối loạn chức năng

sinh dục, hoặc bệnh vảy nến. Nếu chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế được dùng để điều trị chứng rối loạn chức năng sinh dục, tốt hơn là dạng liều chứa chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5). Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị chứng rối loạn chức năng sinh dục bao gồm việc: cho bệnh nhân dùng được phẩm chứa chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế chứa ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5). Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Ứng dụng bổ sung của chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế chứa chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là việc điều trị bệnh tăng huyết áp phổi. Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị chứng tăng huyết áp phổi, bao gồm bước: cho bệnh nhân dùng được phẩm chứa chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế chứa ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5). Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Các ứng dụng điều trị của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong dạng liều rắn theo sáng chế bao gồm việc làm giảm mức độ dị ứng và điều trị bệnh phản vệ. Các rối loạn này có lợi nhờ hấp thụ nhanh nguyên liệu có hoạt tính sinh học như adrenalin và các nguyên liệu hoạt tính khác mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh phản vệ, bao gồm việc: cho bệnh nhân dùng được phẩm là chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế chứa nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin. Sáng chế còn đề

xuất phương pháp điều trị phản ứng dị ứng, bao gồm việc: cho bệnh nhân dùng được phẩm chứa chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế chứa nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin, hoặc muối adrenalin.

Tốt hơn, nếu phương pháp điều trị bệnh bao gồm việc cho bệnh nhân dùng dạng liều rắn theo sáng chế, trong đó chế phẩm dạng liều này được dùng dưới lưỡi. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Dùng

Chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế là thích hợp để cho đối tượng dùng qua đường miệng. Như nêu trên, dạng liều chứa ít nhất một nguyên liệu có hoạt tính sinh học. Bằng cách đó, nguyên liệu có hoạt tính sinh học được phân phối cho đối tượng qua niêm mạc khoang miệng và vào hệ tuần hoàn trong khoảng thời gian tương đối ngắn. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Theo phương án được ưu tiên, nồng độ hữu hiệu của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong huyết tương đạt được trong thời gian không dài hơn hai giờ, tốt hơn là trong thời gian 30 phút, 20 phút, 15 phút hoặc ngắn hơn 15 phút. Tốt nhất, nếu nồng độ hữu hiệu của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong huyết tương đạt được trong thời gian 10 phút, 9 phút, 8 phút, 7 phút, 6 phút, 5 phút, 4 phút, 3 phút hoặc 2 phút. Ví dụ, dạng liều rắn theo sáng chế ở dạng viên nhện chứa fentanyl dùng dưới lưỡi có thể tạo ra fentanyl trong huyết tương có thể phát hiện được trong thời gian từ 2 đến 10 phút, xuất hiện trong hầu hết các trường hợp trong thời gian 5 phút sau khi dùng. Trong ví dụ khác, chế phẩm dạng liều rắn chứa adrenalin theo sáng chế có thể có tác dụng điều trị bệnh trong 5 phút; chế phẩm dạng liều rắn chứa sildenafil trong 20 phút và chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh chứa ketamin có thể có tác dụng điều trị bệnh trong 10 phút.

Theo phương án khác, dạng liều cung cấp cho người bệnh nguyên liệu có hoạt tính sinh học ở nồng độ pic trong huyết tương ($C_{\text{lớn nhất}}$) được chọn từ nhóm bao gồm: 25ng/mL; 30ng/mL; 40ng/mL; 50ng/mL; 60ng/mL; 70ng/mL; 80ng/mL; 90ng/mL; 100ng/mL; 110ng/mL; 120ng/mL; 130ng/mL; 140ng/mL; 150ng/mL; 160ng/mL; 170ng/mL; 180ng/mL; 190ng/mL; và 200ng/mL.

So với việc tiêm tĩnh mạch, dạng liều rắn theo sáng chế ở dạng viên nhện dùng dưới lưỡi có thể tạo ra $C_{\text{lớn nhất}}$ thấp hơn nhiều, mà có thể làm giảm độc tính của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được dùng. Ví dụ, trong thử nghiệm lâm sàng pha I đối với viên nhện chứa fentanyl dùng dưới lưỡi, $C_{\text{lớn nhất}}$ khi truyền 100 μ g fentanyl qua đường tĩnh mạch (5 phút) là 1451,0pg/mL, tuy nhiên $C_{\text{lớn nhất}}$ khi dùng viên nhện chứa 100 μ g fentanyl chỉ là 219,3pg/mL. Tương tự, trong thử nghiệm lâm sàng pha I đối với viên nhện chứa ketamin dùng dưới lưỡi, $C_{\text{lớn nhất}}$ khi truyền 10mg ketamin qua đường tĩnh mạch (30 phút) là 128,1ng/mL, trong khi $C_{\text{lớn nhất}}$ khi dùng viên nhện chứa 25mg ketamin là 71,1ng/mL.

Theo phương án khác, chế phẩm dạng liều rắn có $t_{\text{lớn nhất}}$ trung bình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: 5 phút đến 90 phút; 10 phút và 75 phút; 15 phút và 60 phút; 30 phút và 50 phút; 40 phút và 50 phút; và 45 phút. Ví dụ, $T_{\text{lớn nhất}}$ khi dùng dạng viên nhện chứa 25mg ketamin ở chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế có thể là 45 phút.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, dạng liều tạo ra nồng độ thứ nhất có thể phát hiện được trong huyết tương của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: 15 phút; 14 phút; 13 phút; 12 phút; 11 phút; 10 phút; 9 phút; 8 phút; 7 phút; 6 phút; 5 phút; 4 phút; 3 phút; 2 phút; và 1 phút. Ví dụ, nồng độ thứ nhất của fentanyl có thể phát hiện được trong huyết tương, sau khi dùng chế phẩm dạng liều theo sáng chế dưới lưỡi, có thể quan sát được sau khi dùng thuốc 2 phút đến 10 phút.

Tốt hơn, nếu dạng liều tạo ra độ sinh khả dụng trung bình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học ở người bệnh, được chọn từ nhóm bao gồm: 10% đến 60%; 20% đến 40%; 25% đến 35%; 28% đến 30%; và 28%. Ví dụ, chế phẩm dạng liều rắn có thể tạo ra độ sinh khả dụng trung bình của chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat ở người bệnh là 28%, trong đó liều lượng của chất đối kháng là 25mg. Chế phẩm dạng liều rắn còn có thể tạo ra độ sinh khả dụng trung bình của ketamin dùng dưới lưỡi là 29%, trong đó liều lượng của ketamin là 25mg.

Theo phương án khác, chế phẩm dạng liều rắn cung cấp cho người bệnh nguyên liệu có hoạt tính sinh học ở nồng độ trong huyết tương hữu hiệu để điều trị trong khoảng thời gian được chọn từ nhóm bao gồm: dài hơn 30 phút, 30 phút, 25 phút đến

30 phút, 20 phút đến 25 phút, 15 phút đến 20 phút, 10 phút đến 15 phút, 10 phút, 9 phút, 8 phút, 7 phút, 6 phút, 5 phút, 4 phút, 3 phút, hoặc hai phút.

Đối tượng tiếp nhận chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế có thể là động vật hoặc người. Nếu đối tượng là người, thì đó có thể là người lớn hoặc trẻ em, kể cả người già và trẻ sơ sinh. Cụ thể, đối tượng có thể là đối tượng không thể nuốt hoặc khó nuốt.

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng việc bổ sung natri carboxymethylxenluloza vào cải thiện tốc độ hòa tan của chế phẩm dạng liều rắn. Nếu lượng natri carboxymethylxenluloza nằm trong khoảng từ 0,1% đến 15% trọng lượng khô của dạng liều, thì dạng liều giải phóng nguyên liệu có hoạt tính một cách nhanh chóng, mà không để lại cặn trong khoang miệng. Ngoài ra, tránh được việc sử dụng gelatin, và do đó ít hoặc không để lại cặn không mong muốn trong khoang miệng sau khi dùng thuốc. Việc bổ sung lactoza và/hoặc manitol cũng có lợi trong chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế.

Sử dụng

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

- (a) ít nhất một nguyên liệu có hoạt tính sinh học, và
- (b) ít nhất một chất tạo nền, trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng

để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn bệnh lý. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh.

Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat. Tốt hơn, nếu chất đối kháng thụ thể *N*-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan hoặc ketamin. Tốt hơn, nếu nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin (epinephrin), hoặc muối adrenalin.

Tốt hơn, nếu chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn, nếu muối sildenafil là sildenafil xitrat.

Tốt hơn, nếu bệnh lý hoặc rối loạn bệnh lý được chọn từ danh mục bao gồm: chứng đau, bệnh trầm cảm, bệnh nghiện, bệnh viêm, bệnh đau nửa đầu, bệnh hen, chứng động kinh, các bệnh tim mạch cấp tính như bệnh ngừng tim hoặc chứng loạn nhịp tim, chứng đau thắt ngực, sự rụng tóc, chứng rối loạn chức năng sinh dục, bệnh vảy nến, bệnh tăng huyết áp phổi, dị ứng hoặc phản vệ và gây tê.

Do đó, sáng chế đề xuất việc sử dụng dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(a) ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), và

(b) ít nhất một chất tạo nền, trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng

để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn bệnh lý. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm: chứng rối loạn chức năng sinh dục, chứng tăng huyết áp phổi.

Việc sử dụng dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(a) chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat, và

(b) ít nhất một chất tạo nền, trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng

để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn bệnh lý. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm: chứng đau, bệnh trầm cảm, bệnh nghiện, bệnh đau nửa đầu, chứng động kinh, và gây tê.

Việc sử dụng dạng liều rắn đã được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

(a) nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và

(b) ít nhất một chất tạo nền, trong đó chế phẩm dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng

trong việc sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn bệnh lý. Tốt hơn, nếu dạng liều rắn này là dạng liều rắn hòa tan nhanh. Tốt hơn, nếu bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm: các bệnh tim mạch cấp tính như bệnh ngừng tim hoặc chứng loạn nhịp tim, chứng đau thắt ngực, dị ứng hoặc phản vệ.

Vấn đề chung

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này dễ được biến đổi và cải biến khác với những gì được mô tả một cách cụ thể trong đó. Cần phải hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các biến đổi và cải biến đó. Sáng chế còn bao gồm tất cả các bước, dấu hiệu, dược phẩm và nguyên liệu được đề cập đến hoặc được chỉ ra trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp và dạng kết hợp bất kỳ và tất cả các dạng kết hợp hoặc hai hoặc nhiều bước hoặc dấu hiệu bất kỳ.

Sáng chế không chỉ giới hạn phạm vi ở các phương án cụ thể được bộc lộ trong bản mô tả này, mà được dự định là chúng chỉ nhằm mục đích làm ví dụ. Các sản phẩm, các dược phẩm và các phương pháp có chức năng tương đương rõ ràng là thuộc phạm vi của sáng chế như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này có thể bao gồm một hoặc nhiều khoảng trị số (ví dụ, kích thước, nồng độ, v.v.). Khoảng trị số được hiểu là bao gồm tất cả các trị số trong khoảng đó, bao gồm các trị số xác định khoảng, và các trị số gần kề khoảng mà dẫn đến cùng hoặc hầu như cùng kết quả như các trị số ở ngay cạnh trị số mà xác định biên của khoảng trị số.

Toàn bộ nội dung bộc lộ của tất cả các tài liệu công bố (bao gồm các patent, đơn yêu cầu cấp patent, các bài báo, các sổ tay phòng thí nghiệm, sách, hoặc các tài liệu khác) được trích dẫn trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích tham khảo. Việc trích dẫn này không phải là sự thừa nhận rằng tài liệu trích dẫn bất kỳ là tình trạng kỹ

thuật hoặc là một phần của hiểu biết chung thông thường của chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế đề cập đến.

Trong toàn bộ bản mô tả này, trừ khi ngữ cảnh cho thấy ý nghĩa khác, từ “chứa” hoặc dạng biến đổi của nó được hiểu là nhằm bao gồm số nguyên được nêu, hoặc nhóm số nguyên, tuy nhiên không loại trừ các số nguyên hoặc nhóm số nguyên bất kỳ khác. Cũng cần phải lưu ý rằng trong bản mô tả này, và cụ thể là trong các điểm yêu cầu bảo hộ và/hoặc các đoạn, các thuật ngữ như “chứa”, “được chứa”, “có” và từ tương tự có thể có nghĩa được chỉ định theo luật sáng chế Mỹ; ví dụ, chúng có thể có nghĩa là “bao gồm”, “được bao gồm”, “gồm có”, và nghĩa tương tự.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” được dùng trong bản mô tả này liên quan đến các phương pháp điều trị và cụ thể là liều lượng dược chất, có nghĩa là liều lượng mà tạo ra đáp ứng dược lý cụ thể cho số lượng đáng kể đối tượng cần điều trị mà được cho dùng thuốc. Cần nhấn mạnh rằng “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh, được dùng cho đối tượng cụ thể trong trường hợp cụ thể sẽ không luôn luôn hữu hiệu trong việc điều trị các bệnh được bộc lộ trong bản mô tả này, mặc dù liều lượng này được cho là “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” bởi chuyên gia trong lĩnh vực này. Cần phải hiểu thêm rằng liều lượng dược chất, trong trường hợp cụ thể, được xác định làm liều lượng dùng qua đường miệng, hoặc tham chiếu với liều lượng dược chất như đo được trong máu.

Thuật ngữ “ức chế” được định nghĩa là bao gồm nghĩa thường được chấp nhận của nó mà bao gồm việc ngăn chặn, ngăn ngừa, kiềm chế, và làm giảm, làm ngừng, hoặc đảo ngược tiến triển hoặc tính nghiêm trọng, và tác động đến triệu chứng tạo ra. Vì vậy, sáng chế bao gồm cả việc dùng để điều trị và phòng bệnh trong y tế, nếu thích hợp.

Thuật ngữ “nguyên liệu có hoạt tính sinh học” được dùng để chỉ nguyên liệu có hoạt tính sinh học hoặc chế phẩm chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học. Trong định nghĩa này, hợp chất này thường có nghĩa là đơn vị cấu trúc hóa học riêng biệt, trong đó công thức hoặc các công thức hóa học có thể được sử dụng để mô tả hợp chất này. Tuy nhiên, các hợp chất này nói chung không cần phải được xác định trong tài liệu chuyên ngành theo hệ thống phân loại duy nhất số CAS. Một số hợp chất có thể phức tạp hơn và có công thức hóa học hỗn hợp. Đối với các hợp chất này chúng có thể chỉ có công

thức theo thử nghiệm hoặc được xác định định tính. Hợp chất thường là nguyên liệu tinh khiết, mặc dù đến 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% chất có thể là tạp chất khác và chất tương tự. Các ví dụ về nguyên liệu có hoạt tính sinh học là, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất diệt nấm, chất diệt vật gây hại, chất diệt cỏ, chất xử lý hạt, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng, chế phẩm hỗ trợ dinh dưỡng, chất có hoạt tính dược, thuốc sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic, chất phụ gia, thực phẩm và các thành phần thực phẩm và các chất tương tự, chất đồng đẳng và chất dẫn xuất bậc một của chúng. Chế phẩm mà chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học là chế phẩm bất kỳ mà có một trong số các thành phần của nó là nguyên liệu có hoạt tính sinh học. Các ví dụ về chế phẩm chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dược phẩm và sản phẩm dược, mỹ phẩm và sản phẩm mỹ phẩm, chế phẩm công nghiệp và sản phẩm công nghiệp, chế phẩm nông nghiệp và sản phẩm nông nghiệp, thực phẩm, hạt, cacao và chất rắn cacao, cà phê, thảo mộc, gia vị, các nguyên liệu thực vật khác, khoáng chất, sản phẩm động vật, vỏ sò hén và nguyên liệu xương khác.

Thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ “có hoạt tính sinh học”, “có hoạt tính”, “nguyên liệu hoạt tính” có cùng nghĩa với nguyên liệu có hoạt tính sinh học.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" được dùng trong bản mô tả này bao gồm chất bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất diệt khuẩn và diệt nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm sự hấp thụ, và chất tương tự mà tương thích về mặt sinh lý. Tốt hơn, nếu chất mang này thích hợp để dùng qua đường miệng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được mô tả có dựa vào các ví dụ mà không giới hạn phạm vi của sáng chế. Việc mô tả các ví dụ không giới hạn ở các đoạn trước của bản mô tả này, mà nhằm đưa ra ví dụ về phương pháp và dược phẩm theo sáng chế.

Ví dụ 1

Chế phẩm theo sáng chế, ở dạng liều rắn (viên nhện), được bào chế theo phương pháp và các thành phần được nêu dưới đây trong Bảng 1:

Bảng 1: Chế phẩm là chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh (Viên nhện)

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Natri cacbonat BP/USP	10	0,075
Natri carboxymetylxenluloza BP/USP	20	0,149
Polyetylen glycol 2000 BP/USP	50	0,374
Glyxin BP/USP	100	0,747
Xenluloza vi tinh thể BP/USP	200	1,495
Amylopectin BP/USP	500	3,737
Lactoza BP/USP	1000	7,474
Manitol BP/USP	1500	11,211
Nước tinh khiết BP/USP	10000	74,738

Natri carboxymetylxenluloza và amylopectin được bổ sung vào trong một phần của nước tinh khiết bằng cách trộn kỹ bằng máy khuấy. Sau đó, hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ 50°C trong thời gian mười phút để cho phép hòa tan polyme. Ngay khi dung dịch giảm nhiệt độ xuống đến nhiệt độ trong phòng, polyetylen glycol 2000, glyxin, natri cacbonat, xenluloza vi tinh thể, lactoza và manitol được bổ sung vào riêng rẽ, và khuấy để thu được dung dịch đồng nhất. Độ nhớt của dung dịch được đo ở nhiệt độ 25°C bằng cách sử dụng nhớt kế kỹ thuật số Brookfield (Brookfield Engineering Laboratories Inc., MA, Mỹ).

Hỗn hợp thu được được chuyển bằng pipet và được cân chính xác vào bao gói phòng được tạo hình trước, và sau đó được chuyển vào máy lạnh (-30°C) trong thời gian khoảng 24 giờ. Sau khi làm lạnh, mẫu này được đông khô (DYNAVAC, Úc) trong thời gian 24 giờ. Mẫu bào chế được bảo quản trong thùng làm khô trên silicagel ở nhiệt độ trong phòng.

Các chế phẩm viên nhện khác sau đây được điều chế theo phương pháp như nêu trên. Về cơ bản, các mẫu từ 1 đến 6 được dựa trên chế phẩm nêu trên, có bổ sung hương liệu và/hoặc chất tạo màu.

Mẫu 1. Chứa thêm hương liệu.

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Natri cacbonat	1	0,08
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15

Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Vị cam	10	0,74
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	7,42
Manitol	150	11,13
Nước tinh khiết	1000	74,18

Mẫu 2. Chứa thêm hương liệu và chất điều chỉnh độ pH (axit xitric).

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15
Axit xitric	5	0,37
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Hương bạc hà	10	0,74
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,70
Lactoza	100	7,39
Manitol	150	11,09
Nước tinh khiết	1000	73,91

Mẫu 3. Chứa thêm hương liệu và chất tạo màu

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu đỏ FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15
Polyetylen glycol 2000	5	0,37

Hương nho	9,9	0,74
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	7,42
Manitol	150	11,13
Nước tinh khiết	1000	74,18

Mẫu 4. Chứa thêm hương liệu, chất tạo màu và chất tăng mức độ hấp thụ.

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu xanh da trời FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15
β -Xyclodextrin	5	0,37
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Hương nho	9,9	0,73
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	7,42
Manitol	145	10,76
Nước tinh khiết	1000	74,19

Mẫu 5. Chứa thêm chất tạo màu và chất làm ngọt

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu đỏ FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15
Aspartam	5	0,37

Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Hương anh đào	9,9	0,73
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	7,42
Manitol	145	10,76
Nước tinh khiết	1000	74,19

Mẫu 6. Chứa thêm chất tạo màu và chất điều chỉnh độ pH

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu đỏ FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15
Natri hydro cacbonat	5	0,37
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Hương mâm xôi	9,9	0,73
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	7,42
Manitol	145	10,76
Nước tinh khiết	1000	74,19

Sau đó, các mẻ khác nhau của dạng viên nhện rắn được bào chế trên cơ sở chế phẩm thể hiện trong Bảng 1 và được bào chế như nêu trên, còn chứa midazolam (bazo) hoặc fentanyl xitrat (2,5mg bazo fentanyl trong 50 viên nhện, nồng độ tương đương 50µg bazo fentanyl) làm nguyên liệu có hoạt tính sinh học. Số mẻ và các thành phần được liệt kê trong Bảng 2.

Bảng 2: Các dược phẩm chứa midazolam hoặc fentanyl được dùng để nghiên cứu

	Mê 071501B	Mê 071502B	Mê 0820A	Mê 0820B	Mê 0905MD	Mê 1003FEN
Thành phần	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)
Amylopectin	1,0	1,0	1,0	0,00	1,0	0,5
Manitol	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	1,5
Lactoza	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,0
Glyxin	0,2	0,2	0,5	0,3	0,2	0,1
PEG 2000	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,05
Natri carboxymetyl- xenluloza	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,02
Natri cacbonat	0	0,02	0	0	0,02	0,01
Tinh bột	1,0	0	0	0	0	0
Avicel	0,2	0,2	0,00	0,2	0,2	0,1
Thành phần có hoạt tính dược lý	0	0	0	0	0,255 midazola m (bazơ)	0,004 fentanyl xitrat (2,5mg bazơ fentanyl)
Nước tinh khiết	40	40	40	40	40	20

Quan sát chung

Đã phát hiện ra rằng không có khác biệt đáng kể giữa việc sử dụng polyetylen glycol 1000 hay polyetylen glycol 2000 trong chế phẩm dạng viên nhện (kết quả không được thể hiện).

Việc bổ sung tinh bột vào khiến cho viên nhện cứng, và ít thích hợp hơn đối với chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh theo sáng chế.

Sự đồng đều trọng lượng

Sự đồng đều trọng lượng của dạng viên nhện dạng liều hòa tan nhanh được thử nghiệm theo thử nghiệm British Pharmacopoeia (BP) 2009. Hai mươi viên nhện từ mỗi chế phẩm được liệt kê trong Bảng 2 được cân riêng rẽ, và trọng lượng trung bình và tiêu chuẩn tương đối được tính. Tất cả các viên nhện được bào chế từ các chế phẩm khác nhau đều nằm trong mức độ dao động trọng lượng chấp nhận được nằm trong khoảng từ 0,25% đến 2%.

Độ cứng

Độ cứng của chế phẩm dạng liều được liệt kê trong Bảng 2 cũng được thử nghiệm. Sức bền cơ học của viên nén được gọi là “độ cứng”. Độ cứng của viên nhện được xác định bằng cách sử dụng máy thử độ cứng Erweka (Đức). Các trị số của độ cứng của các chế phẩm khác nhau nằm trong khoảng từ 0,5kg đến 4,0kg. Đã quan sát thấy rằng độ cứng của chế phẩm tăng khi Avicel được bổ sung vào chế phẩm này (kết quả không được thể hiện).

Độ vỡ

Độ bền của viên nhện dạng liều rắn hòa tan nhanh, tức là khả năng chúng bị biến thành các mảnh nhỏ hơn, được đo. Thử nghiệm này được thực hiện theo phương pháp BP 2009 (tức là độ vỡ của các viên nén không được bao), bằng cách sử dụng máy thử độ vỡ Erweka (Đức). Mẫu của 20 viên nhện được cân chính xác và được đặt trong thiết bị. Áp dụng thời gian quay là bốn phút ở tốc độ 25 vòng/phút. Viên nhện được lấy ra và được cân lại và mức độ giảm trọng lượng theo tỷ lệ phần trăm được tính. Đã phát hiện thấy rằng mức độ giảm trọng lượng của 20 viên nhện nằm trong khoảng từ 8% đến 20%. Mặc dù mức độ giảm trọng lượng này là không phù hợp với tiêu chuẩn BP 2009 về mức độ giảm trọng lượng khoảng 1% đối với các viên nén bị ép, không có tiêu chuẩn như vậy đối với viên nhện theo chuyên khảo BP hoặc USP.

Phân tích độ ẩm

Hàm lượng ẩm của viên nhện được phân tích sau khi đông khô bằng cách sử dụng thiết bị 870 Karl Fisher Titrino Plus (Metrohm Ag, Đức). Kết quả này cho thấy

rằng hàm lượng ẩm dư thay đổi trong khoảng từ 1% đến 5% đối với các chế phẩm khác nhau.

Phân tích bằng kính hiển vi điện tử quét

Hình thái bề mặt và tiết diện của các chế phẩm dạng viên nhện được chọn được quan sát bằng cách sử dụng kính hiển vi điện tử quét (SEM) (Zeiss, EVO 40 XVP, the Oxford Instrument, UK). Mẫu tiết diện được tạo ra bằng cách cắt lát mỏng bằng cách sử dụng dao mổ. Các mẫu được phủ bằng cacbon trước khi đánh giá viên nhện. Điện áp gia tốc là 10kV.

Ảnh SEM được thể hiện trên các hình vẽ từ Hình 1 đến Hình 6 chứng tỏ bản chất có độ xốp cao của viên nhện trên cả bề mặt và cấu trúc bên trong. Rõ ràng là, có sự khác biệt về mặt hình thái giữa các chế phẩm khác nhau. Sự khác biệt này cho thấy rằng các tá dược được dùng có ảnh hưởng đến vi cấu trúc của viên nhện. Ngoài ra, vi cấu trúc có thể giải thích cho độ cứng, độ bền, thời gian phân rã, và ngay cả biên dạng hòa tan khác nhau của các viên nhện bào chế được từ các chế phẩm khác nhau.

Bột nhiễu xạ tia X (XRD)

Các thử nghiệm nhiễu xạ tia X được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Bruker D8 Advance (Đức) với bộ dò LynEye. Bức xạ được sử dụng là $\text{CuK}\alpha$ đã được lọc niken, mà được tạo ra bằng cách sử dụng điện áp gia tốc là 40kV và dòng điện catot là 40mA. Các mẫu được quét qua khoảng 2 teta từ 7,5 đến 70 độ, và thời gian đếm 0,02 độ là 1 giây.

Trạng thái vật lý của các nguyên liệu trong viên nhện là rõ ràng trong phổ nhiễu xạ tia X. Phổ đối với ba chế phẩm khác nhau như bào chế được theo Bảng 2 được thể hiện trên các hình vẽ từ Hình 7 đến Hình 9. Đã quan sát thấy rằng tất cả các mẫu bột của viên nhện bào chế được chiếm ưu thế bởi các pic tán xạ mạnh nằm ở gần 2 teta bằng 9,58°, 19, 68° và 20,05°, mà biểu thị bản chất tinh thể. Phát hiện này cũng được củng cố bởi dữ liệu được tạo ra từ SEM (xem các hình vẽ từ Hình 1 đến Hình 6). Thực vậy, các tá dược dùng trong các chế phẩm, như glyxin, lactoza, manitol và xenluloza vì tinh thể là tinh thể tự nhiên. Đã quan sát thấy rằng có sự thay đổi trạng thái vật lý nhỏ nhất về sự phân tán rắn.

Phân tích phân rã và hòa tan

Thử nghiệm phân rã và hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị I (BP 2009, thiết bị Basket). Thiết bị hòa tan Erweka (Hesenstamm, Đức) được sử dụng đối với cả hai thử nghiệm. Nhiệt độ của môi trường được giữ ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Đối với thử nghiệm phân rã, viên nhện được đặt trong rổ hình trụ và được làm ướt trên mặt dưới bằng cách cho tiếp xúc với nước cất trong thùng hình trụ. Thời gian hòa tan hoàn toàn của mỗi viên nhện được ghi lại, và trị số trung bình được tính.

Đối với thử nghiệm về sự hòa tan, viên nhện (mã 0905MD) chứa midazolam làm được chất mẫu được dùng để xác định cơ chế của sự giải phóng được chất hệ thống theo cả hai phương pháp rổ BP và cánh khuấy USP (xem Hình 17). Môi trường hòa tan là 500mL dung dịch đệm phosphat (trị số độ pH gần với dịch nước bọt bằng 6,8), với tốc độ quay cánh khuấy bằng 75 vòng/phút. Ở các khoảng thời gian nhất định (ví dụ, 0,5 phút, 1 phút, 2 phút, 3 phút, 5 phút, 10 phút, 15 phút, 20 phút và 30 phút), 2mL dung dịch được lấy mẫu và được thay thế bằng thể tích ngang bằng của môi trường mới để duy trì tổng thể tích không đổi. Các mẫu này được lọc qua thiết bị vi lọc có lỗ cỡ $0,2\mu\text{m}$. Dược chất giải phóng ra được đo theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC).

Hệ thống sắc ký lỏng cao áp bao gồm bơm Waters 1525, cột Waters Symmetry C_{18} ($5\mu\text{m}$, $150 \times 4,6\text{mm}$), và bộ dò Waters UV 484. Pha động là axetonitril: dung dịch đệm amoni axetat 10mM (40 : 60, thể tích/thể tích, độ pH=4,10) và tốc độ dòng chảy là 1,2mL/phút ở nhiệt độ môi trường. Các pic được ghi ở 220nm, và giới hạn của sự định lượng là khoảng 1ng/mL. Đường cong chuẩn hóa đối với các nồng độ nằm trong khoảng $1\mu\text{g/mL}$ đến $32,4\mu\text{g/mL}$ (chuẩn hóa sáu điểm) là tuyến tính [$y=870714x+52057$ ($r=0,9998$)], y thể hiện pic diện tích của midazolam và x là nồng độ của mẫu].

Đường cong chuẩn hóa sắc ký lỏng cao áp tiêu chuẩn đối với midazolam được thể hiện trên Hình 30. Các kết quả như được thể hiện trên Hình 31 thể hiện rằng thời gian phân rã trung bình ngắn hơn 15 giây; và nghiên cứu về sự hòa tan cũng cho thấy tốc độ giải phóng nhanh của midazolam. Gần như 75% midazolam đã được hòa tan trong một phút. Bột midazolam thô chậm hơn đáng kể. Điều này có thể cho thấy sự thay đổi của dạng tinh thể midazolam trong viên nhện, mà cũng là rõ ràng trong tia X. Phổ tia X chỉ ra sự vô định hình hóa của midazolam trong quy trình đông khô.

Kết quả của phân tích sắc ký lỏng cao áp trên các mẫu khác nhau của chế phẩm như bào chế được theo Bảng 1 được thể hiện trên các hình vẽ từ Hình 11 đến Hình 29. Các Hình 10 A đến Hình 10 E minh họa sắc ký lỏng cao áp của mẫu midazolam tiêu chuẩn, và mẫu hòa tan bột midazolam. Các Hình 11 đến Hình 16 là phổ sắc ký lỏng cao áp của các mẫu hòa tan viên nhện từ 1 đến 3 (S1, S2 và S3, phương pháp rỏ BP). Một cách vắn tắt, các mẫu 1, 2 và 3 đã bào chế được theo Bảng 1 và là các mẫu có ba bản sao của cùng chế phẩm. Hình 17 minh họa phổ sắc ký lỏng cao áp của mẻ 0905MD, mà chứa midazolam làm được chất mẫu.

Các hình vẽ từ Hình 18 đến Hình 29 phản ánh phổ sắc ký lỏng cao áp của ba mẫu hòa tan viên nhện khác (phương pháp cánh khuấy USP). Như nêu trên, tốc độ hòa tan của viên nhện chứa midazolam làm được chất thử nghiệm được đo. Các mẫu được lấy tại thời điểm 0,5 phút, 1 phút, 5, phút, 10 phút và 15 phút.

Kết quả của viên nhện từ 1 đến 3 (mẻ 0905MD) được thể hiện qua các giới hạn thời gian này trên các hình vẽ từ Hình 18 đến Hình 29. Thử nghiệm tải nạp được chất cũng được tiến hành đối với ba viên nhện khác (mẻ 0905MD).

Đã thấy rằng viên nhện theo sáng chế có thể hòa tan hoàn toàn trong khoảng 15 giây và không để lại bất kỳ cặn nào.

Viên nhện (Mẻ 1003FEN) chứa fentanyl làm được chất mẫu được dùng để xác định cơ chế giải phóng được chất ra khỏi hệ theo phương pháp rỏ BP. Tốc độ hòa tan của viên nhện được xác định trong thể tích nhỏ (10mL dung dịch đệm phosphat, độ pH = 6,8) với tốc độ quay rỏ là 50 vòng/phút. Ở các khoảng thời gian nhất định (ví dụ, 0,5 phút, 1 phút, 2 phút, 3 phút, 4 phút, 5 phút, 7 phút, 10 phút và 15 phút), 0,5mL dung dịch này được lấy mẫu và được thay thế bằng thể tích ngang bằng của môi trường mới. Được chất giải phóng ra được đo theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC).

Pha động là metanol: 0,4% axit phosphoric (50 : 50, thể tích/thể tích, độ pH=2,3) và tốc độ dòng chảy là 1,2mL/phút ở nhiệt độ môi trường. Bước sóng kiểm tra là ở 210nm. Đường cong chuẩn hóa đối với các nồng độ từ 0,5µg/mL đến 10µg/mL (chuẩn hóa tám điểm) là tuyến tính [$y=316668x+4675,7$, ($r=0,9999$), y thể hiện pic diện tích của fentanyl và x là nồng độ của mẫu]. Đường cong tiêu chuẩn của thử nghiệm này được thể hiện trên Hình 32.

Viên nhện bào chế được chứa fentanyl (mã 1003FEN) thể hiện mức độ dao động khối lượng là $\pm 2,55\%$, và hàm lượng fentanyl theo tỷ lệ phần trăm trung bình của viên nhện là 91,32% (tiêu chuẩn BP đối với hàm lượng đồng đều giới hạn nằm trong khoảng từ 85% đến 115%). Thời gian phân rã trung bình ngắn hơn 15 giây; và nghiên cứu về sự hòa tan cũng cho thấy tốc độ giải phóng nhanh của fentanyl. Gần như 90% fentanyl được hòa tan trong một phút. Biên dạng hòa tan được thể hiện trên Hình 33.

Phổ sắc ký lỏng cao áp của sáu mẫu hòa tan của viên nhện chứa fentanyl được thu thập và được thể hiện trên các hình vẽ từ Hình 34 A đến Hình 34 E (các mẫu từ 1 đến 3) và từ Hình 35 A đến Hình 35 J (các mẫu từ 4 đến 6). Việc lấy mẫu của mỗi viên nhện thử nghiệm được thực hiện tại thời điểm 0,5 phút, 1 phút, 5 phút, 10 phút, 15 phút và 20 phút đối với các mẫu hòa tan từ 1 đến 3, và tại thời điểm 1 phút, 2 phút, 3 phút, 4 phút, 5 phút, 7 phút và 10 phút đối với các mẫu hòa tan từ 4 đến 6.

Dạng liều hòa tan nhanh là thể phân tán rắn vào nền xốp. Sau khi dùng, dạng liều này phân rã nhanh trong khoang miệng, và cho phép hòa tan nhanh thuốc để được hấp thụ bằng cách khuếch tán trực tiếp vào hệ tuần hoàn, và tránh được tác dụng mất thuốc lần đầu qua gan. Sáng chế có tiềm năng để tạo ra đường dùng thay thế cho việc dùng thuốc và dẫn đến tỷ lệ tác dụng phụ thấp hơn.

Ví dụ 2

Chế phẩm theo sáng chế, ở dạng liều rắn (viên nhện) chứa ketamin, bào chế được theo phương pháp và các thành phần nêu dưới đây trong Bảng 3:

Bảng 3: Dược phẩm là chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh chứa ketamin (Nồng độ tương đương 25mg bazơ ketamin)

Thành phần (BP/USP)	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymethylxenluloza	2	0,15
Polyetylen glycol 2000	5	0,36
Glyxin	1	0,07
Xenluloza vi tinh thể	2	0,15
Amylopectin	50	3,64

Ketamin	62,5	4,55
Lactoza	100	7,28
Manitol	150	10,92
Nước tinh khiết	1000	72,81

Dạng liều là viên nhện chứa ketamin được sản xuất bằng cách áp dụng phương pháp theo Ví dụ 1 nêu trên.

Các chế phẩm khác dưới đây được bào chế theo phương pháp nêu trong Ví dụ 1. Các mẫu từ 1 đến 6 được dựa trên chế phẩm nêu trên (nồng độ tương đương 25mg bazơ ketamin), có bổ sung hương liệu và/hoặc chất tạo màu.

Mẫu 1. Có chứa thêm hương liệu.

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,14
Polyetylen glycol 2000	5	0,35
Vị cam	10	0,71
Glyxin	10	0,71
Xenluloza vi tinh thể	20	1,42
Amylopectin	50	3,54
Ketamin	62,5	4,43
Lactoza	100	7,09
Manitol	150	10,63
Nước tinh khiết	1000	70,90

Mẫu 2. Chứa thêm hương liệu và chất điều chỉnh độ pH (axit xitric).

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,14
Axit xitric	5	0,35
Polyetylen glycol 2000	5	0,35

Hương bạc hà	10	0,71
Glyxin	10	0,71
Xenluloza vi tinh thể	20	1,41
Amylopectin	50	3,53
Ketamin	62,50	4,42
Lactoza	100	7,06
Manitol	150	11,09
Nước tinh khiết	1000	70,65

Mẫu 3. Chứa thêm hương liệu và chất tạo màu

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu đỏ FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,14
Polyetylen glycol 2000	5	0,35
Hương nho	9,9	0,70
Glyxin	10	0,71
Xenluloza vi tinh thể	20	1,42
Amylopectin	50	3,54
Ketamin	62,5	4,43
Lactoza	100	7,09
Manitol	150	10,43
Nước tinh khiết	1000	70,90

Mẫu 4. Chứa thêm hương liệu, chất tạo màu và chất tăng mức độ hấp thụ

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu xanh da trời FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,14

β -Xyclodextrin	5	0,35
Polyetylen glycol 2000	5	0,35
Hương nho	9,9	0,70
Glyxin	10	0,71
Xenluloza vi tinh thể	20	1,41
Amylopectin	50	3,53
Ketamin	62,5	4,42
Lactoza	100	7,06
Manitol	145	10,24
Nước tinh khiết	1000	70,65

Mẫu 5. Chứa thêm chất tạo màu và chất làm ngọt

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu đỏ FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,14
Aspartam	5	0,35
Polyetylen glycol 2000	5	0,35
Hương anh đào	9,9	0,70
Glyxin	10	0,71
Xenluloza vi tinh thể	20	1,41
Amylopectin	50	3,53
Ketamin	62,5	4,42
Lactoza	100	7,06
Manitol	145	10,24
Nước tinh khiết	1000	70,65

Mẫu 6. Chứa thêm chất tạo màu và chất điều chỉnh độ pH

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
------------	---------------	---------------

Màu đỏ FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,14
Natri hydro cacbonat	5	0,35
Polyetylen glycol 2000	5	0,35
Hương mâm xôi	9,9	0,70
Glyxin	10	0,71
Xenluloza vi tinh thể	20	1,41
Amylopectin	50	3,53
Ketamin	62,5	4,42
Lactoza	100	7,06
Manitol	145	10,24
Nước tinh khiết	1000	70,65

Sau đó, cường độ khác nhau của chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh chứa ketamin (viên nhện) được bào chế trên cơ sở chế phẩm thể hiện trong Bảng 3 và được bào chế như nêu trong Ví dụ 1 nêu trên. Số lượng mẻ và thành phần được liệt kê trong Bảng 4.

Bảng 4: Các dược phẩm chứa ketamin dùng để nghiên cứu

	Mẻ 20110323K (nồng độ tương đương 25mg bazo ketamin)	Mẻ 20110528 (nồng độ tương đương 25mg bazo ketamin)	Mẻ 20110820 (nồng độ tương đương 50mg bazo ketamin)
Thành phần	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)
Amylopectin	1,0	1,0	1,2
Manitol	3,0	3,0	2,9
Lactoza	2,0	2,0	1,9
Glyxin	0,2	0,2	0,3
Polyetylen glycol 2000	0,1	0,1	0,1
Natri carboxymetyl-	0,04	0,04	0,04

xenluloza			
Natri cacbonat	0,02	0,02	0,05
Avicel	0,2	0,2	0,2
Thành phần có hoạt tính được	1,250 ketamin (bazo)	1,250 ketamin (bazo)	2,50 ketamin (bazo)
Nước tinh khiết	40	40	40

Nghiên cứu in vitro

Nghiên cứu *in vitro* là để xác định rõ tính chất hóa lý của chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh chứa ketamin đã được đông khô (tương đương với 25mg bazo ketamin).

Sự đồng đều trọng lượng

Sự đồng đều trọng lượng của viên nhện chứa ketamin được thử nghiệm như nêu trong Ví dụ 1. Hai mươi viên nhện từ các chế phẩm được liệt kê trong Bảng 4 được cân riêng rẽ, và khối lượng trung bình và mức độ dao động chuẩn tương đối được tính. Tất cả các viên nhện bào chế được từ các chế phẩm khác nhau đều nằm trong mức độ dao động khối lượng được chấp nhận trong khoảng từ 0,25% đến 2%.

Độ cứng

Độ cứng của viên nhện cũng được thử nghiệm theo phương pháp nêu trong Ví dụ 1. Các trị số độ cứng từ các chế phẩm khác nhau nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4,0kg. Mẻ 20110528 tạo ra độ cứng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,0kg và sau đó chế phẩm này được dùng trong thử nghiệm lâm sàng tiếp theo. Chế phẩm này có tốc độ hòa tan nhanh và cho phép dễ xử lý.

Độ bở

Nồng độ của viên nhện chứa ketamin được thử nghiệm theo phương pháp nêu trong Ví dụ 1. Mẫu của 20 viên nhện chứa ketamin có mức độ giảm trọng lượng theo tỷ lệ phần trăm nằm trong khoảng từ 8% đến 20%.

Phân tích độ ẩm

Hàm lượng ẩm của viên nhện chứa ketamin được phân tích như nêu trong Ví dụ 1. Các kết quả này cho thấy rằng hàm lượng ẩm dư là khoảng 4%.

Phân tích bằng kính hiển vi điện tử quét

Hình thái bề mặt và mặt cắt ngang của các mẫu chế phẩm là viên nhện được chọn được quan sát bằng cách áp dụng phương pháp nêu trong Ví dụ 1. Hình ảnh SEM được thể hiện trên Hình 36 và Hình 37 minh họa độ xốp cao của viên nhện chứa ketamin đối với cả bề mặt và cấu trúc bên trong.

Nhiều xạ bột tia X (XRD)

Các thử nghiệm nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách áp dụng phương pháp nêu trong Ví dụ 1.

Trạng thái vật lý của nguyên liệu trong viên nhện chứa ketamin là rõ ràng trong phổ nhiễu xạ tia X. Phổ đối với ba chế phẩm khác nhau bào chế được theo Bảng 4 được thể hiện trên Hình 38, Hình 39 và Hình 40. Quan sát thấy rằng tất cả các mẫu bột của viên nhện bào chế được chiếm ưu thế bởi các pic tán xạ mạnh nằm ở gần ở 2 theta bằng $9,58^\circ$, $19,68^\circ$ và $20,05^\circ$, mà biểu thị bản chất tinh thể của Avicel tá được. Phát hiện này cũng được củng cố bởi dữ liệu được tạo ra từ SEM. Thực vậy, các tá được dùng trong các chế phẩm như glyxin, lactoza, manitol và xenluloza vì tinh thể là tinh thể tự nhiên. Tuy nhiên, tất cả chúng trở nên vô định hình sau khi đông khô.

Phân tích phân rã và hòa tan

Các thử nghiệm phân rã và hòa tan được thực hiện theo Ví dụ 1.

Đối với thử nghiệm phân rã, đã thấy rằng viên nhện chứa ketamin theo sáng chế có thể hòa tan hoàn toàn trong khoảng 15 giây và không để lại cặn bất kỳ.

Đối với thử nghiệm về sự hòa tan, viên nhện từ mẻ 20110528 chứa ketamin được dùng để xác định nồng độ của thuốc giải phóng ra khỏi chế phẩm này. Tốc độ hòa tan của viên nhện chứa ketamin được xác định trong thể tích lớn (200mL dung dịch đệm phosphat, 25mM, độ pH = 6,8) với tốc độ quay rô ở 75 vòng/phút. Ở các khoảng thời gian nhất định (ví dụ, 1 phút, 3 phút, 5 phút, 7 phút, 10 phút, 15 phút, 20 phút và 30 phút), 1,0mL dung dịch này được lấy mẫu và được thay thế bằng thể tích ngang bằng của môi trường mới. Dược chất giải phóng ra được đo theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) với cột C18 (150 x 4,6mm, 5 μ m), pha động 15% thể tích/thể tích axetonitril trong 85% 50mM H₃PO₄, 20mM trietylamin HCl (độ pH = 3,00) và tốc độ dòng chảy là 1,5mL/phút ở nhiệt độ môi trường. Bước sóng kiểm tra là

210nm. Phổ sắc ký lỏng cao áp của viên nhện hòa tan chứa ketamin được thể hiện trên các hình vẽ từ Hình 41 đến Hình 48.

Đường cong chuẩn hóa đối với các nồng độ nằm trong khoảng từ 5µg/mL đến 100µg/mL (chuẩn hóa bảy điểm) là tuyến tính [$Y=16225X+3328,9$, ($R^2=1$), Y thể hiện pic diện tích của ketamin và X là nồng độ của mẫu]. Đường cong tiêu chuẩn thử nghiệm này được thể hiện trên Hình 49.

Viên nhện bào chế được chứa ketamin (mẻ 20110528) thể hiện mức độ dao động trọng lượng bằng $\pm 2,55\%$, và hàm lượng ketamin theo tỷ lệ phần trăm trung bình của viên nhện là 98,67% (tiêu chuẩn BP đối với giới hạn hàm lượng đồng đều nằm trong khoảng từ 85% đến 115%). Phổ sắc ký lỏng cao áp được thể hiện trên Hình 50.

Thời gian phân rã trung bình (thiết bị phân rã BP) ngắn hơn 5 giây; và nghiên cứu về sự hòa tan cũng cho thấy tốc độ giải phóng nhanh của ketamin. Gần như 95% ketamin được hòa tan trong một phút. Điều này có thể cho thấy sự thay đổi của dạng tinh thể ketamin trong viên nhện, mà cũng là rõ ràng trong tia X. Phổ tia X chỉ ra sự vô định hình hóa của ketamin trong quy trình đông khô.

Biên dạng hòa tan được thể hiện trên Hình 51.

Viên nhện chứa ketamin là thể phân tán rắn chứa ketamin hydroclorua trong nền xốp. Sau khi dùng, dạng liều này phân rã nhanh trong khoang miệng, và cho phép hòa tan nhanh ketamin để được hấp thụ bằng cách khuếch tán trực tiếp vào hệ tuần hoàn, và tránh được tác dụng mất thuốc lần đầu qua gan. Sáng chế có tiềm năng đề xuất đường dùng thay thế để dùng thuốc và dẫn đến tỷ lệ tác dụng phụ thấp hơn.

Nghiên cứu *in vivo*

Mục đích của nghiên cứu *in vivo* là: 1) nghiên cứu biên dạng dược động học của viên nhện chứa ketamin (tương đương với 25mg bazơ ketamin, Mẻ số: 20110528 trong Bảng 4); 2) xác định độ sinh khả dụng tuyệt đối của liều lượng dùng dưới lưỡi 25mg đơn lẻ của viên nhện chứa ketamin; và 3) đánh giá đặc điểm lâm sàng và tính chất có thể chấp nhận được theo sáng chế bằng cách sử dụng các thang đo Likert, và Bond và Lader đã được cải biến.

Chấp thuận về mặt đạo đức

Thủ tục này được phê chuẩn bởi Ủy ban đạo đức nghiên cứu con người hoàng gia ở Adelaide (Royal Adelaide Human Research Ethics Committee). Thử nghiệm này được đăng ký với Cục Quản lý Hàng hóa điều trị bệnh của Úc (Australian Therapeutic Goods Administration) theo Kế hoạch thực hiện thông báo thử nghiệm lâm sàng (CTN: 2011/0292).

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các tình nguyện viên cung cấp văn bản đồng ý đã được thông báo của họ trên mẫu đồng ý đối tượng được phê chuẩn, trước khi trải qua các quy trình thử nghiệm. Đối tượng tham gia vào thử nghiệm có độ tuổi từ 19 đến 41 tuổi, có chỉ số khối cơ thể nằm trong khoảng từ 22kg/m^2 đến 30kg/m^2 , không có tiền sử hoặc thể hiện việc không có sự phụ thuộc hoặc lạm dụng thuốc hoặc rượu, có tài liệu phát hiện thông thường về tiền sử lâm sàng và thử nghiệm, không có chứng loét hoặc bệnh dưới lưỡi hoặc trong má, và có kết quả âm tính đối với thử nghiệm virus HIV, viêm gan B và C.

Tổng cộng tám nam giới khỏe mạnh mà đáp ứng tiêu chuẩn tham gia và loại trừ nghiên cứu đã ghi danh theo thử nghiệm này.

Kế hoạch và thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu tại trung tâm đơn lẻ (Pain and Anaesthesia Research Clinic, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, SA 5005, Úc), ngẫu nhiên, nhãn mở, một liều duy nhất, hai lần điều trị, hai khoảng thời gian, hai cách chéo nhau. Theo kế hoạch ngẫu nhiên, đối tượng được chia thành hai nhóm, theo tỷ lệ 1:1 bằng cách sử dụng bảng do máy vi tính tạo ra các số ngẫu nhiên.

Tình nguyện viên tiếp nhận cả một liều duy nhất qua đường tĩnh mạch (IV) chứa 10mg ketamin (được pha loãng đến 30mL trong nước muối và được dùng dưới dạng truyền IV trong thời gian 30 phút) và liều viên nhện dùng dưới lưỡi (SL) chứa 25mg ketamin. Trình tự của khoảng thời gian điều trị được làm cân bằng và được ngẫu nhiên hóa. Viên nhện được dùng bằng cách đặt nó dưới lưỡi. Tình nguyện viên được yêu cầu tránh nuốt trong khoảng thời gian ít nhất mười phút, để làm giảm đến mức tối thiểu sự mất ketamin qua đường miệng và do đó qua sự chuyển hóa ở ruột và gan (tác

dùng mất thuốc lần đầu qua gan). Tổng thời gian nghiên cứu là bốn tuần, bao gồm khoảng thời gian sàng lọc 14 ngày và khoảng thời gian rửa sạch bảy ngày.

Phép đo dược động học, khả năng dung nạp và độ an toàn được thực hiện trong thời gian 24 giờ sau cả hai lần dùng liều này. Tổng thời gian lưu trú ở trung tâm Pain and Anaesthesia Research Clinic là 28 giờ trong Giai đoạn 1 và 29 giờ trong Giai đoạn 2.

Các mẫu máu (5mL) để định lượng nồng độ ketamin được lấy sau cả hai lần dùng IV và SL trước khi dùng liều (trong 5 phút trước thời gian dùng liều theo kế hoạch), 5 phút, 10 phút, 15 phút, 30 phút, 35 phút và 45 phút, và ở 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 2,5 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, và 24 giờ sau khi dùng liều. Các mẫu cho đến và bao gồm cả mẫu sau khi dùng liều 8 giờ được thu thập trong hai phút của thời gian danh nghĩa, sau đó tất cả các mẫu sau khi dùng liều được thu thập trong thời gian danh nghĩa mười phút. Thời gian lấy máu chính xác được ghi trong tài liệu nguồn. Tất cả các dao động ngoài các cửa sổ đã xác định được ghi trong tài liệu dưới dạng dao động thủ tục. Tổng lượng máu cần lấy trong toàn bộ thời gian thử nghiệm là khoảng 275mL.

Sau khi lấy máu, các mẫu máu ngay lập tức được ly tâm ở nhiệt độ 4°C, tốc độ nằm trong khoảng từ 2000g đến 2500g (20.000m/s^2 đến 25.000m/s^2) trong thời gian 15 phút và huyết tương được chiết và được đưa vào ống bảo quản làm bằng polypropylen. Huyết tương được bảo quản ở nhiệt độ $-80^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$ đến khi chuyển cho phòng thí nghiệm phân tích sinh học.

Phân tích dược động học

Phân tích về nồng độ huyết tương của ketamin triệt quang được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp được phê chuẩn với sự phát hiện UV, với giới hạn dưới của sự định lượng là 2ng/mL và mức độ chênh lệch và mức độ không chính xác $<20\%$.

Phân tích phi mô hình tiêu chuẩn được sử dụng để suy ra các biến số dược động học, ngoại trừ $C_{\text{lớn nhất}}$, $t_{\text{lớn nhất}}$ và $t_{\text{thứ nhất}}$, mà được xem là các quan sát từ biên dạng nồng độ trong huyết tương theo thời gian của mỗi đối tượng. Thời gian thực sự được sử dụng khi làm báo cáo $t_{\text{lớn nhất}}$. Hằng số tốc độ cuối (λ_z) được ước tính bằng hồi quy log-tuyến tính, tức là độ nghiêng của đường cong nồng độ log tự nhiên so với thời gian,

trong đó $\lambda_z = -1 \times$ độ nghiêng. Hồi quy tuyến tính trong pha cuối sử dụng ba đến sáu điểm dữ liệu cuối, ở ba điểm tối thiểu. $t_{1/2}$ cuối được tính như sau $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$.

Diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian đến nồng độ trong huyết tương có thể định lượng được cuối cùng ($AUC_{\text{cuối cùng}}$) thu được bằng cách áp dụng phương pháp lên tuyến tính và xuống log và ngoại suy thành vô cực với $C_{\text{cuối cùng}}/\lambda_z$ (nồng độ trong huyết tương có thể định lượng được cuối cùng chia cho λ_z) để thu được tổng AUC, AUC_{INF} . Phần được ngoại suy của AUC, AUC_{extr} , thu được bằng cách $(1 - AUC_{\text{last}}/AUC_{\text{INF}}) \times 100$. Tổng diện tích dưới đường cong tại thời điểm thứ nhất, $AUMC_{\text{INF}}$, được tính theo cách tương tự với AUC_{INF} và MRT thu được dưới dạng thời gian lưu trú trung bình hiệu chỉnh $AUMC_{\text{INF}}/AUC_{\text{INF}}$ ($MRT_{\text{i.v.}}$) trong khoảng thời gian truyền IV 30 phút. Mức độ thanh thải (CL) được tính dưới dạng liều lượng/ AUC_{INF} để dùng qua đường tĩnh mạch (IV) và theo cùng cách đối với liều lượng dùng dưới lưỡi. Mức độ thanh thải đối với đường dùng không phải là IV được biểu hiện dưới dạng CL/F , tức là tỷ lệ giữa mức độ thanh thải và độ sinh khả dụng vì độ sinh khả dụng chưa được biết rõ. Thể tích phân bố, V_z , được tính dưới dạng CL/λ_z . MAT đối với việc dùng dưới lưỡi thu được dưới dạng sự khác biệt giữa các MRT đối với hai nhóm đường dùng dưới dạng $MRT_{\text{SL}} - MRT_{\text{IV}}$. Độ sinh khả dụng (F) của ketamin được tính dưới dạng tỷ lệ giữa AUC_{INF} được điều chỉnh liều lượng sau khi dùng liều IV và dưới lưỡi theo công thức $AUC_{\text{SL}}/AUC_{\text{IV}} \times \text{liều}_{\text{IV}}/\text{liều}_{\text{SL}}$.

Độ an toàn và khả năng dung nạp

Đánh giá độ an toàn bao gồm mẫu dò biến cố tiêu cực (AE) định kỳ, báo cáo AE tự động, đánh giá thử nghiệm thường lệ, điện tâm đồ 12-chì (ECG) và đánh giá tín hiệu sống trong khoảng thời gian 24 giờ từ khi bắt đầu dùng liều. Việc đánh giá thể chất đầy đủ được thực hiện trước lần dùng liều thứ nhất và 24 giờ sau lần dùng liều thứ hai.

Khả năng dung nạp cục bộ được đánh giá, bằng cách sử dụng thang đo Likert, trước khi dùng liều, tại thời điểm 5 phút, 10 phút, 15 phút, 30 phút và 45 phút và một giờ sau khi dùng liều. Các thang đo Bond và Lader được cải biến để đánh giá sự làm dịu và sự cảm nhận thay đổi, bằng cách sử dụng ba yếu tố “tỉnh táo”, “thỏa mãn” và “điềm tĩnh”, thực hiện trước khi dùng liều, 30 phút sau khi dùng liều và tại thời điểm 1

giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 2,5 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, và 24 giờ sau khi dùng liều.

Phân tích thống kê

Các thống kê đặc trưng tiêu chuẩn được tính bằng cách xử lý từng biến số được động học. Khoảng tin cậy 90% (CI) được tính đối với độ sinh khả dụng.

Kết quả

Các trị số riêng rẽ và các thống kê tóm tắt về đặc điểm của tình nguyện viên được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5: Nhân khẩu học đối tượng

Đối tượng ngẫu nhiên số	Lứa tuổi (năm)	Thể trọng (kg)	Chiều cao (cm)	BMI (m ²)
1	19	74,6	184,0	22,0
2	31	100,0	183,2	29,9
3	23	77,0	173,0	25,7
4	19	74,7	168,0	26,4
5	41	87,8	183,5	26,1
6	20	85,0	183,0	25,4
7	21	79,1	185,0	23,1
8	25	108,5	191,0	30,0
n	8	8	8	8
Trung bình (SD)	25 (7,6)	85,8 (12,49)	181,3 (7,29)	26,1 (2,83)
Nhỏ nhất-lớn nhất	19 đến 41	74,6 đến 108,5	168,0 đến 191,0	22,0 đến 30,0

Nồng độ trong huyết tương của ketamin triệt quang (RS)

Trung bình nhân ($\bar{g}_{\text{trung bình}}$) với phần phủ của nồng độ trong huyết tương của ketamin RS cá thể đối với tất cả các đối tượng sau khi dùng IV trong toàn bộ khoảng thời gian lấy mẫu được thể hiện trên Hình 52. Để rõ ràng, 12 giờ đầu tiên sau khi dùng liều lượng được thể hiện riêng rẽ trên Hình 53. Trung bình nhân với phần phủ của nồng độ trong huyết tương của ketamin RS cá thể đối với tất cả các đối tượng trong

toàn bộ khoảng thời gian lấy mẫu sau khi dùng SL được thể hiện trên Hình 54 và 12 giờ đầu tiên được thể hiện trên Hình 55.

Các đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian IV và SL là tương tự về mặt hình dạng, ngoại trừ bốn đối tượng có 2 đến 3 pic đối với đường dùng SL. Tiếp theo $C_{\text{lớn nhất}}$, nồng độ nghiêng theo hai giai đoạn đối với cả IV và SL mặc dù xu hướng nổi bật hơn đối với IV.

Nồng độ thứ nhất có thể định lượng được sau khi dùng cả liều IV và liều SL là tại thời điểm năm phút đối với tất cả các đối tượng, mà biểu thị sự hấp thụ nhanh đối với liều SL. Nồng độ trong huyết tương thấp hơn giới hạn của sự định lượng ở sáu đối tượng tại thời điểm 24 giờ và ở một đối tượng tại thời điểm 12 giờ đối với việc dùng liều SL. Sau khi dùng liều IV, tất cả các đối tượng có hàm lượng có thể định lượng được tại thời điểm 12 giờ và bốn đối tượng tại thời điểm 24 giờ.

Sau khi dùng liều IV, $C_{\text{lớn nhất}}$ xảy ra khi kết thúc việc truyền ở tất cả các đối tượng ngoại trừ một đối tượng (số 6), trong đó $C_{\text{lớn nhất}}$ được quan sát thấy trong mẫu được lấy ra năm phút sau khi kết thúc 30 phút truyền.

Đối với liều SL, thời gian trung bình của pic chính tức là $t_{\text{lớn nhất}}$ là 0,75 giờ với pic sớm nhất phát hiện được tại thời điểm 0,25 giờ và muộn nhất tại thời điểm 1 giờ sau khi dùng liều. Các đối tượng 4, 5, 6 và 7 có nhiều pic phụ trong biên dạng thời gian nồng độ trong huyết tương quan sát được của chúng trong ba giờ đầu tiên sau khi dùng liều. Tăng trị số $t_{\text{lớn nhất}}$ được thể hiện trên Hình 56.

Bảng 6 thể hiện sự ước lượng riêng rẽ và các thống kê đặc trưng đối với các biến số được động học chính. Các trị số AUC_{INF} riêng rẽ đối với cả hai đường dùng được thể hiện trên Hình 57. Phần được ngoại suy AUC , AUC_{extr} , là rất nhỏ đối với cả hai đường dùng, mà là dấu hiệu chỉ báo về chất lượng cao trong sự ước lượng của các trị số AUC . Đối với IV, AUC_{extr} bằng 3% đến 7% và đối với SL nó bằng 2% đến 9%.

Sự ước lượng riêng rẽ của CL đối với đường dùng IV được thể hiện trên Hình 58. Sau khi dùng liều SL, CL bị làm lẫn lộn bởi F, và do đó không thể so sánh với các trị số thu được sau khi dùng liều IV. CL trung bình đối với việc dùng liều IV là 37,7l/giờ.

Thời gian bán hủy cuối sau khi dùng liều IV và liều SL là tương đương, với các trị số trung bình lần lượt là 4,5 giờ và 3,4 giờ. Thời gian bán hủy tương tự đối với các đường dùng IV và SL cho thấy rằng sự hấp thụ là nhanh, hoặc nếu không thì thời gian bán hủy hấp thụ chậm hơn sẽ chỉ phối pha cuối của đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian và do đó thể hiện thời gian bán hủy dài hơn tương đối so với việc dùng IV. Từng trị số đối với cả hai đường dùng được thể hiện trên Hình 59.

Bảng 6: Các biến được động học riêng rẽ và các thống kê đặc trưng của ketamin RS sau khi dùng 10mg dưới dạng truyền IV trong thời gian 30 phút và 25mg SL cho tám tình nguyện viên khỏe mạnh.

Đối tượng	C _{lớn nhất, IV} (ng/mL)	t _{lớn nhất, IV} (giờ)	C _{lớn nhất, SL} (ng/mL)	t _{lớn nhất, SL} (giờ)	AUC _{INF, IV} (giờ *ng/mL)	AUC _{INF, SL} (giờ *ng/mL)	CL (l/ giờ)	V _z (l)	t _{1/2, IV} (giờ)	t _{1/2, SL} (giờ)
1	226,68	0,5	88,76	0,58	282,73	202,89	35,37	126	2,5	2,9
2	163,26	0,5	128,28	0,25	243,24	162,52	41,11	158	2,7	1,8
3	190,27	0,5	78,72	0,75	254,59	184,28	39,28	283	5,0	3,2
4	124,24	0,5	60,24	1	270,02	203,47	37,03	253	4,7	5,5
5	120,38	0,5	50,02	0,75	289,22	171,90	34,58	300	6,0	3,5
6	101,88	0,6	76,12	1	299,44	211,33	33,40	164	3,4	2,3
7	83,18	0,5	51,79	1	261,00	186,14	38,31	385	7,0	4,6
8	81,12	0,52	61,17	0,5	167,21	161,64	59,81	375	4,3	5,1
Gtrung bình ^a	128,07	0,50	71,08	0,75	254,98	184,65	39,22	237	4,5	3,4
Nhỏ nhất-	81,12-	0,50-	50,02-	0,25-	167,21-	161,64-	33,40-	126-	2,5-	1,8-
Lớn nhất	226,68	0,60	128,28	1,00	299,44	211,33	59,80	385	7,0	5,5
CV (%)	16	NA	14	21	8	4	8	18	16	17

a gtrung bình được tính đối với tất cả các biến số ngoại trừ t_{lớn nhất} và t_{1/2} mà trị số trung bình của chúng được thể hiện

NA Không áp dụng

Sinh khả dụng và hấp thụ

Ở phần lớn các đối tượng, viên nhện SL được hòa tan trong khoảng thời gian từ 30 giây đến một phút.

Sự ước lượng riêng rẽ của độ sinh khả dụng được thể hiện trên Hình 60 và tăng trị số độ sinh khả dụng và MAT (thời gian hấp thụ trung bình) cùng với các thống kê đặc trưng được thể hiện trong Bảng 7. Đối tượng số 8 có độ sinh khả dụng cao hơn đáng kể, 38%, so với các đối tượng khác. Đối tượng này không khác biệt rõ rệt so với các đối tượng khác, ngoài việc có diện tích ngoại suy cao nhất, 9% đối với SL và 7% đối với IV, và pic kép đối với liều SL. Trị số trung bình và 90% CI [thấp hơn, cao hơn] đối với độ sinh khả dụng là 29 [27, 31]%, thể hiện tính khả biến rất thấp giữa các đối tượng.

Bảng 7: Cá thể (Đối tượng=số ngẫu nhiên), trị số trung bình, nhỏ nhất và lớn nhất của độ sinh khả dụng ketamin RS (F) và thời gian hấp thụ trung bình (MAT) sau khi cho tám tình nguyện viên khỏe mạnh dùng 25mg SL.

Đối tượng	F (%)	MAT (giờ)
1	28	1,1
2	27	-0,83
3	29	-1,1
4	30	0,86
5	23	-1,1
6	29	-0,56
7	29	0,20
8	38	0,64
Trị số trung bình	29	-0,18
Nhỏ nhất-Lớn nhất	23 - 38	-1,1 – 1,1
90%CI	[27, 31]	NA*
[thấp hơn, cao hơn]		

Không áp dụng

MAT là thời gian trung bình các phân tử ketamin cần để đi từ vị trí dùng, vào khoảng trống SL, đến hệ tuần hoàn. Các trị số MRT riêng rẽ là tương đương ở hai nhóm đường dùng, trị số trung bình bằng 3,9 đối với IV và 3,8 giờ đối với SL, biểu thị sự hấp thụ nhanh. Mức khác biệt nhỏ, tức là MAT nhỏ, giữa MRT đối với IV và SL

biểu thị sự hấp thụ nhanh. Lấy mức khác biệt giữa hai trị số tương tự có thể tạo ra trị số âm, như thấy được trong một vài trị số MAT, do tính khả biến có trong tự nhiên.

Tóm lại, PK của viên nhện SL đặc trưng bởi sự hấp thụ nhanh và mức khả biến thấp của độ sinh khả dụng. Điều này cùng với mức khả biến thấp của độ thanh thải chuyển thành tính khả biến thấp khi tiếp xúc. Tính khả biến thấp cho phép tăng độ chính xác trong việc dự đoán sự tiếp xúc tổng cộng và do đó tác động dược lý của viên nhện SL, mà có thể được mong đợi làm tăng khả năng của nó trong việc thiết đặt lâm sàng.

Kết quả được lực học

Thang đo phân loại tâm trạng Bond và Lader

Các thang đo Bond và Lader bao gồm tổng cộng 16 đường kẻ 100mm bắt chặt ở một đầu bằng các từ đối nghĩa. Người tham gia đánh dấu tình trạng chủ quan hiện tại của họ ở giữa các từ đối nghĩa trên đường kẻ. Mỗi đường kẻ được tính điểm theo milimet đối với dấu hiệu từ từ đối nghĩa tiêu cực. Từ các điểm thu được, ba số đo bắt nguồn từ phân tích yếu tố được tách ra. Chúng đã được bộc lộ bởi Bond và Lader như được thể hiện dưới đây:

- Yếu tố 1: "tỉnh táo" (được thể hiện bởi các đường kẻ bắt chặt bằng neo bởi tỉnh táo–buồn ngủ, chăm chú–mơ màng, thờ ơ–hăng hái, mục mẫn–nhảy bấn, tổ chức tốt–vụng về, trí thông minh chậm–nhanh, khỏe–yếu, thích thú–tẻ nhạt, kém cỏi–tài giỏi);
- Yếu tố 2: "thỏa mãn" (hài lòng–không hài lòng, bồn chồn–thư thái, vui–buồn, đối kháng–thân thiện, khép kín–hòa đồng) và
- Yếu tố 3: "điềm tĩnh" (điềm tĩnh–kích động, căng thẳng–thư giãn); Điểm đối với mỗi yếu tố thể hiện số milimet trung bình không có trọng số (lớn nhất 100mm) từ từ trái nghĩa tiêu cực đối với các thang đo riêng rẽ đóng góp vào yếu tố này.

Do đó, điểm lớn nhất đối với Yếu tố 1 là 900; đối với Yếu tố 2 là 500 và đối với Yếu tố 3 là 200.

Thang đo phân loại tâm trạng không thể hiện rõ xu hướng để có hiệu quả. Sau khi dùng liều SL, các yếu tố “tỉnh táo” và “thỏa mãn” thay đổi bất thường xung quanh mức độ trước khi dùng liều lượng trong toàn bộ thời gian quan sát 24 giờ trong khi

“điềm tĩnh” thể hiện sự giảm ban đầu trong giờ đầu tiên sau khi dùng liều, dường như là do sự kích thích gây ra bởi việc dùng liều lượng và sự quan sát khả năng dung nạp cục bộ trong thời gian từ 30 phút đến 60 phút đầu tiên, tiếp theo tăng ổn định và phục hồi đầy đủ sau khi dùng liều 2,5 giờ. Hình dạng của biên dạng sau khi dùng liều IV tương đương với hình dạng của việc dùng liều SL. Biên dạng của trị số (SD) trung bình đối với mỗi yếu tố của thang đo phân loại tâm trạng sau khi dùng liều IV và liều SL được thể hiện lần lượt trên Hình 61 và Hình 62.

Thang đo Likert đã được cải biến về khả năng dung nạp cục bộ

Thang đo Likert đã được cải biến được dùng để đánh giá các triệu chứng sau: kích ứng má; cảm giác bỏng rát; vị đắng và buồn nôn. Như mong đợi, các trị số thường bằng không đối với tất cả các trị số sau khi dùng IV mặc dù lác đác có các trị số bằng một hoặc hai. Sau khi dùng SL, các trị số thường bằng không hoặc lác đác bằng một hoặc hai đối với “kích ứng má” và tương tự đối với “cảm giác bỏng rát” mặc dù có trị số đơn lẻ bằng ba được ghi nhận ở 10 phút bởi đối tượng 3. Đối với “buồn nôn”, các trị số thể hiện cùng xu hướng như đối với IV với các trị số chủ yếu bằng không nhưng lác đác có các giá trị bằng một hoặc hai. Tuy nhiên, các trị số đối với “vị đắng” là khác với IV: tất cả các đối tượng được ghi nhận các trị số sau khi dùng liều lượng không bằng không mặc dù pic nằm trong khoảng từ 1 đến 9 với một đối tượng một đối tượng ghi nhận pic bằng một và ba, với các đối tượng còn lại bằng năm hoặc lớn hơn. Trị số cao nhất là ở năm phút ở bốn đối tượng; tại thời điểm 10 phút ở hai đối tượng; 15 phút ở một đối tượng và một đối tượng được ghi nhận giá trị chín tại thời điểm cả năm phút và 10 phút. Tất cả các trị số trở lại bằng không tại thời điểm một giờ (Hình 63).

Không sự thay đổi có liên quan về mặt lâm sàng hoặc xu hướng đối với sự bất thường ở ECG, dấu hiệu về sự sống, huyết học, hóa học lâm sàng hoặc xét nghiệm nước tiểu.

Tóm lại, viên nhện dùng dưới lưỡi là chế phẩm chứa ketamin đã được phát triển dưới dạng vật phụ trợ điện thể trong việc chi phối chứng đau cấp tính và mạn tính, và các rối loạn khác. Độ sinh khả dụng trung bình từ ví dụ này là 29% với tính khả biến giữa các đối tượng rất thấp, mà là triển vọng đối với thuốc có chỉ số điều trị bệnh tương đối hẹp của dược chất như ketamin. Tính khả biến thấp còn làm tăng ứng dụng

của viên nhện về mặt tiếp xúc lặp lại và do đó có hiệu quả giảm đau. Ketamin được cho tình nguyện viên khỏe mạnh dùng dưới dạng viên nhện dưới lưỡi với lượng 25mg, là an toàn và được dung nạp tốt trừ các triệu chứng kiểu CNS nhẹ và tạm thời, như mong đợi trên cơ sở kinh nghiệm lâm sàng hiện nay của ketamin. Khả năng dung nạp cục bộ là tuyệt vời, và tác dụng kích thích cục bộ bất kỳ được mong đợi là nhẹ và tiêu tan trong thời gian từ 30 phút đến 60 phút sau khi dùng liều.

Ví dụ 3

Chế phẩm theo sáng chế, ở dạng liều rắn (viên nhện) chứa sildenafil, đã được bào chế theo phương pháp và các thành phần được nêu dưới đây trong Bảng 8:

Bảng 8: Dược phẩm là chế phẩm dạng liều rắn chứa sildenafil hòa tan nhanh (Tương đương nồng độ 25mg bazơ sildenafil).

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Natri cacbonat BP/USP	1	0,07
Natri carboxymethylxenluloza BP/USP	2	0,14
Polyetylen glycol 2000 BP/USP	5	0,34
Glyxin BP/USP	10	0,68
Xenluloza vi tinh thể BP/USP	10	0,68
Axit xitric BP/USP	10	0,68
Amylopectin BP/USP	50	3,42
Lactoza BP/USP	100	6,84
Manitol BP/USP	150	10,25
Sildenafil BP/USP	125	8,54
Nước tinh khiết BP/USP	1000	68,35

Dạng liều viên nhện chứa sildenafil (25mg) được sản xuất bằng cách áp dụng phương pháp nêu trong Ví dụ 1 nêu trên.

Các chế phẩm khác dưới đây được bào chế theo phương pháp như nêu trên. Về cơ bản, các mẫu từ 1 đến 6 được dựa trên chế phẩm nêu trên, có bổ sung hương liệu và/hoặc chất tạo màu.

Mẫu 1. Chứa thêm hương liệu.

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Vị cam	10	0,74
Glyxin	10	0,74
Axit xitric	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,47
Amylopectin	50	3,68
Lactoza	100	6,84
Manitol	150	10,25
Sildenafil BP/USP	125	8,54
Nước tinh khiết	1000	66,41

Mẫu 2. Chứa thêm hương liệu và chất điều chỉnh độ pH (axit xitric)

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Axit xitric	10	0,74
Vị bạc hà	10	0,74
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,47
Amylopectin	50	3,68
Lactoza	100	6,84
Manitol	150	10,25
Sildenafil BP/USP	125	8,54
Nước tinh khiết	1000	67,15

Mẫu 3. Chứa thêm hương liệu và chất tạo màu

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu đỏ FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Vị nho	9,9	0,73
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	6,84
Manitol	150	10,25
Sildenafil BP/USP	125	8,54
Nước tinh khiết	1000	67,11

Mẫu 4. Chứa thêm hương liệu, chất tạo màu và chất tăng mức độ hấp thụ

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu xanh da trời FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15
β -Xyclodextrin	5	0,37
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Vị nho	9,9	0,73
Glyxin	10	0,74
Axit xitric	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,47
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	6,84
Manitol	150	10,25
Sildenafil BP/USP	125	8,54
Nước tinh khiết	1000	66,01

Mẫu 5. Chứa thêm chất tạo màu và chất làm ngọt

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu đỏ FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymethylxenluloza	2	0,15
Aspartam	5	0,37
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Vị anh đào	9,9	0,73
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	6,84
Manitol	150	10,25
Sildenafil BP/USP	125	8,54
Nước tinh khiết	1000	66,74

Mẫu 6. Chứa thêm chất tạo màu và chất điều chỉnh độ pH

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu đỏ FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymethylxenluloza	2	0,15
Natri hydro cacbonat	5	0,37
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Vị mâm xôi	9,9	0,73
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	6,84
Manitol	150	10,25
Sildenafil BP/USP	125	8,54
Nước tinh khiết	1000	66,74

Sau đó, các mẻ khác nhau của viên nhện chứa sildenafil chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh được bào chế trên cơ sở chế phẩm thể hiện trong Bảng 8 và được bào chế như nêu trong Ví dụ 1 nêu trên. Số mẻ và các thành phần được liệt kê trong Bảng 9.

Bảng 9: Dược phẩm là chế phẩm chứa sildenafil được dùng để nghiên cứu
(Nồng độ tương đương 25mg bazơ sildenafil)

	Mẻ 071501B	Mẻ 071502B	Mẻ 0820A	Mẻ 0820B	Mẻ 20120628
Thành phần	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)
Amylopectin	1,0	1,0	1,0	0,00	1,0
Manitol	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Lactoza	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Glyxin	0,2	0,2	0,5	0,3	0,2
PEG 2000	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Natri carboxymetyl- xenluloza	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Natri cacbonat	0	0,02	0	0	0,02
Tinh bột	1,0	0	0	0	0
Axit xitric	0	0	0	0	0,2
Avicel	0,2	0,2	0,00	0,2	0,2
Thành phần có hoạt tính dược	0	0	0	0	2,5 sildenafil (bazơ)
Nước tinh khiết	40	40	40	40	40

Nghiên cứu *in vitro*

Sự đồng đều trọng lượng

Sự đồng đều trọng lượng của viên nhện chứa sildenafil được thử nghiệm như nêu trong Ví dụ 1. Hai mươi viên nhện từ các chế phẩm được liệt kê trong Bảng 9 được cân riêng rẽ, và trọng lượng trung bình và dao động chuẩn tương đối được tính. Tất cả các viên nhện đã được bào chế từ các chế phẩm khác nhau đều nằm trong mức độ dao động trọng lượng chấp nhận được trong khoảng từ 0,25% đến 2%.

Độ cứng

Độ cứng của viên nhện cũng được thử nghiệm theo phương pháp nêu trong Ví dụ 1. Các trị số độ cứng từ các chế phẩm khác nhau nằm trong khoảng từ 0,5kg đến 4,0kg. Mã 20120628 cho độ cứng của viên nhện nằm trong khoảng từ 0,5kg đến 1,0kg và chế phẩm này được sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng tiếp theo. Chế phẩm này cho phép hòa tan nhanh và cho phép dễ xử lý.

Độ bở

Độ bền của viên nhện chứa sildenafil (kể cả khả năng chúng bị biến thành các mẫu nhỏ hơn) được đo theo phương pháp nêu trong Ví dụ 1. Mẫu của 20 viên nhện chứa sildenafil có mức độ giảm trọng lượng theo tỷ lệ phần trăm nằm trong khoảng từ 8% đến 20%.

Phân tích độ ẩm

Hàm lượng ẩm của viên nhện chứa sildenafil được phân tích như nêu trong Ví dụ 1. Các kết quả này cho thấy rằng hàm lượng ẩm dư là khoảng 4%.

Phân tích kính hiển vi điện tử quét

Hình thái bề mặt và mặt cắt ngang của các mẫu chế phẩm là viên nhện được chọn được quan sát bằng cách áp dụng phương pháp nêu trong Ví dụ 1. Hình ảnh SEM được thể hiện trên Hình 64 và Hình 65 thể hiện rõ ràng sự khác biệt về mặt hình thái giữa viên nhện so sánh và viên nhện chứa sildenafil.

Nhiều xạ bột tia X (XRD)

Các thử nghiệm nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách áp dụng phương pháp nêu trong Ví dụ 1.

Trạng thái vật lý của nguyên liệu trong viên nhện chứa sildenafil là rõ ràng trong phổ nhiễu xạ tia X. Phổ đối với ba chế phẩm khác nhau như bào chế được theo

Bảng 9 được thể hiện trên Hình 66, Hình 67 và Hình 68. Quan sát thấy rằng tất cả các mẫu bột của viên nhện bào chế được chiếm ưu thế bởi các pic tán xạ mạnh nằm ở gần 2 teta bằng $9,58^\circ$, $19,68^\circ$ và $20,05^\circ$, mà biểu thị bản chất tinh thể của Avicel tá được. Phát hiện này cũng được củng cố bởi dữ liệu được tạo ra từ SEM. Thực vậy, các tá được dùng trong các chế phẩm, như glyxin, lactoza, manitol và xenluloza vì tinh thể là tinh thể tự nhiên. Tuy nhiên, dường như tất cả chúng trở nên vô định hình sau khi đông khô.

Phân tích phân rã và hòa tan

Các thử nghiệm phân rã và hòa tan được thực hiện theo Ví dụ 1.

Đối với thử nghiệm về sự phân rã, đã thấy rằng viên nhện chứa sildenafil theo sáng chế có thể hòa tan hoàn toàn trong thời gian khoảng 15 giây và không còn sót lại cặn bất kỳ.

Đối với thử nghiệm về sự hòa tan:

Thử nghiệm về sự hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị I (BP 2009, thiết bị rổ). Thiết bị hòa tan Erweka (Hesenstamm, Đức) được sử dụng đối với cả hai thử nghiệm. Nhiệt độ của môi trường được giữ ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Viên nhện (mẻ 20120628) chứa sildenafil được dùng để xác định nồng độ của thuốc giải phóng ra khỏi chế phẩm này. Tốc độ hòa tan của viên nhện chứa sildenafil được xác định bằng cách áp dụng phương pháp nêu trong Ví dụ 2.

Đường cong chuẩn hóa đối với nồng độ sildenafil nằm trong khoảng từ $5\mu\text{g/mL}$ đến $100\mu\text{g/mL}$ (định cỡ bảy điểm) là tuyến tính [$Y=32,973X-36538$, ($r=0,9999$), Y thể hiện pic diện tích của sildenafil và X là nồng độ của mẫu]. Đường cong tiêu chuẩn của thử nghiệm được thể hiện trên Hình 77.

Viên nhện chứa sildenafil bào chế được (mẻ 20120628) thể hiện mức độ dao động khối lượng bằng $\pm 2,55\%$, và hàm lượng sildenafil theo tỷ lệ phần trăm trung bình của viên nhện là $98,67\%$ (tiêu chuẩn BP đối với hàm lượng đồng đều giới hạn nằm trong khoảng từ 85% đến 115%). Thời gian phân rã trung bình (thiết bị phân rã BP) ngắn hơn 5 giây; và nghiên cứu về sự hòa tan cũng cho thấy tốc độ giải phóng nhanh của sildenafil. Gần như 95% sildenafil được hòa tan trong một phút. Điều này có thể cho thấy sự thay đổi của dạng tinh thể sildenafil trong viên nhện, mà cũng là rõ

ràng trong tia X. Phổ tia X chỉ ra sự vô định hình hóa của sildenafil trong quy trình đông khô.

Biên dạng hòa tan được thể hiện trên Hình 78.

Viên nhện chứa sildenafil là thể phân tán rắn của sildenafil hydroclorua vào nền xốp. Sau khi dùng, dạng liều này phân rã nhanh trong khoang miệng, và cho phép hòa tan nhanh sildenafil để được hấp thụ bằng cách khuếch tán trực tiếp vào hệ tuần hoàn, và tránh được tác dụng mất thuốc lần đầu qua gan. Sáng chế có tiềm năng tạo ra đường dùng thay thế cho việc dùng thuốc và dẫn đến tỷ lệ tác dụng phụ thấp hơn.

Ví dụ 4

Chế phẩm theo sáng chế, ở dạng liều rắn (viên nhện) chứa adrenalin, đã được bào chế theo phương pháp và các thành phần được nêu dưới đây trong Bảng 10:

Bảng 10: Dược phẩm là chế phẩm dạng liều rắn chứa adrenalin hòa tan nhanh
(Tương đương nồng độ 40mg adrenalin bazơ)

Thành phần (BP/USP)	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymethylxenluloza	2	0,15
Polyetylen glycol 2000	5	0,36
Glyxin	1	0,07
Xenluloza vi tinh thể	2	0,15
Amylopectin	50	3,64
Adrenalin (Bazơ)	100	7,28
Lactoza	100	7,28
Manitol	150	10,92
Nước tinh khiết	1000	70,08

Dạng liều hòa tan nhanh (viên nhện) chứa adrenalin được sản xuất bằng cách áp dụng phương pháp theo Ví dụ 1 nêu trên.

Các chế phẩm khác sau đã được bào chế theo phương pháp như nêu trên. Các mẫu từ 1 đến 6 được dựa trên chế phẩm nêu trên (tương đương nồng độ 40mg bazơ adrenalin), có bổ sung hương liệu và/hoặc chất tạo màu.

Mẫu 1. Chứa thêm hương liệu

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,14
Polyetylen glycol 2000	5	0,35
Vị cam	10	0,71
Glyxin	10	0,71
Xenluloza vi tinh thể	20	1,42
Amylopectin	50	3,54
Adrenalin (Bazo)	100	7,09
Lactoza	100	7,09
Manitol	150	10,63
Nước tinh khiết	1000	68,25

Mẫu 2. Chứa thêm hương liệu và chất điều chỉnh độ pH (axit xitric).

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,14
Axit xitric	5	0,35
Polyetylen glycol 2000	5	0,35
Vị bạc hà	10	0,71
Glyxin	10	0,71
Xenluloza vi tinh thể	20	1,41
Amylopectin	50	3,53
Adrenalin (Bazo)	100	7,06
Lactoza	100	7,06
Manitol	150	11,09
Nước tinh khiết	1000	67,52

Mẫu 3. Chứa thêm hương liệu và chất tạo màu

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu đỏ FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymethylxenluloza	2	0,14
Polyetylen glycol 2000	5	0,35
Vị nho	9,9	0,70
Glyxin	10	0,71
Xenluloza vi tinh thể	20	1,42
Amylopectin	50	3,54
Adrenalin (Bazơ)	100	7,09
Lactoza	100	7,09
Manitol	150	10,43
Nước tinh khiết	1000	68,45

Mẫu 4. Chứa thêm hương liệu, chất tạo màu và chất tăng mức độ hấp thụ

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu xanh da trời FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymethylxenluloza	2	0,14
Glyxeryl trinitrat	28,57	2,00
Polyetylen glycol 2000	5	0,35
Vị nho	9,9	0,70
Glyxin	10	0,71
Xenluloza vi tinh thể	20	1,41
Amylopectin	50	3,53
Adrenalin (bazo)	100	7,06
Lactoza	100	7,06
Manitol	145	10,24
Nước tinh khiết	1000	66,72

Mẫu 5. Chứa thêm chất tạo màu và chất làm ngọt

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu đỏ FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,14
Aspartam	5	0,35
Polyetylen glycol 2000	5	0,35
Vị anh đào	9,9	0,70
Glyxin	10	0,71
Xenluloza vi tinh thể	20	1,41
Amylopectin	50	3,53
Adrenalin (Bazơ)	100	7,06
Lactoza	100	7,06
Manitol	145	10,24
Nước tinh khiết	1000	68,42

Mẫu 6. Chứa thêm chất tạo màu và chất điều chỉnh độ pH

Thành phần	Hàm lượng (g)	% trọng lượng
Màu đỏ FD & C	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,14
Natri hydro cacbonat	5	0,35
Polyetylen glycol 2000	5	0,35
Vị mâm xôi	9,9	0,70
Glyxin	10	0,71
Xenluloza vi tinh thể	20	1,41
Amylopectin	50	3,53
Adrenalin (bazo)	100	7,06
Lactoza	100	7,06
Manitol	145	10,24
Nước tinh khiết	1000	68,37

Sau đó, chế phẩm dạng liều rắn hòa tan nhanh chứa adrenalin bitartrat (viên nhện) được bào chế ở nồng độ khác nhau trên cơ sở chế phẩm thể hiện trong Bảng 10

và được bào chế như nêu trong Ví dụ 1 nêu trên. Số mẻ và các thành phần được liệt kê trong Bảng 11.

Bảng 11: Dược phẩm chứa adrenalin được dùng để nghiên cứu

	Mẻ (tương đương nồng độ 40mg bazơ adrenalin)	Mẻ (tương đương nồng độ 40mg bazơ adrenalin)	Mẻ (tương đương nồng độ 60mg bazơ adrenalin)
Thành phần	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)	Hàm lượng (g)
Amylopectin	1,0	1,0	1,2
Manitol	3,0	3,0	2,9
Lactosa	2,0	2,0	1,9
Glyxin	0,2	0,2	0,3
Polyetylen glycol 2000	0,1	0,1	0,1
Natri carboxymetylxenluloz a	0,04	0,04	0,04
Natri cacbonat	0,02	0,02	0,05
Avicel	0,2	0,2	0,2
Glyxeryl trinitrat	2,0	2,0	2,0
Adrenalin bitartrat	3,638	3,638	5,458
Nước tinh khiết	38	38	37

Ví dụ 5

Nghiên cứu dược động học và độ sinh khả dụng pha I của viên nhện chứa fentanyl dưới lưỡi ở tình nguyện viên khỏe mạnh

Phương pháp

Đối tượng nghiên cứu

Tình nguyện viên khỏe mạnh cung cấp văn bản chấp thuận được thông tin trên mẫu chấp thuận đối tượng được phê chuẩn, trước khi trải qua các quy trình thử nghiệm. Đối tượng tham gia vào thử nghiệm ở độ tuổi từ 19 tuổi đến 32 tuổi, có chỉ số khối lượng cơ thể nằm trong khoảng từ 18kg/m² đến 30kg/m², không có tiểu sử hoặc bằng

chứng về sự phụ thuộc hoặc sự lạm dụng thuốc hoặc rượu, có kết quả tìm kiếm bình thường sau khi thử nghiệm tiền sử lâm sàng và phòng thí nghiệm, không có vết loét hoặc bệnh SL (dưới lưỡi) hoặc trong má, và có kết quả tìm kiếm âm tính đối với thử nghiệm virus suy giảm miễn dịch ở người, virus viêm gan B, và virus viêm gan C.

Hai mươi tư tình nguyện viên đáp ứng tiêu chuẩn tham gia và loại trừ nghiên cứu đã ghi danh theo thử nghiệm này. Trên cơ sở SD của diện tích dưới đường cong (AUC), các trị số mức độ khác biệt 35% và 20% là đáng kể tạo ra hiệu suất 84% ($\alpha=0,05$).

Thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu chéo ở một trung tâm (Linear Clinical Research Ltd., Perth, Úc), ngẫu nhiên, nhãn mở, một liều duy nhất, 2 lần điều trị, 2 giai đoạn, 2 đường dùng. Theo kế hoạch ngẫu nhiên, đối tượng được chia thành 2 nhóm, theo tỷ lệ 1:1 bằng cách sử dụng bảng do máy vi tính tạo ra các số ngẫu nhiên. Tình nguyện viên được dùng fentanyl xitrat IV hoặc viên nhện chứa fentanyl xitrat dưới lưỡi (trên cơ sở Mẻ: chế phẩm 1003FEN của Ví dụ 1; tương đương với 100µg fentanyl). Sau đó, mỗi tình nguyện viên tiếp nhận đường dùng thay thế sau khoảng thời gian rửa sạch 7 ngày.

Viên nhện được dùng bằng cách đặt nó dưới lưỡi. Tình nguyện viên được yêu cầu tránh nuốt chửng nào có thể, ít nhất trong thời gian 10 phút. Viên nén chứa naltrexon (50mg) được dùng qua đường miệng cứ 12 giờ một lần từ trước ngày 1 đến tối ngày 2 (12 giờ sau khi dùng liều fentanyl cuối cùng), để phong bế tác dụng toàn thân bất kỳ của fentanyl.

Trước khi bắt đầu thử nghiệm này, ống thông IV chuyên dụng được đặt trong cẳng tay để lấy mẫu máu tĩnh mạch sau đó. Các mẫu máu (7mL) được lấy trước khi dùng liều lượng trước khi bắt đầu dùng viên nhện và sau đó tại thời điểm 2 phút, 5 phút, 10 phút, 15 phút, 20 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 120 phút, 180 phút, 360 phút, 460 phút, 600 phút, 720 phút, 960 phút, và 1440 phút sau khi bắt đầu. Để truyền IV, các mẫu máu được lấy trước khi dùng liều lượng, tại thời điểm 2 phút và 3 phút sau khi bắt đầu, và tại thời điểm 5 phút (kết thúc truyền), sau đó tại thời điểm 7 phút, 10 phút, 15 phút, 20 phút, 25 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 120 phút, 180 phút, 360 phút, 460 phút, 600 phút, 720 phút, 840 phút, 960 phút, và 1440 phút từ khi bắt đầu truyền.

Sau khi lấy, các mẫu máu ngay lập tức được ly tâm ở nhiệt độ 4°C, tốc độ nằm trong khoảng từ 2000g đến 2500g (20.000m/s^2 đến 25.000m/s^2) trong thời gian 15 phút và huyết tương được chiết và được đưa vào ống bảo quản làm bằng polypropylen. Huyết tương được bảo quản ở nhiệt độ $-80^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$ đến khi chuyển sang phòng thí nghiệm phân tích sinh học. Chất chiết mẫu được phân tích trên hệ thống API 4000 LC-MS/MS (Applied Biosystems, Foster City, CA), trước đó là hệ thống sắc ký lỏng hiệu suất cao Shimadzu Prominence với d5-fentanyl làm chất nội chuẩn. Thử nghiệm này có giới hạn phát hiện là 10pg/mL. Độ chính xác được xác định theo phân tích hai bản sao của huyết tương chứa 10pg/mL, 40pg/mL, và 400pg/mL fentanyl. Các kết quả này là chính xác đến $\pm 6,2\%$, $\pm 3,3\%$, và $\pm 1,7\%$ trị số nồng độ đo được trung bình lần lượt là 10pg/mL, 40pg/mL, và 400pg/mL, và chính xác đến 102%, 99,9%, và 101,4% lần lượt của nồng độ danh nghĩa bằng 10pg/mL, 40pg/mL, và 400pg/mL. Ở mỗi nồng độ, số lượng bản sao là 6.

Phân tích dược động học

Các thông số dược động học được xác định bằng cách sử dụng Phoenix WinNonlin phiên bản 6.1 (Pharsight, A Certara™ Company, St. Louis, MO). Dữ liệu dược động học là $C_{\text{lớn nhất}}$, $t_{\text{lớn nhất}}$, AUC_{0-12} , AUC_{0-t} , $\text{AUC}_{0-\infty}$, k_{el} , và $t_{1/2}$. Nồng độ fentanyl trong huyết tương phát hiện được đầu tiên sau khi dùng SL ($C_{\text{thứ nhất}}$) và thời gian đến $C_{\text{thứ nhất}}$ ($t_{\text{thứ nhất}}$) được đọc trực tiếp từ đường cong nồng độ fentanyl trong huyết tương – thời gian. Hằng số tốc độ thải cuối (k_{el}) được xác định là độ nghiêng của đường hồi quy của sự khớp nhất với pha thải cuối gần đúng log-tuyến tính. Tất cả việc làm khớp được thực hiện với dữ liệu trọng lượng đồng nhất. Thời gian bán hủy thải cuối ($t_{1/2}$) thu được từ k_{el} và bằng $\ln 2/k_{\text{el}}$. Trị số AUC_{0-12} và trị số AUC_{0-t} thu được bằng cách sử dụng thước hình thang. Phép ngoại suy thành $\text{AUC}_{0-\infty}$ được tính từ $\text{AUC}_{0-t} + C_t/k_{\text{el}}$.

Độ an toàn và khả năng dung nạp

Độ an toàn và khả năng dung nạp được đánh giá bằng cách theo dõi tín hiệu về sự sống (huyết áp động mạch và nhịp tim) sau khi dùng fentanyl. Đánh giá thể chất đầy đủ được thực hiện trước khi dùng thuốc và 48 giờ sau khi dùng thuốc. Các thử nghiệm trong phòng thí nghiệm và điện tâm đồ chì 12 được thực hiện trên đường cơ sở

và khi hoàn thành thử nghiệm này. Các tác dụng phụ được đánh giá bằng cách sử dụng quan sát trực tiếp, báo cáo tự động, và hỏi không cụ thể.

Phân tích thống kê

Các thống kê đặc trưng được tính bằng cách xử lý mỗi tham số dược động học. Độ sinh khả dụng của fentanyl SL được xác định riêng rẽ đối với mỗi đối tượng dưới dạng tỷ lệ giữa $C_{\text{lớn nhất}}$, AUC_{0-12} , AUC_{0-t} , và $AUC_{0-\infty}$ đối với việc dùng SL so với việc dùng IV. Độ sinh khả dụng tổng thể được ước tính dưới dạng biến đổi trở lại của sự khác biệt giữa các xử lý đối với các trị số $C_{\text{lớn nhất}}$, AUC_{0-12} , AUC_{0-t} , và $AUC_{0-\infty}$ được biến đổi log bằng cách sử dụng mẫu tuyến tính đối với việc xử lý, khoảng thời gian, trình tự, và đối tượng trong trình tự. Khoảng tin cậy 90% (CI) cũng được tính, và các trị số $P < 0,05$ được coi như là đáng kể về mặt thống kê. Tất cả các phân tích được thực hiện bằng cách sử dụng SAS phiên bản 9.2 (SAS Institute Inc., 2008). Các khác biệt về các chế phẩm được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm t của Student.

Kết quả

Hai mươi tư người bệnh được chia ngẫu nhiên, 12 tham gia vào trình tự SL:IV và 12 tham gia vào trình tự IV:SL. Hai tình nguyện viên không hoàn thành nhánh dùng SL hoặc nhánh dùng IV của thử nghiệm này và bị loại trừ ra khỏi tất cả các phân tích. Đặc điểm tình nguyện viên được thể hiện trên Hình 79.

Kết quả dược động học

Đường cong nồng độ fentanyl huyết tương trung bình ($\pm$ SEM) theo thời gian đối với các đường dùng IV và SL được thể hiện trên Hình 80. Biên dạng nồng độ trong huyết tương của đối tượng cụ thể được thể hiện đối với đường dùng SL trên Hình 81. Trị số trung bình (± 1 SD) đối với các thông số dược động học huyết tương $C_{\text{lớn nhất}}$, $t_{\text{lớn nhất}}$, AUC_{0-12} , AUC_{0-t} , và $AUC_{0-\infty}$ đối với fentanyl được thể hiện trên Hình 82. Nồng độ fentanyl trong huyết tương có thể phát hiện được thứ nhất ($C_{\text{thứ nhất}}$), sau khi dùng SL, được quan sát thấy trong khoảng từ 2 phút đến 10 phút sau khi dùng. Tỷ lệ phần trăm tích lũy của 22 tình nguyện viên $t_{\text{thứ nhất}}$ tại thời điểm 2 phút, 5 phút, và 10 phút và nồng độ fentanyl trong huyết tương trung bình tương ứng ($C_{\text{thứ nhất}}$) lần lượt là 12,5% (32,4pg/mL), 62,5% (30,7pg/mL), và 100,0% (49,0pg/mL).

Thời gian trung bình đến pic nồng độ huyết tương ($t_{\text{lớn nhất}}$) sau khi bắt đầu dùng IV và SL lần lượt là 0,12 giờ và 0,92 giờ ($P < 0,0001$) (Hình 82). Thời gian bán hủy cuối ($t_{1/2}$) trung bình ($\pm$ SD) đối với việc dùng IV và SL lần lượt là $13,07 \pm 3,00$ giờ và $12,49 \pm 5,24$ giờ ($P = 0,889$). Hằng số tốc độ loại trừ cuối (k_{el}) trung bình ($\pm$ SD) đối với việc dùng IV và SL lần lượt là $0,055 \pm 0,012 \text{ giờ}^{-1}$ và $0,064 \pm 0,025 \text{ giờ}^{-1}$ ($P = 0,317$).

Độ sinh khả dụng được đánh giá theo tỷ lệ phần trăm của SL/IV đối với các trị số AUC_{0-12} , AUC_{0-t} , và $AUC_{0-\infty}$. Độ sinh khả dụng fentanyl SL trung bình được ước tính bằng 72,1% (CI, nằm trong khoảng từ 65,3% đến 79,6%) từ AUC_{0-12} , và 73,2% (CI, nằm trong khoảng từ 66,3% đến 80,9%) từ AUC_{0-t} . Độ sinh khả dụng tuyệt đối là 78,9% (CI, nằm trong khoảng từ 51,1% đến 121,7%) tính theo các trị số $AUC_{0-\infty}$.

$C_{\text{lớn nhất}}$ của fentanyl SL là 18,8% (CI, nằm trong khoảng từ 14,4% đến 24,6%) trị số dùng IV, với khoảng thời gian trung bình đến nồng độ lớn nhất là 0,9 giờ. Đối với việc dùng qua đường tĩnh mạch (IV), $C_{\text{lớn nhất}}$ thường xuất hiện khi kết thúc việc truyền, với sự giảm nhanh sau nửa giờ ngay sau khi dùng liều. Từ khoảng 2 giờ sau khi dùng liều, biên dạng nồng độ-thời gian trung bình tương tự nhau đối với 2 cách dùng thuốc.

Khả năng dung nạp

Tất cả các tác dụng phụ được báo cáo là nhẹ đến trung bình. Thời gian trung bình ($\pm$ SD) đối với viên nhện để hòa tan trong túi SL là 73 ± 76 giây.

Nghiên cứu này được thiết kế dưới dạng nghiên cứu pha I để xác định các thông số dược động học cơ bản của viên nhện chứa fentanyl hòa tan nhanh được phát triển gần đây. Nó còn thu thập một số dữ liệu về sự chấp nhận của đối tượng đối với sản phẩm.

Đã phát hiện ra rằng các trị số $C_{\text{lớn nhất}}$ và $t_{\text{lớn nhất}}$ đối với viên nhện chứa fentanyl SL (100 μ g) là tương đương (Hình 83) với dữ liệu được thông báo từ viên nén chứa fentanyl SL (100 μ g) được nghiên cứu trước đây. Các trị số $C_{\text{lớn nhất}}$ và $t_{\text{lớn nhất}}$ cung cấp chỉ dẫn về tốc độ hấp thụ của thuốc. Viên nhện có các trị số $C_{\text{lớn nhất}}$, $t_{\text{lớn nhất}}$, và AUC tương tự với viên nén SL (lần lượt là $P = 0,573$, $0,331$, và $0,103$); không có dữ liệu về độ sinh khả dụng tuyệt đối sẵn có đối với viên nén SL. Lưu ý rằng viên nén SL được đánh giá ở các người bệnh ung thư trong khoảng thời gian thu thập 10 giờ, mà tạo ra

các trị số $t_{1/2}$ khác nhau là 6,1 và 12,5 giờ lần lượt đối với viên nén và viên nhện ($P = 0,0013$).

Sau khi dùng SL, sự hấp thụ nhanh của fentanyl được chứng tỏ bằng nồng độ huyết tương có thể phát hiện được trong thời gian từ 2 phút đến 10 phút ($t_{\text{thứ nhất}}$), xuất hiện trong hầu hết các trường hợp trong vòng 5 phút. Chế phẩm là viên nhện có $C_{\text{thứ nhất}}$ tương tự với $C_{\text{thứ nhất}}$ của viên nén SL. Điều này phản ánh khả năng thấm hút cao của fentanyl vào dòng máu đậm đặc (và lượng chảy ra của tĩnh mạch tốt) của niêm mạc SL, mà tránh tác dụng mất thuốc lần đầu qua gan. Niêm mạc SL (100 μm đến 200 μm) dày hơn so với niêm mạc mũi (40 μm đến 80 μm); do đó tốc độ hấp thụ chậm hơn là điều được mong đợi so với tốc độ được thông báo sau khi dùng IN ($t_{\text{lớn nhất}}$ đối với fentanyl IN từ 4,2 phút đến 11,4 phút so với 54,6 phút đối với fentanyl SL theo thử nghiệm này).

Độ sinh khả dụng cao của fentanyl từ viên nhện cho thấy rằng fentanyl trong viên nhện chắc chắn được hút dưới lưỡi và dường như ít bị nuốt một phần, do đó tránh được tác dụng mất thuốc lần đầu qua gan. Không cần cố gắng để phân chia độ sinh khả dụng cho các đường dùng đó của sự hấp thụ theo thử nghiệm này. Tác dụng giảm đau của chế phẩm là viên nhện dường như mỹ mãn, trên cơ sở của nghiên cứu thử nghiệm sớm hơn được thực hiện ở các người bệnh phẫu thuật hậu phẫu.

Viên nhện chứa fentanyl SL này nhanh chóng mang lại nồng độ fentanyl trong huyết tương có thể phát hiện được ở tình nguyện viên khỏe mạnh, trong 10 phút dùng thuốc, biểu thị tiềm năng dùng để điều trị chứng đau thâu. Độ sinh khả dụng là 78,9% đối với việc dùng IV.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dạng liều rắn được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

a) ít nhất một nguyên liệu có hoạt tính sinh học ở nồng độ từ 1 đến 45% theo trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều này, và,

b) chất tạo nền gồm amylopectin ở nồng độ từ 2% đến 17% theo trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều này,

trong đó, chế phẩm dạng liều này là chế phẩm viên nhện đông khô dạng liều rắn phân rã và hòa tan nhanh;

trong đó, chế phẩm dạng liều này được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng của đối tượng để dùng dưới lưỡi;

trong đó, chế phẩm dạng liều này có thể tan gần hết trong khoang miệng mà không để lại cặn của chế phẩm dạng liều này trong khoang miệng mà đối tượng có thể phát hiện được, do đó tránh được việc kích thích đối tượng nuốt chế phẩm dạng liều này;

trong đó, chế phẩm dạng liều này có thể phân rã trong khoang miệng trong khoảng thời gian ít hơn 15 giây và tan trong khoang miệng trong khoảng thời gian ít hơn 60 giây;

trong đó, chế phẩm dạng liều này có thể phân phối nồng độ hiệu lực trong huyết tương của nguyên liệu có hoạt tính bằng cách tạo ra nồng độ $C_{cao\ nhất}$ thấp hơn nồng độ đạt được bằng cách sử dụng tương đương trong tĩnh mạch cùng một hoạt chất và $t_{cao\ nhất}$ có thể so sánh được với việc sử dụng trong tĩnh mạch; và

trong đó nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat.

2. Chế phẩm dạng liều rắn theo điểm 1, trong đó chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan, ketamin, hoặc muối được dụng của nó.

3. Chế phẩm dạng liều rắn theo điểm 1, trong đó nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin (epinephrin), hoặc muối adrenalin.

4. Chế phẩm dạng liều rắn theo điểm 1, trong đó chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó.

5. Phương pháp sản xuất chế phẩm viên nhện đông khô dạng liều rắn được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng của đối tượng để dùng dưới lưỡi, trong đó, chế phẩm dạng liều này là chế phẩm viên nhện đông khô dạng liều rắn phân rã và hòa tan nhanh; trong đó, chế phẩm dạng liều này có thể tan gần hết trong khoang miệng mà không để lại cặn của chế phẩm dạng liều này trong khoang miệng mà đối tượng có thể phát hiện được, do đó tránh được việc kích thích đối tượng nuốt chế phẩm dạng liều này; trong đó, chế phẩm dạng liều này có thể phân rã trong khoang miệng trong khoảng thời gian ít hơn 15 giây và tan trong khoang miệng trong khoảng thời gian ít hơn 60 giây; và trong đó, chế phẩm dạng liều này có thể phân phối nồng độ hiệu lực trong huyết tương của nguyên liệu có hoạt tính bằng cách tạo ra nồng độ $C_{\text{cao nhất}}$ thấp hơn nồng độ đạt được bằng cách sử dụng tương đương trong tĩnh mạch cùng một hoạt chất và $t_{\text{cao nhất}}$ có thể so sánh được với việc sử dụng trong tĩnh mạch; phương pháp này bao gồm các bước:

a) kết hợp chất tạo nền gồm amylopectin ở nồng độ từ 2% đến 17% theo trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều này với nguyên liệu có hoạt tính sinh học ở nồng độ từ 1 đến 45% để tạo ra hỗn hợp đồng nhất; và

b) đông khô hỗn hợp này để bào chế chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế,

trong đó nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat.

6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan, ketamin hoặc muối được dụng của nó.

7. Phương pháp theo điểm 5, trong đó nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin, hoặc muối adrenalin.

8. Phương pháp theo điểm 5, trong đó chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó.

9. Kit bao gồm:

a) chế phẩm dạng liều rắn được làm thích ứng để giải phóng nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong khoang miệng của đối tượng để dùng dưới lưỡi, trong đó, chế phẩm dạng liều này là chế phẩm viên nhện đông khô dạng liều rắn phân rã và hòa tan nhanh; trong đó, chế phẩm dạng liều này có thể tan gần hết trong khoang miệng mà không để lại cặn của chế phẩm dạng liều này trong khoang miệng mà đối tượng có thể phát hiện được, do đó tránh được việc thúc giục đối tượng nuốt chế phẩm dạng liều này; trong đó, chế phẩm dạng liều này có thể phân rã trong khoang miệng trong khoảng thời gian ít hơn 15 giây và tan trong khoang miệng trong khoảng thời gian ít hơn 60 giây; và trong đó, chế phẩm dạng liều này có thể phân phối nồng độ hiệu lực trong huyết tương của nguyên liệu có hoạt tính bằng cách tạo ra nồng độ C_{cao} nhất thấp hơn nồng độ đạt được bằng cách sử dụng tương đương trong tĩnh mạch cùng một hoạt chất và t_{cao} nhất có thể so sánh được với việc sử dụng trong tĩnh mạch, trong đó chế phẩm dạng liều này chứa:

i) ít nhất một nguyên liệu có hoạt tính sinh học ở nồng độ từ 1 đến 45% theo trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều này, và

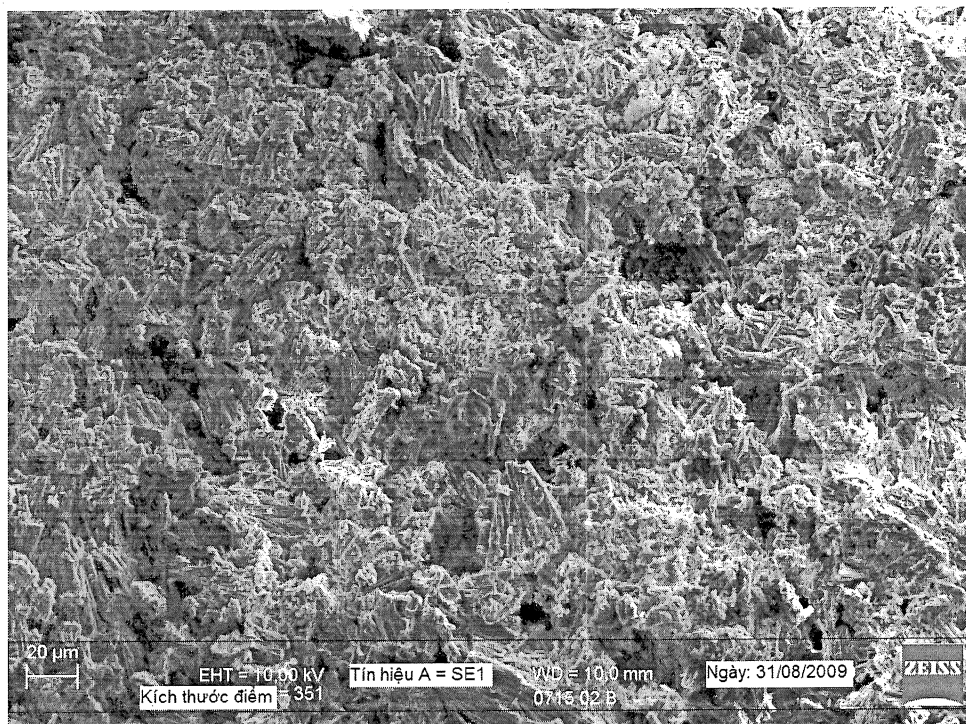
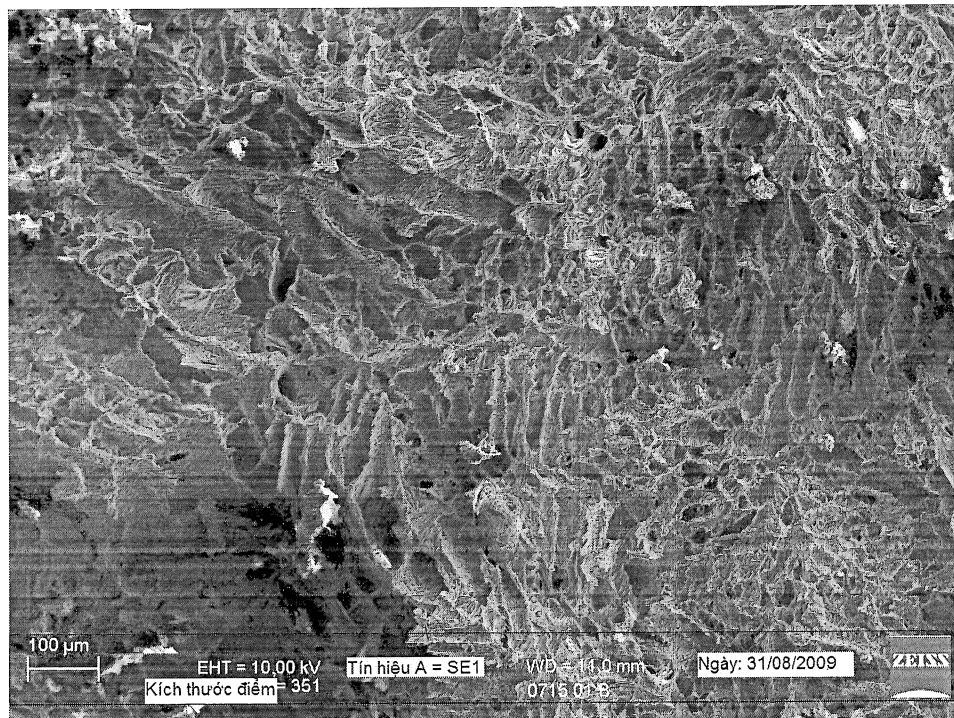
ii) chất tạo nền gồm amylopectin ở nồng độ từ 2% đến 17% theo trọng lượng khô của chế phẩm dạng liều này; và

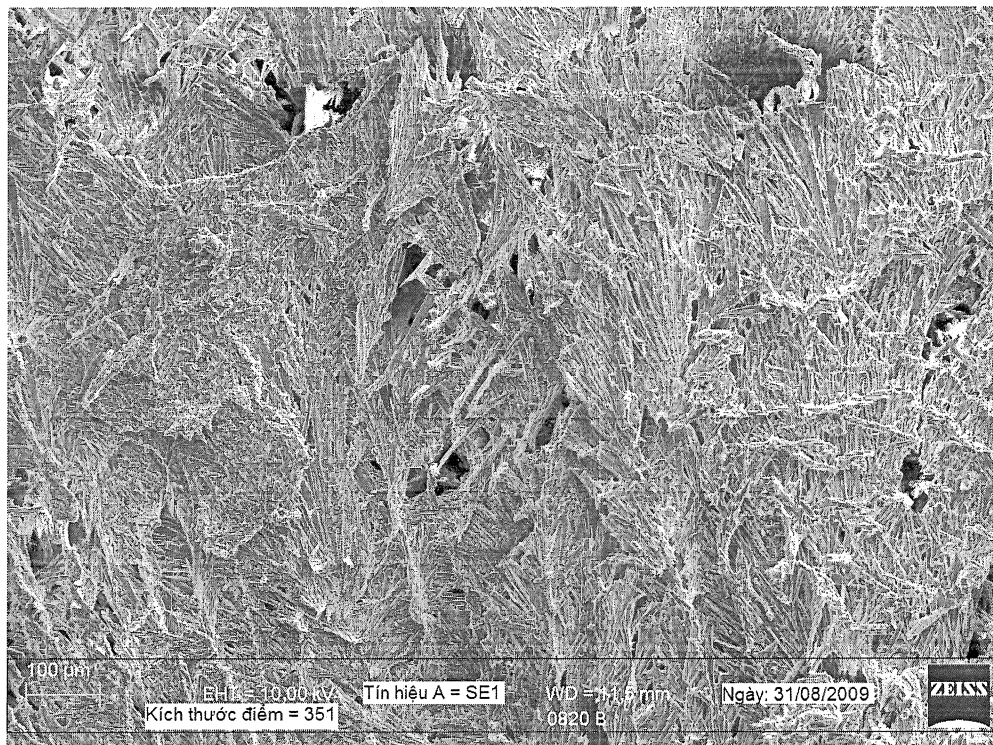
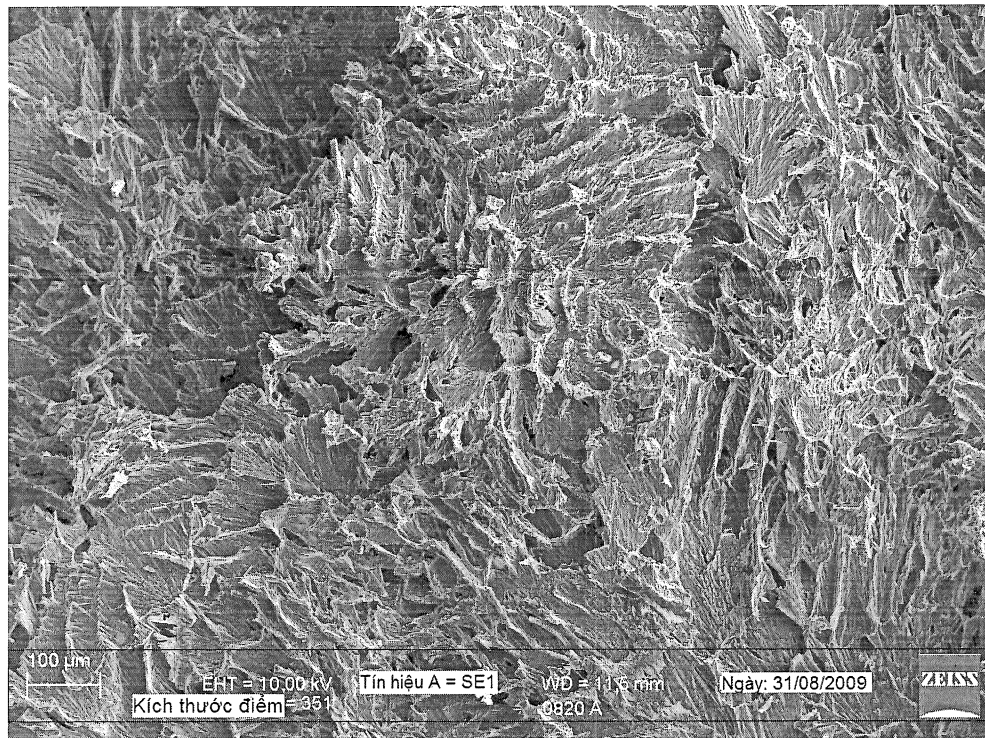
b) hướng dẫn sử dụng,

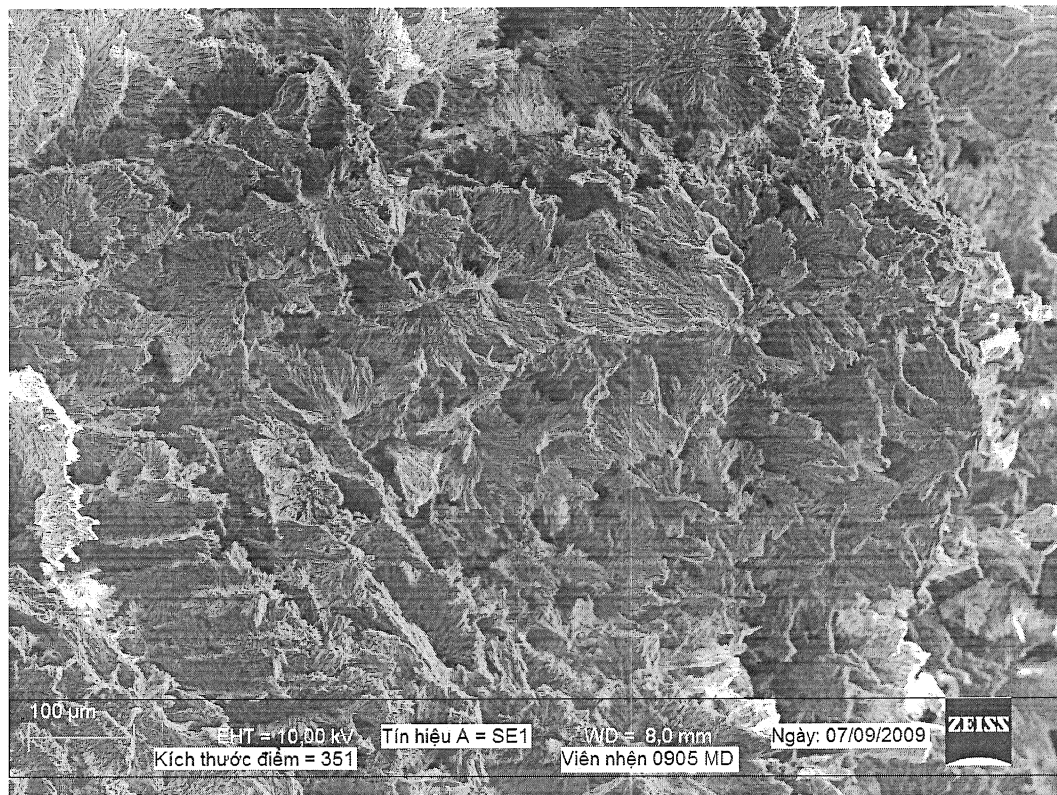
trong đó nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất một chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin, và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat.

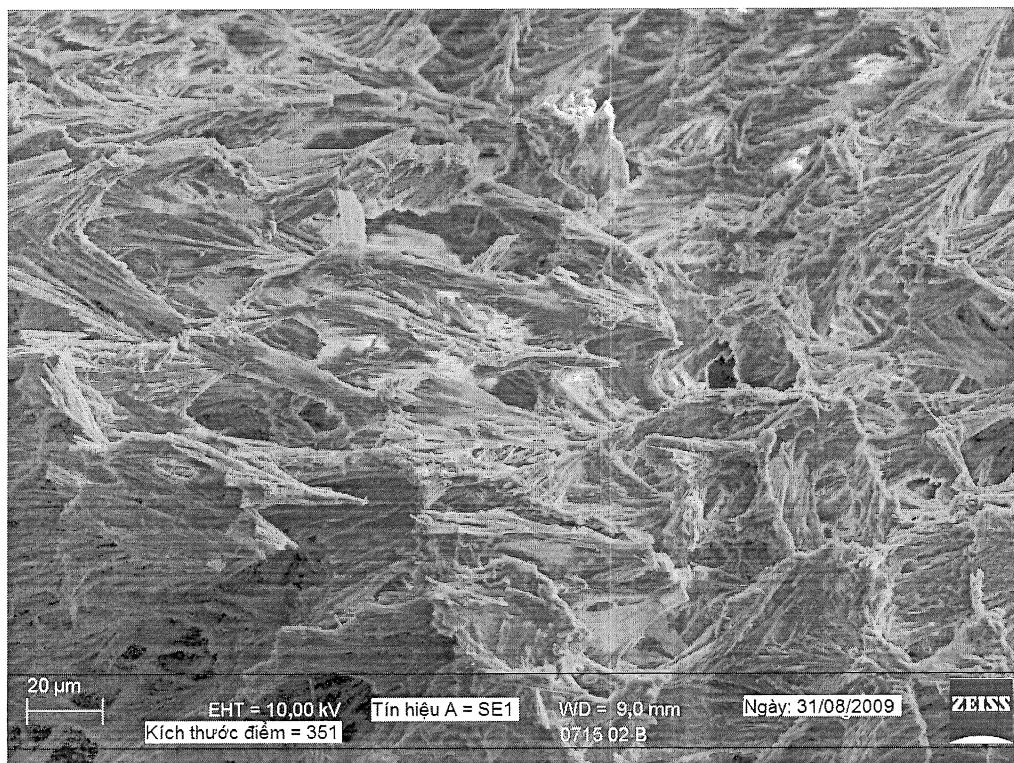
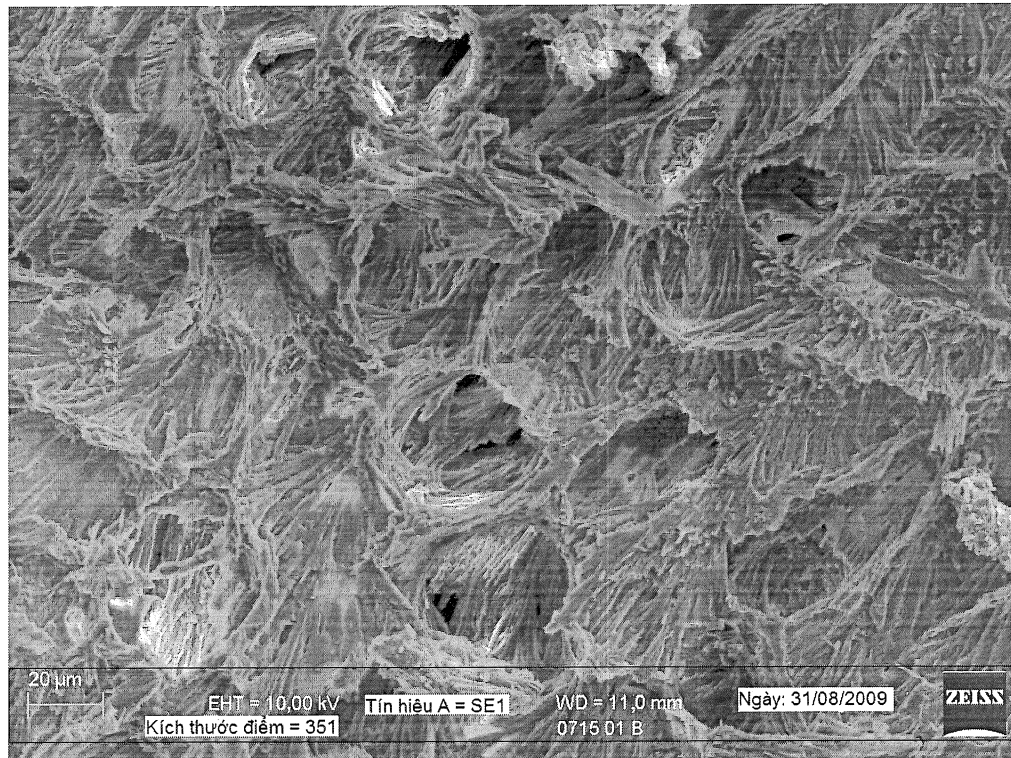
10. Kit theo điểm 9, trong đó chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat được chọn từ nhóm bao gồm: dextromethorphan, dextrorphan, ketamin hoặc muối được dụng của nó.

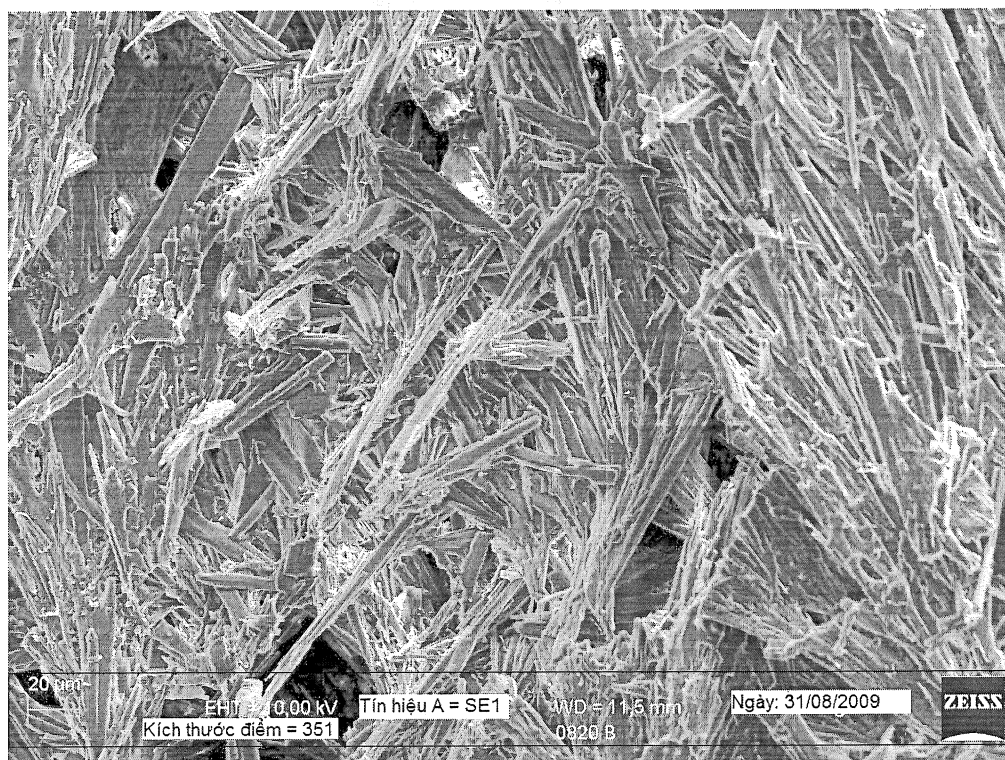
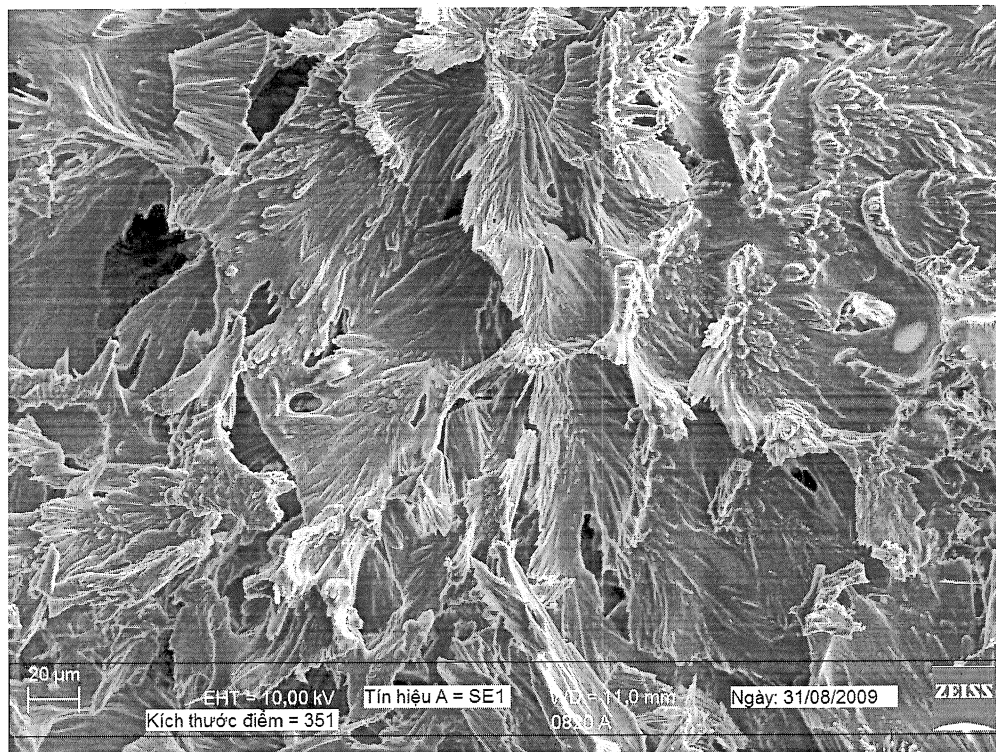
11. Kit theo điểm 9, trong đó nguyên liệu có hoạt tính mà liên kết với một hoặc nhiều thụ thể gây tiết adrenalin là adrenalin, hoặc muối adrenalin.
12. Kit theo điểm 9, trong đó chất ức chế guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil hoặc muối được dụng của nó.
13. Dược phẩm chứa chế phẩm dạng liều rắn theo điểm 1.

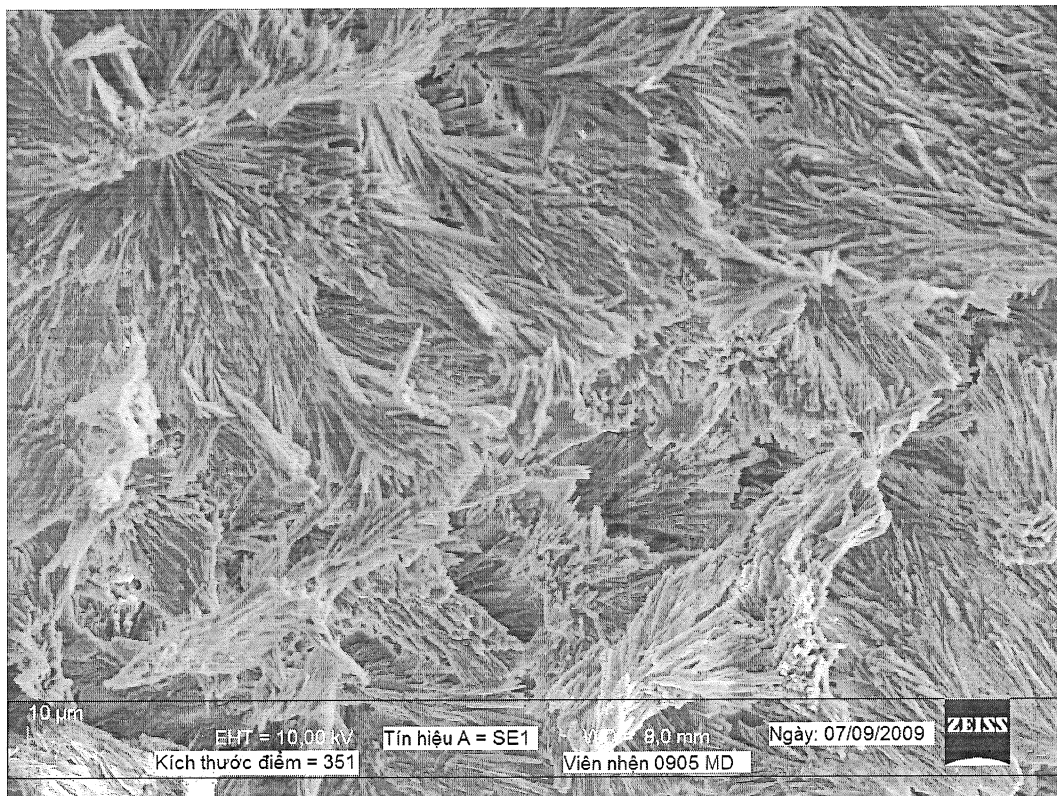
**HÌNH 1**

**HÌNH 2**

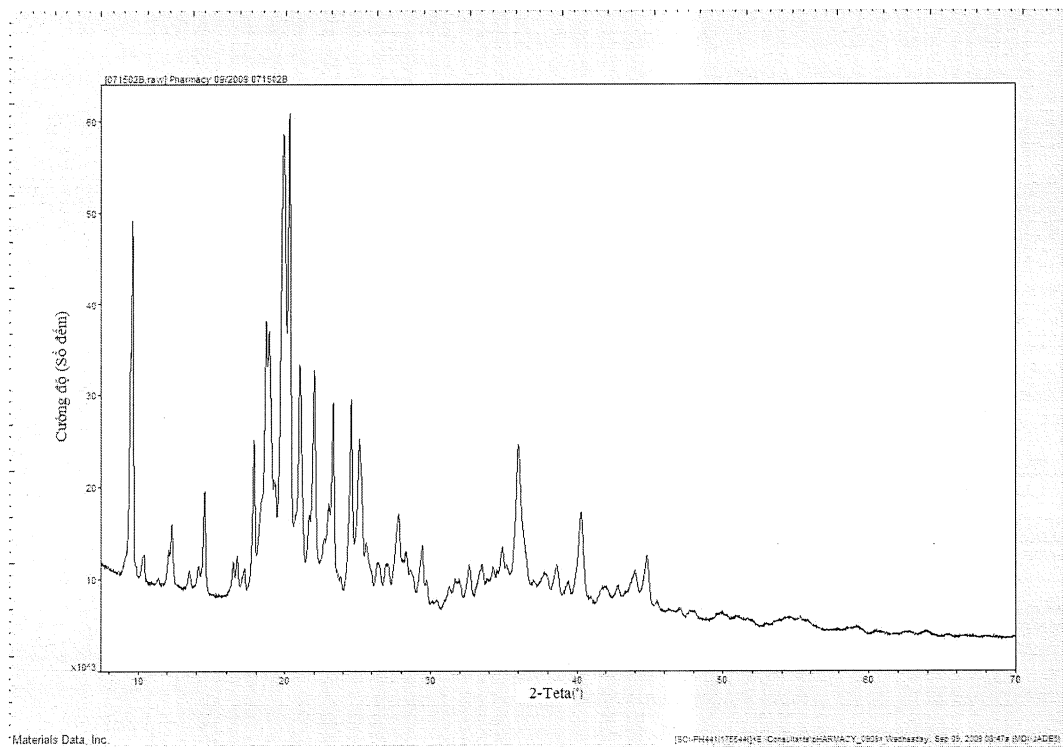
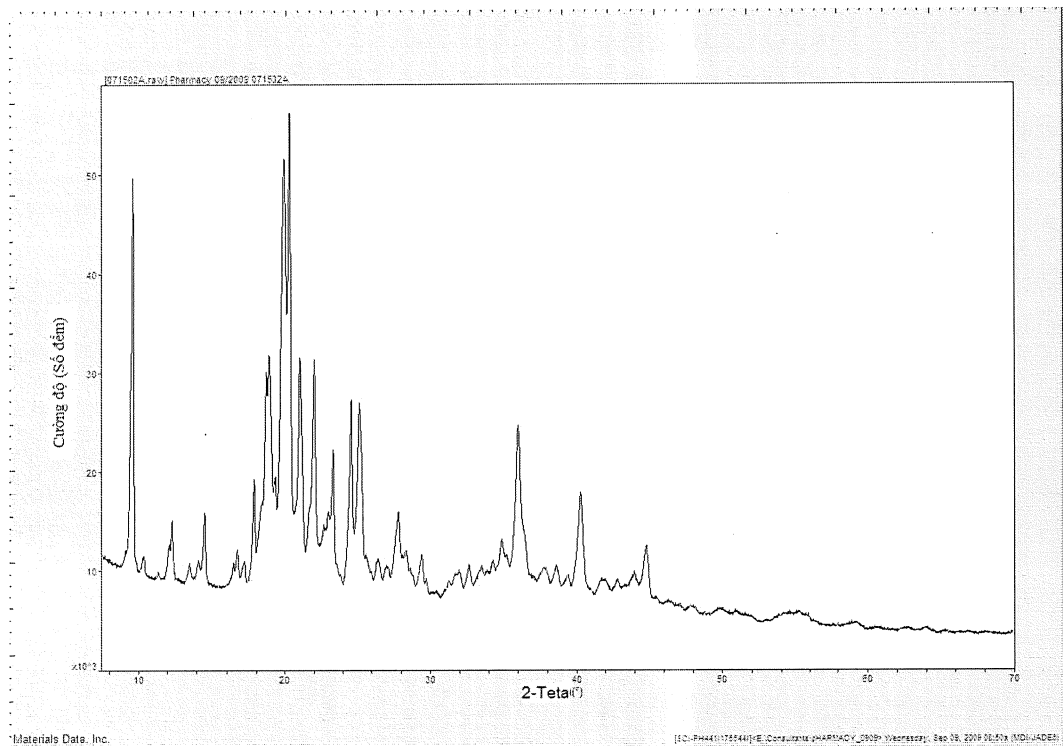
**HÌNH 3**

**HÌNH 4**

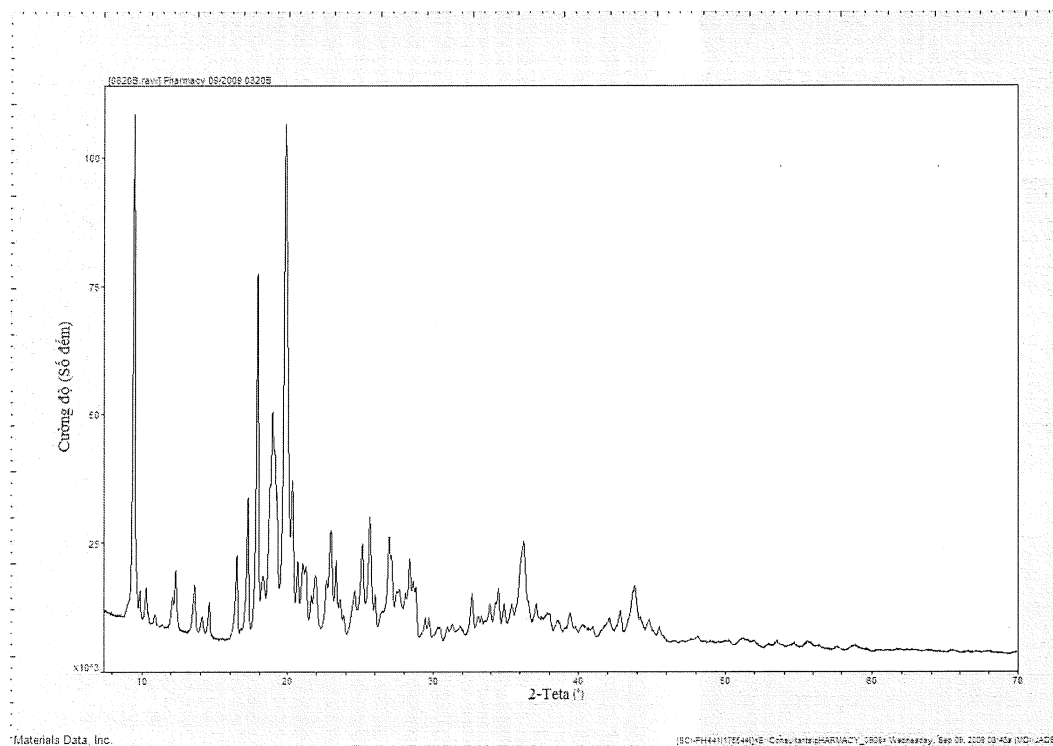
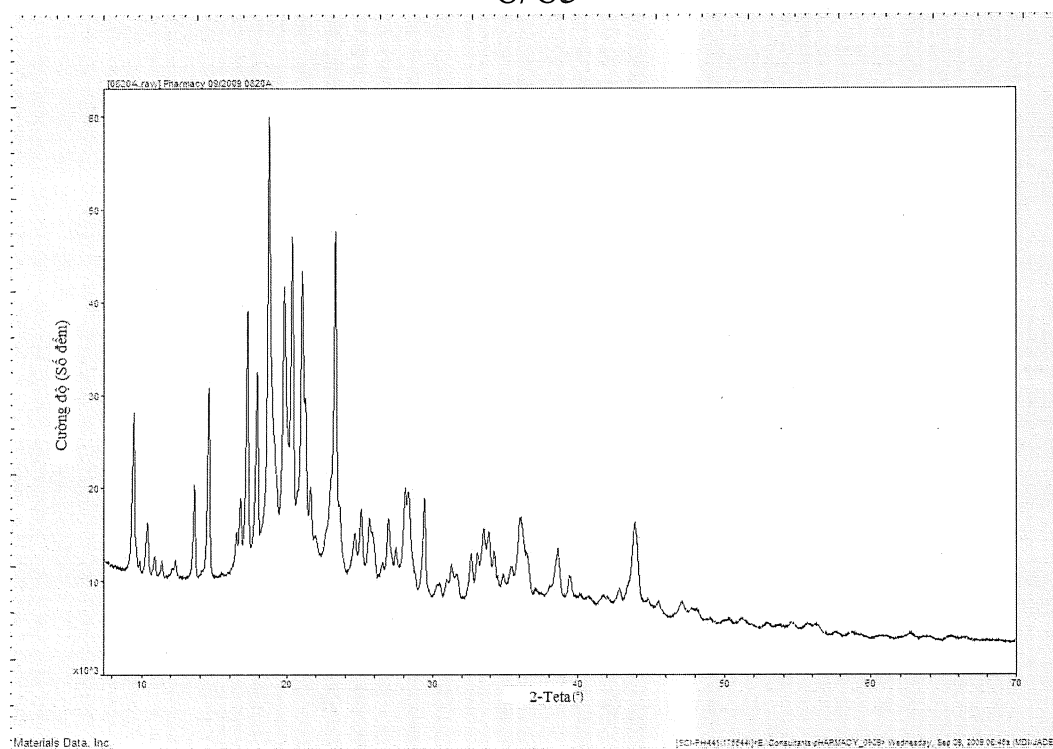
**HÌNH 5**

**HÌNH 6**

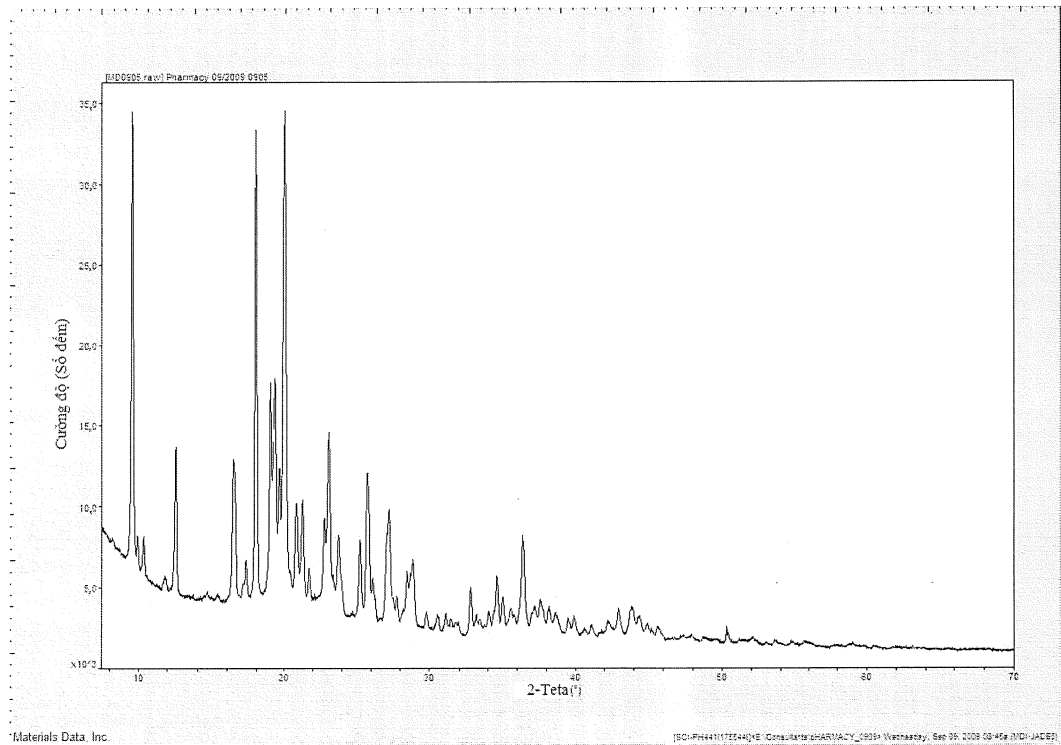
7/85

**HÌNH 7**

8/85

**HÌNH 8**

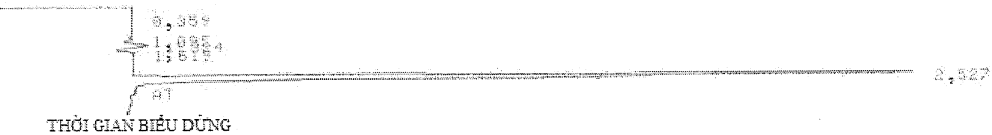
9/85

**HÌNH 9**

10/85

*LẦN CHẠY # 757 05/01/1901 02:25:18

BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 757 05/01/1901 02:29:18

% DIỆN TÍCH	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,009	205740	PP	,138	5,97717
1,324	208262	VP	,103	5,20399
2,537	240970	PP	,122	28,72984

TỔNG DIỆN TÍCH=3944006
YẾU TỐ MUL =1,0000E+00

*LẦN CHẠY # 758 05/01/1901 02:29:29

BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 758 05/01/1901 02:29:29

% DIỆN TÍCH	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,323	184328	PP	,171	4,08585
1,681	202955	PP	,259	4,49886
2,524	4120975	VP	,120	91,41533

TỔNG DIỆN TÍCH=4511254
YẾU TỐ MUL =1,0000E+00

*LẦN CHẠY # 759 05/01/1901 02:33:44

BẮT ĐẦU



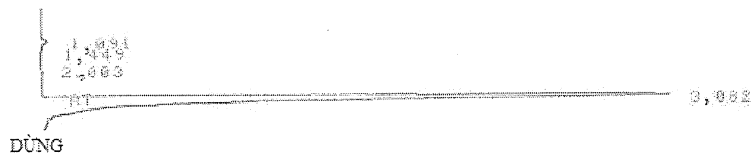
LẦN CHẠY # 759 05/01/1901 02:33:44

% DIỆN TÍCH	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,025	121486	VP	,170	5,19712
2,529	3492976	PP	,123	94,60288

TỔNG DIỆN TÍCH=3684464

HÌNH 10 A

11/85



H# 898 05/01/1901 15:40:39

%EA

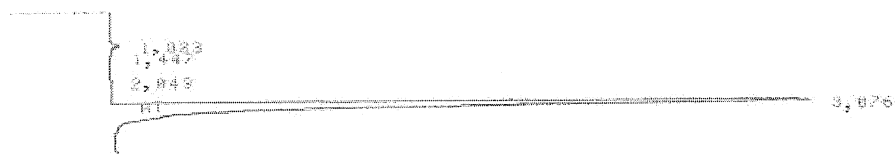
RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,091	196066	BP	,167	25,19150
3,082	582236	VB	,215	74,80851

TỔNG DIỆN TÍCH = 778302

YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

H# 899 05/01/1901 15:45:09

ART



H# 899 05/01/1901 15:45:09

%EA

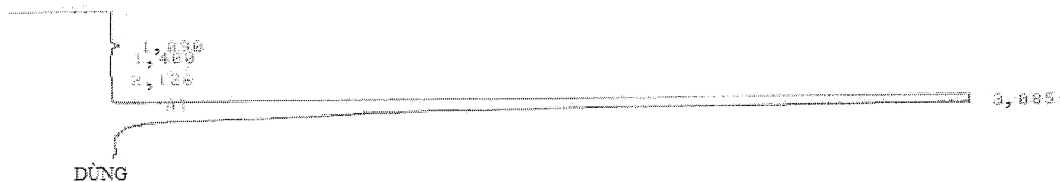
RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,083	207443	BP	,156	24,70254
3,076	632318	VB	,210	75,29741

TỔNG DIỆN TÍCH = 839761

YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

LẦN CHẠY# 900 05/01/1901 15:50:23

BẮT ĐẦU



H# 900 05/01/1901 15:50:28

%EA

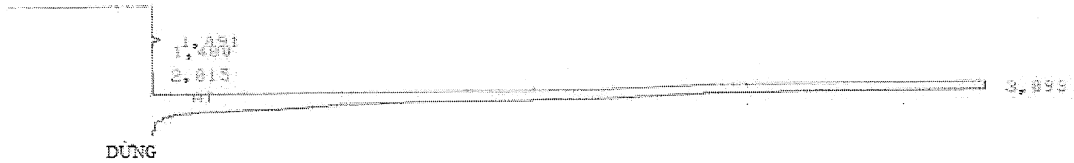
RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,090	216480	BP	,155	26,29809
3,085	3228732	VB	,204	93,70192

HÌNH 10 B

12/85

* LẦN CHẠY # 902 05/01/1901 16:00:13

BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 902 05/01/1901 16:00:18

% DIỆN TÍCH		CHIỀU	
RT	.DIỆN TÍCH	LOẠI	RỘNG
1,091	207232	BP	,149
2,093	2492504	VB	,207

TỔNG DIỆN TÍCH = 2706736
YẾU TỐ MUL = 1,00002*00

* LẦN CHẠY # 903 05/01/1901 16:00:15

BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 903 05/01/1901 16:00:15

% DIỆN TÍCH		CHIỀU	
RT	.DIỆN TÍCH	LOẠI	RỘNG
1,093	191109	BP	,144
2,096	2415925	VB	,210

TỔNG DIỆN TÍCH = 2607034

HÌNH 10 C

13/85

* LÀN CHẠY # 984 05/01/1901 16:18:28
BẮT ĐẦU



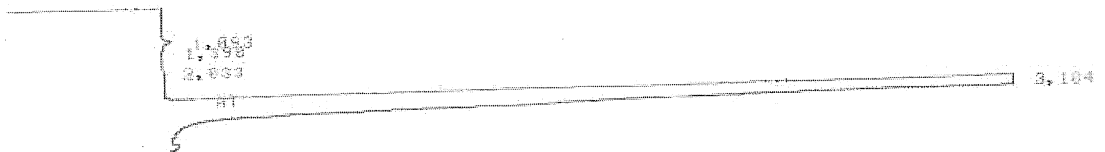
THỜI GIAN BIỂU DỪNG

LÀN CHẠY # 984 05/01/1901 16:18:28

% DIỆN TÍCH	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,894	193016	VP	,134	2,61661
3,095	2183332	FB	,204	97,38339

TỔNG DIỆN TÍCH = 2376578
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

* LÀN CHẠY # 985 05/01/1901 16:18:28
BẮT ĐẦU



THỜI GIAN BIỂU DỪNG

LÀN CHẠY # 985 05/01/1901 16:18:28

% DIỆN TÍCH	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,893	274367	FP	,134	4,37935
3,104	6001602	FB	,204	95,62064

TỔNG DIỆN TÍCH = 6276474
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

HÌNH 10 D

14/85



LẦN CHẠY # 260 05/01/1901 02:37:14

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1.323		154414	VP	.179	3.23736
1.512		183898	VP	.174	3.58555
2.528		3384558	VB	.122	91.12709

TỔNG DIỆN TÍCH = 3712002
YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00

* LẦN CHẠY # 261 05/01/1901 02:40:47

BẮT ĐẦU



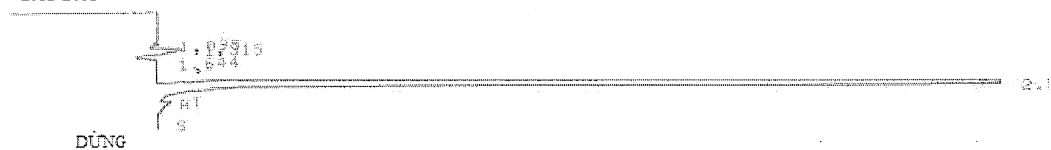
LẦN CHẠY # 261 05/01/1901 02:40:47

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
.792		110040	BV	.345	1.58318
1.317		235811	VP	.184	3.70978
2.693		324885	FP	1.102	4.21631
2.528		5777366	SB	.124	90.56771

TỔNG DIỆN TÍCH = 7204253
YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00

* LẦN CHẠY # 262 05/01/1901 02:44:41

BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 262 05/01/1901 02:44:41

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1.313		208859	VP	.186	4.13237
2.528		7030714	SB	.123	95.86762

TỔNG DIỆN TÍCH = 7239673
YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00

HÌNH 10 E

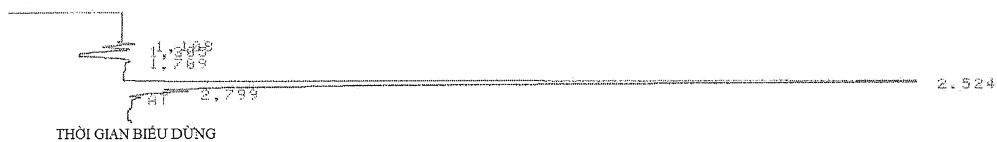
15/85

LÀN CHẠY # 788 05/01/1901 05:09:51

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,308	103415	VP	,134	3,31268	
1,730	196354	PV	,217	6,28980	
2,526	2590050	VV	,121	82,96688	
2,800	231969	VB	,160	7,43065	

TỔNG DIỆN TÍCH=3121789
YẾU TỐ MUL=1,0000E+00

* LÀN CHẠY # 789 05/01/1901 05:13:55
BẮT ĐẦU



LÀN CHẠY # 789 05/01/1901 05:13:55

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,709		190119	PV	,212	6,42192
2,524		2511176	VV	,126	84,82355
2,799		259175	VB	,178	8,75452

TỔNG DIỆN TÍCH=2960470
YẾU TỐ MUL=1,0000E+00

* LÀN CHẠY # 790 05/01/1901 05:21:13
BẮT ĐẦU



HÌNH 11

16/85



LẦN CHẠY # 799 05/01/1901 06:05:00

% DIỆN TÍCH		CHIỀU	
RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	RỘNG
1,283	174869	FV	4,111
2,545	4056374	18KH	11,119

TỔNG DIỆN TÍCH = 4201238
YẾU TỐ MUL = 1.00000E+000

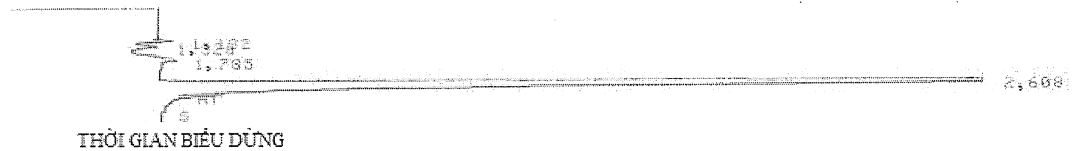
HÌNH 12

17/85

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,788	166161	PV	,223	5,88948
2,605	2694006	VB	,106	94,11053

TỔNG DIỆN TÍCH = 2860166
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

* LẦN CHẠY # 817 05/01/1901 07:20:17
BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 817 05/01/1901 07:20:17

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
	1,785	238519	PV	,339	4,53655
	2,608	5819082	SHB	,141	95,46345

TỔNG DIỆN TÍCH = 5257600
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

* LẦN CHẠY # 818 05/01/1901 07:28:31
BẮT ĐẦU

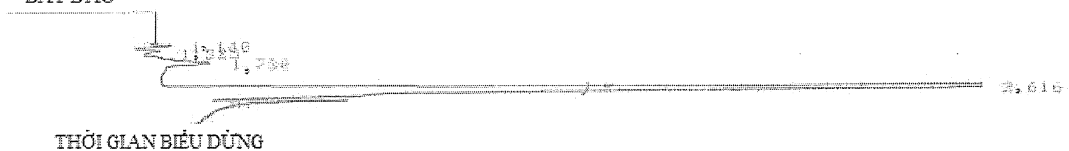


LẦN CHẠY # 818 05/01/1901 07:28:31

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
	1,784	267896	PV	,344	5,82945
	2,611	4327657	SHB	,137	94,17055

TỔNG DIỆN TÍCH = 4595562
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

* LẦN CHẠY # 819 05/01/1901 07:33:32
BẮT ĐẦU



HÌNH 13

18/85

LẦN CHẠY # 011 05/01/1901 06:55:54
BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 011 05/01/1901 06:55:54

% DIỆN TÍCH		LOẠI	CHIỀU	
RT	DIỆN TÍCH		RỘNG	% DIỆN TÍCH
CHIỀU 45	142605	PV	,207	9,07194
RỘNG 2,697	4499581	SHH	,134	96,92806

TỔNG DIỆN TÍCH = 4642186
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

LẦN CHẠY # 012 05/01/1901 06:59:57
BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 012 05/01/1901 06:59:57

% DIỆN TÍCH		LOẠI	CHIỀU	
RT	DIỆN TÍCH		RỘNG	% DIỆN TÍCH
,487	355538	PV	,836	7,31882
1,582	106465	PV	,263	3,41996
2,686	4336918	ISPP	,130	89,26122

TỔNG DIỆN TÍCH = 4658633
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

LẦN CHẠY # 013 05/01/1901 07:04:11
BẮT ĐẦU



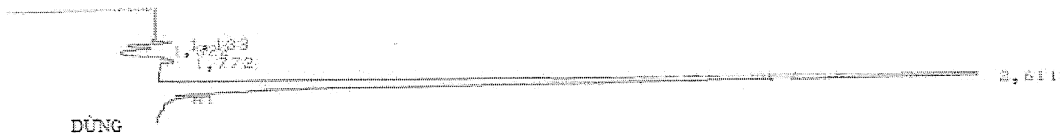
HÌNH 14

19/85

1,770 388725 PV 363 5,72579
2,610 5889323 SH8 147 94,27123

TỔNG DIỆN TÍCH = 5389859
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

* LÀN CHẠY # 829 05/01/1901 08:25:12
BẮT ĐẦU



LÀN CHẠY # 829 05/01/1901 08:25:12

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,772	211352	PV	363	5,72579	
2,610	5889323	VB	147	94,27123	

TỔNG DIỆN TÍCH = 4629597
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

* LÀN CHẠY # 830 05/01/1901 08:29:15
BẮT ĐẦU

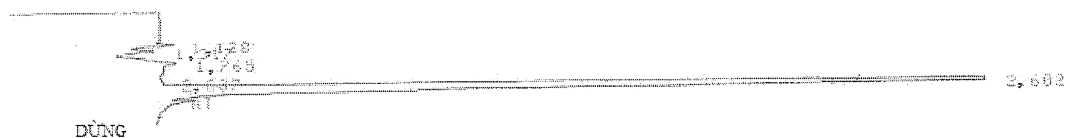


LÀN CHẠY # 830 05/01/1901 08:29:15

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,772	211352	PV	363	5,72579	
2,610	5889323	VB	147	94,27123	

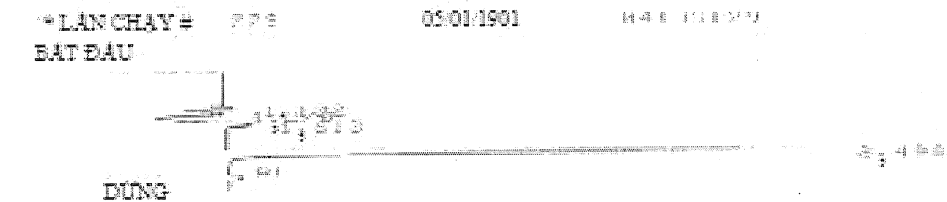
TỔNG DIỆN TÍCH = 3588613
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

* LÀN CHẠY # 831 05/01/1901 08:33:25
BẮT ĐẦU



HÌNH 15

20/85



LAN CHAY# 778 05/01/1901 048 101277

% DIỆN TÍCH	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1.813	111478	PE	1.133	11.73661
2.183	875133	SE	1.134	20.24333

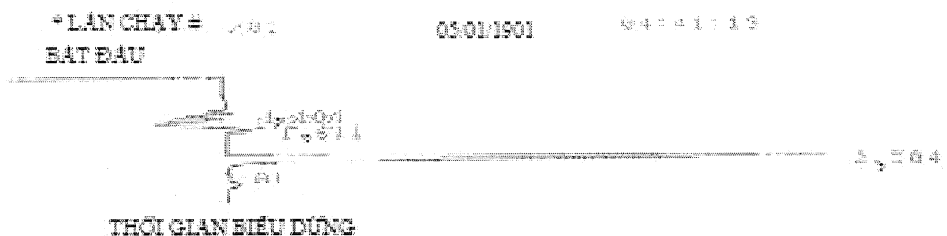
TỔNG DIỆN TÍCH = 273733
YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00



LAN CHAY# 778 05/01/1901 048 101277

% DIỆN TÍCH	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1.811	144168	PE	1.133	14.12404
2.182	877613	SE	1.134	20.27313

TỔNG DIỆN TÍCH = 1022316
YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00



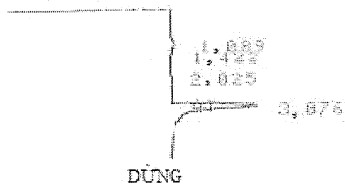
LAN CHAY# 778 05/01/1901 048 101277

% DIỆN TÍCH	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
-------------	-----------	------	------------	-------------

HÌNH 16

21/85

*LẦN CHẠY # 898 05/01/1901 15:26:08
BẮT ĐẦU

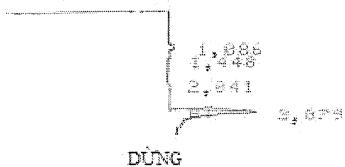


LẦN CHẠY # 898 05/01/1901 15:26:08

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,089		235830	BP	,203	58,87448
3,076		164748	VV	,363	41,12552

TỔNG DIỆN TÍCH = 400578
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

*LẦN CHẠY # 896 05/01/1901 15:31:07
BẮT ĐẦU

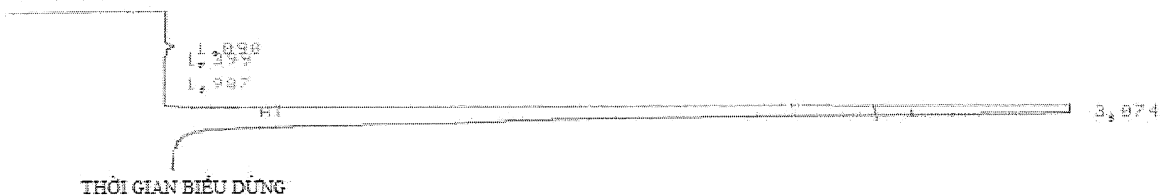


LẦN CHẠY # 896 05/01/1901 15:31:07

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,086		202022	BP	,162	45,49061
2,041		111282	VV	,576	25,05803
3,076		130792	VV	,387	29,45133

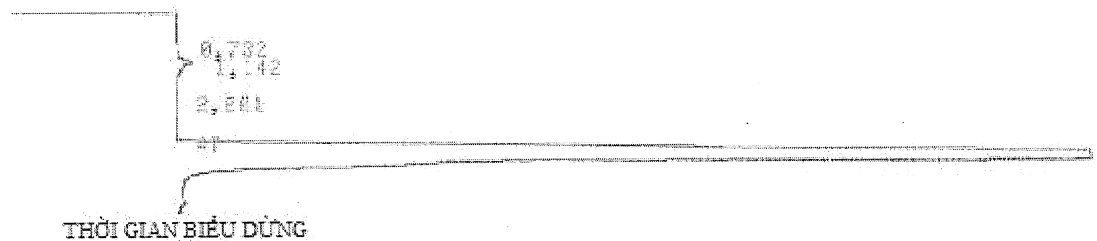
TỔNG DIỆN TÍCH = 444096
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

*LẦN CHẠY # 897 05/01/1901 15:35:25
BẮT ĐẦU



HÌNH 17

22/85



LẦN CHẠY # 919 05/01/1901 17:55:01

% DIỆN TÍCH

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,142	470940	VP	,210	14,14412
3,168	2658690	PH	,201	85,85587

TỔNG DIỆN TÍCH = 3329630

YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00

*LẦN CHẠY # 920 05/01/1901 18:01:14

BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 920 05/01/1901 18:01:14

% DIỆN TÍCH

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,145	510617	VP	,202	13,35912
3,172	3363500	PH	,200	86,64087

TỔNG DIỆN TÍCH = 3872122

YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00

HÌNH 18

23/85

THỜI GIAN BIỂU DỪNG

* LẦN CHẠY # 921 05/01/1901

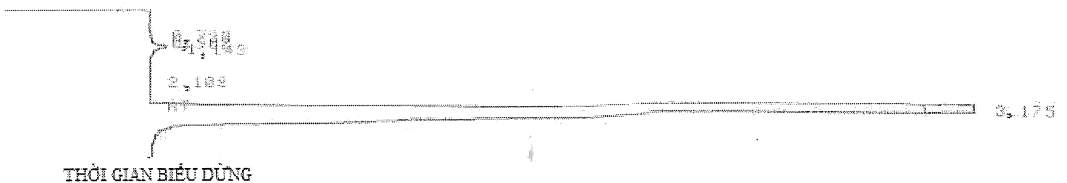
BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 921 05/01/1901 18:08:22

% DIỆN TÍCH

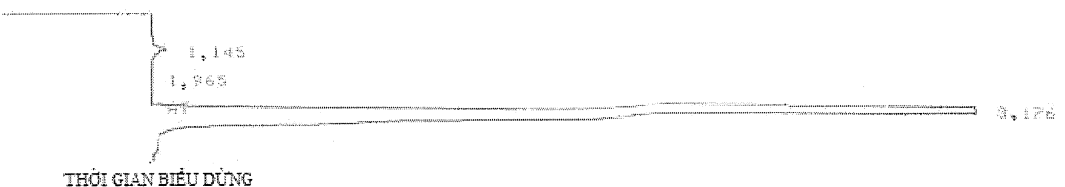
ST	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1, 145	499788	VP	.284	13.47314
3, 173	3200106	FB	.281	86.52686

TỔNG DIỆN TÍCH=3707888
YẾU TỐ MUL=1.00005788* LẦN CHẠY # 922 05/01/1901 18:13:05
BẮT ĐẦU

LẦN CHẠY # 922 05/01/1901 18:13:08

% DIỆN TÍCH

ST	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1, 145	500052	VP	.188	13.86422
3, 175	3106717	FB	.201	86.13578

TỔNG DIỆN TÍCH=3606769
YẾU TỐ MUL=1.00000700* LẦN CHẠY # 923 05/01/1901 18:18:13
BẮT ĐẦU

LẦN CHẠY # 923 05/01/1901 18:18:19

% DIỆN TÍCH

ST	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1, 145	580108	BP	.233	16.78339
3, 176	2901125	FB	.202	83.21661

HÌNH 19

24/85



THỜI GIAN BIỂU DỪNG

LẦN CHẠY # 848 05/01/1901 10:19:23

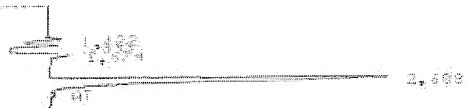
% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
	1,644	347434	PV	.219	10,10421
	2,576	1119237	VB	.131	81,89578

TỔNG DIỆN TÍCH=1566671

YẾU TỐ MUL=1,0000E+00

*LẦN CHẠY # 850 05/01/1901 10:24:53

BẮT ĐẦU



THỜI GIAN BIỂU DỪNG

LẦN CHẠY # 850 05/01/1901 10:24:53

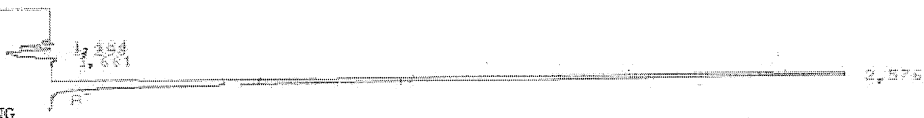
% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
	1,674	321832	PV	.230	17,29644
	2,602	1056858	VB	.164	82,70356

TỔNG DIỆN TÍCH=1377090

YẾU TỐ MUL=1,0000E+00

*LẦN CHẠY # 851 05/01/1901 10:29:36

BẮT ĐẦU



DỪNG

LẦN CHẠY # 851 05/01/1901 10:29:36

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
	2,576	2177763	PB	.123	100,00000

TỔNG DIỆN TÍCH=2177763

YẾU TỐ MUL=1,0000E+00

*LẦN CHẠY # 852 05/01/1901 10:33:11

BẮT ĐẦU

HÌNH 20

25/85

* LẦN CHẠY # 933

BẮT ĐẦU



* LẦN CHẠY # 933

05/01/1901

19:31:39

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
,575		232976	BP	,096	5,38286
,494		110730	PV	,200	2,56279
1,137		443684	VV	,207	10,38273
2,558		207194	VV	,228	4,79541
3,103		3321573	VB	,197	76,97622

TỔNG DIỆN TÍCH = 4320675

YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

* LẦN CHẠY # 934

05/01/1901

19:35:53

BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 934

05/01/1901

19:35:53

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,135		312164	VP	,129	0,69037
3,104		2909222	PB	,197	90,30963

TỔNG DIỆN TÍCH = 3221386

YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

HÌNH 21

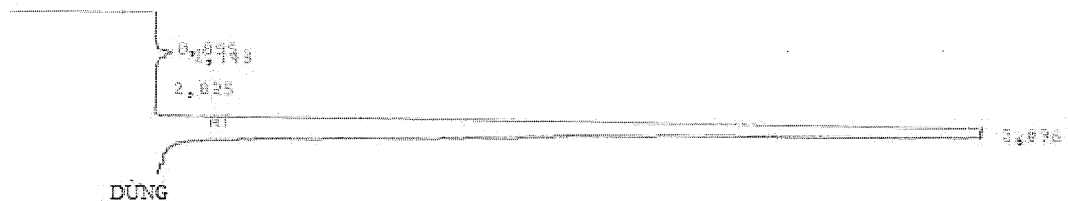
26/85

LẦN CHẠY # 935 05/01/1901 19:43:35

% DIỆN TÍCH		CHIỀU		
RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,148	391487	VP	,178	7,24865
3,184	5209341	VB	,197	92,75133

TỔNG DIỆN TÍCH = 5400826
YẾU TỐ MUL = 1,40000000

*LẦN CHẠY # 936 05/01/1901 19:43:17
BẮT ĐẦU

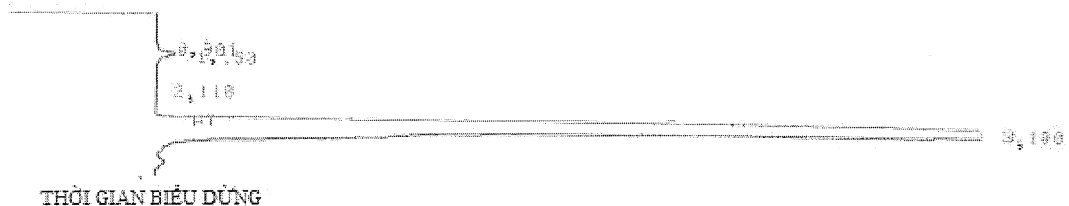


LẦN CHẠY # 936 05/01/1901 19:49:17

% DIỆN TÍCH		CHIỀU		
RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,148	522533	VP	,160	8,28733
3,936	5782176	PB	,195	91,71216

TỔNG DIỆN TÍCH = 6304698
YẾU TỐ MUL = 1,00000000

*LẦN CHẠY # 937 05/01/1901 19:54:20
BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 937 05/01/1901 19:54:20

% DIỆN TÍCH		CHIỀU		
RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,150	603220	VP	,190	13,29010
3,180	5113400	VB	,200	86,70982

TỔNG DIỆN TÍCH = 416327
YẾU TỐ MUL = 1,00000000

HÌNH 22

27/85

*LÀN CHẠY # 938 05/01/1901 17:53:59
BẮT ĐẦU

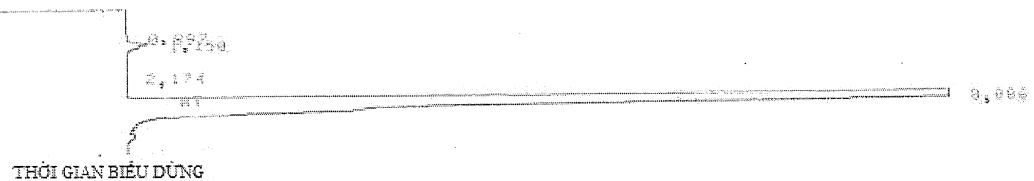


LÀN CHẠY # 938 05/01/1901 19:58:53

% DIỆN TÍCH		CHIỀU		% DIỆN TÍCH
RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	RỘNG	
1.156	500231	VB	.184	11.96641
3.892	3259618	VB	.198	86.88868

TỔNG DIỆN TÍCH = 4497899
YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00

*LÀN CHẠY # 939 05/01/1901 20:05:07
BẮT ĐẦU

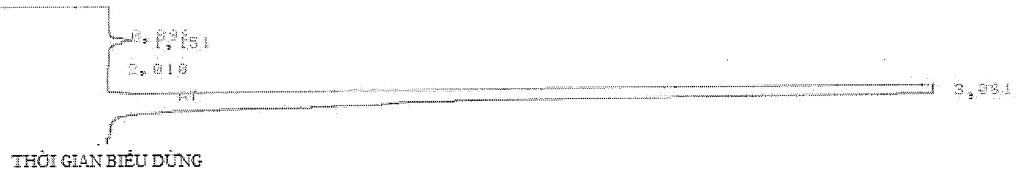


LÀN CHẠY # 939 05/01/1901 20:05:03

% DIỆN TÍCH		CHIỀU		% DIỆN TÍCH
RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	RỘNG	
1.159	616655	VP	.198	14.19298
3.886	3728158	VB	.197	86.89718

TỔNG DIỆN TÍCH = 4344813
YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00

*LÀN CHẠY # 940 05/01/1901 20:10:13
BẮT ĐẦU



LÀN CHẠY # 940 05/01/1901 20:10:13

% DIỆN TÍCH		CHIỀU		% DIỆN TÍCH
RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	RỘNG	
1.151	637112	VP	.187	12.52538
3.981	4887368	VB	.195	87.97462

HÌNH 23

28/85

DỪNG

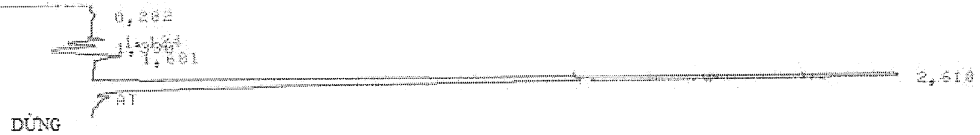
LẦN CHẠY # 852 05/01/1901 10:37:14

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,461	121420	PH	, 202	4,00238	
2,577	2889702	PH	, 122	95,99762	

TỔNG DIỆN TÍCH=3011122
YẾU TỐ MUL =1,0000E+00

*LẦN CHẠY # 853 05/01/1901 10:37:22

BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 853 05/01/1901 10:37:28

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
,282	186424	BV	, 505	5,61230	
1,681	277920	PV	, 231	8,36890	
2,810	2897398	VB	, 181	86,02080	

TỔNG DIỆN TÍCH=3321702
YẾU TỐ MUL =1,0000E+00

*LẦN CHẠY # 854 05/01/1901 10:41:40

BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 854 05/01/1901 10:41:46

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
2,575	2152354	PH	, 126	100,00000	

TỔNG DIỆN TÍCH=2152354
YẾU TỐ MUL =1,0000E+00

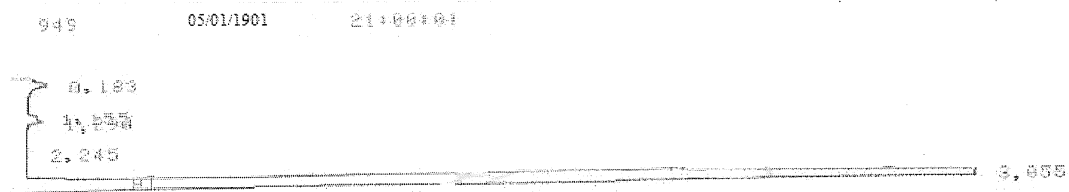
*LẦN CHẠY # 855 05/01/1901 10:46:24

BẮT ĐẦU



HÌNH 24

29/85



THỜI GIAN BIỂU DỪNG

49 05/01/1901 21:00:01

DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
246367	PV	.143	6.13078
286208	VP	.127	7.11415
103426	PV	.076	4.06223
3328464	VB	.208	82.68486

TỔNG DIỆN TÍCH = 4023062
YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00

950 05/01/1901 21:05:23



THỜI GIAN BIỂU DỪNG

950 05/01/1901 21:05:23

DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
204661	VV	.153	7.57027
102080	VP	.129	4.30960
3310528	VB	.201	88.04013

TỔNG DIỆN TÍCH = 33760250
YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00

951 05/01/1901 21:11:07



THỜI GIAN BIỂU DỪNG

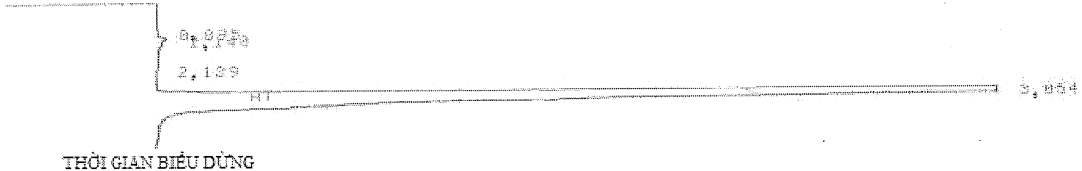
HÌNH 25

TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)

30/85

* LẦN CHẠY # 952 05/01/1901 21:16:29

BẮT ĐẦU



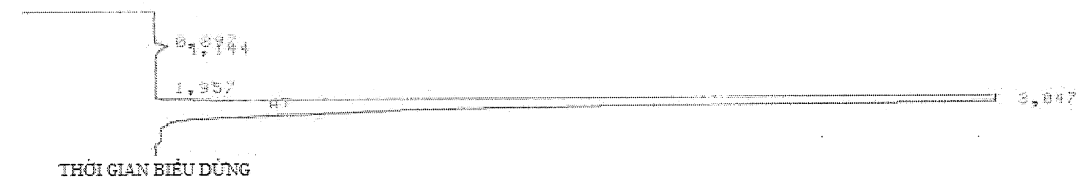
LẦN CHẠY # 952 05/01/1901 21:16:29

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,140	236043	VF	,182	8,38387	
3,804	3158658	VB	,202	91,69610	

TỔNG DIỆN TÍCH = 3444693
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

* LẦN CHẠY # 953 05/01/1901 21:22:01

BẮT ĐẦU



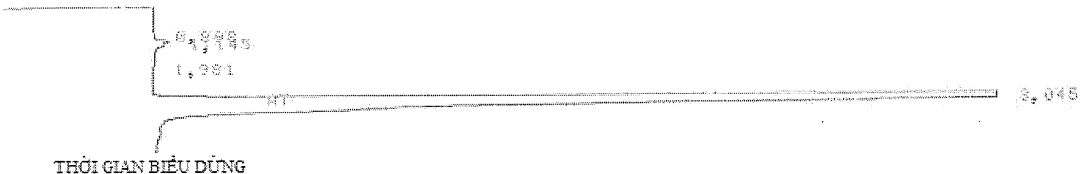
LẦN CHẠY # 953 05/01/1901 21:22:01

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,144	415992	VF	,201	10,34890	
9,947	3542414	VB	,204	89,75120	

TỔNG DIỆN TÍCH = 4058336
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

* LẦN CHẠY # 954 05/01/1901 21:27:35

BẮT ĐẦU



LẦN CHẠY # 954 05/01/1901 21:27:35

% DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,145	446397	VF	,199	11,38919	
3,849	3469643	VB	,196	88,69080	

TỔNG DIỆN TÍCH = 3916040

HÌNH 26

TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)

31/85

955 05/01/1901 21:32:45



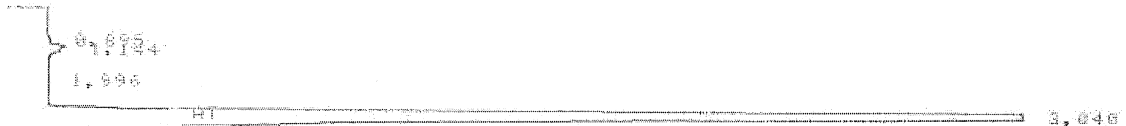
THỜI GIAN BIỂU DỪNG

955 05/01/1901 21:32:45

T	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
15	412769	VP	+ 250	11,12817
3	3279186	VB	+ 205	88,87981

TỔNG DIỆN TÍCH = 3711894
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

956 05/01/1901 21:33:20



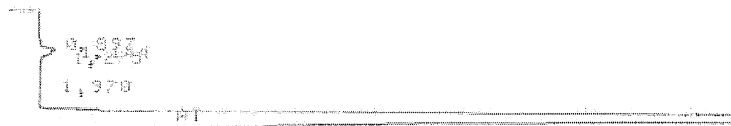
THỜI GIAN BIỂU DỪNG

956 05/01/1901 21:33:20

T	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
4	454667	VP	+ 222	11,67138
3	3683810	VB	+ 199	88,32259

TỔNG DIỆN TÍCH = 4138477
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

957 05/01/1901 21:43:51



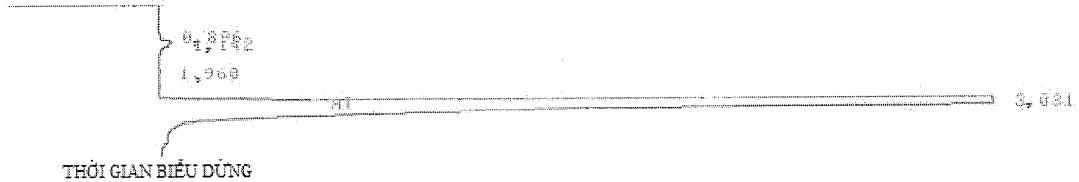
THỜI GIAN BIỂU DỪNG

HÌNH 27

TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)

32/85

*LẦN CHẠY # 958 05/01/1901 21:49:04
BẮT ĐẦU

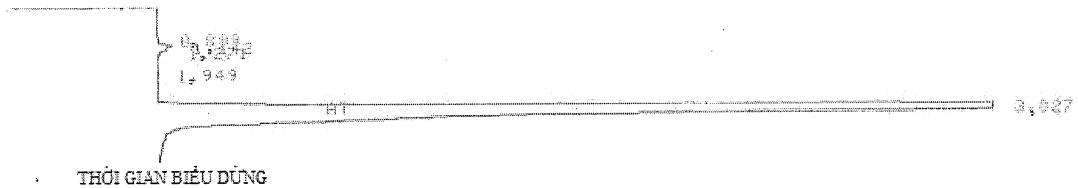


LẦN CHẠY # 958 05/01/1901 21:49:04

% DIỆN TÍCH	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1.142	445618	VP	, 213	8.46781
0.001	4215077	PE	, 198	91.53219

TỔNG DIỆN TÍCH = 5263498
YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00

*LẦN CHẠY # 959 05/01/1901 21:54:57
BẮT ĐẦU

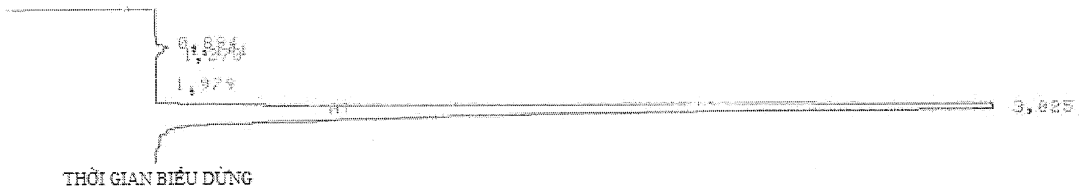


LẦN CHẠY # 959 05/01/1901 21:54:57

% DIỆN TÍCH	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1.142	305811	VP	, 131	6.01124
1.271	302659	VP	, 125	3.99486
0.027	4565346	PE	, 197	89.99469

TỔNG DIỆN TÍCH = 5074913
YẾU TỐ MUL = 1.0000E+00

*LẦN CHẠY # 960 05/01/1901 22:00:03
BẮT ĐẦU



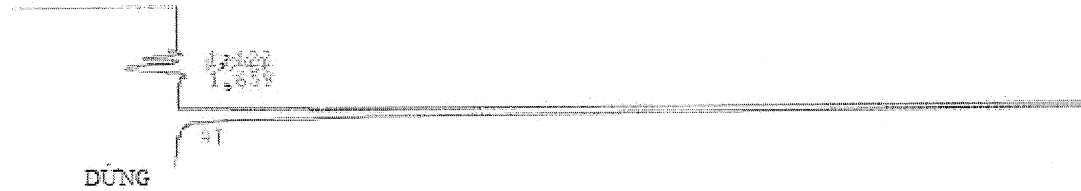
HÌNH 28

TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)

33/85

* LÀN CHẠY # 000 05/01/1901

BẮT ĐẦU



LÀN CHẠY # 856 05/01/1901 10:51:32

% DIỆN TÍCH

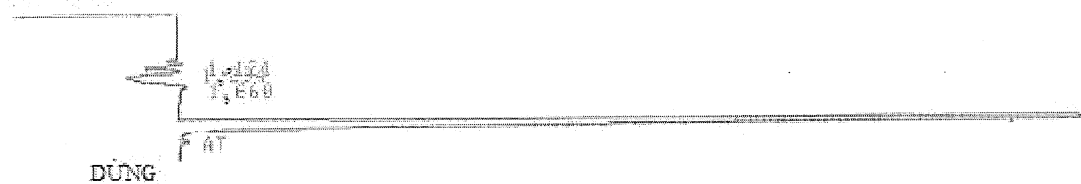
RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
2,571	2252702	PB	,125	100,00000

TỔNG DIỆN TÍCH = 2252702

YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

* LÀN CHẠY # 857 05/01/1901 10:55:33

BẮT ĐẦU



LÀN CHẠY # 857 05/01/1901 10:55:33

% DIỆN TÍCH

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH
1,660	127287	PB	,205	5,30385
2,573	2271323	PB	,125	94,69615

TỔNG DIỆN TÍCH = 2398610

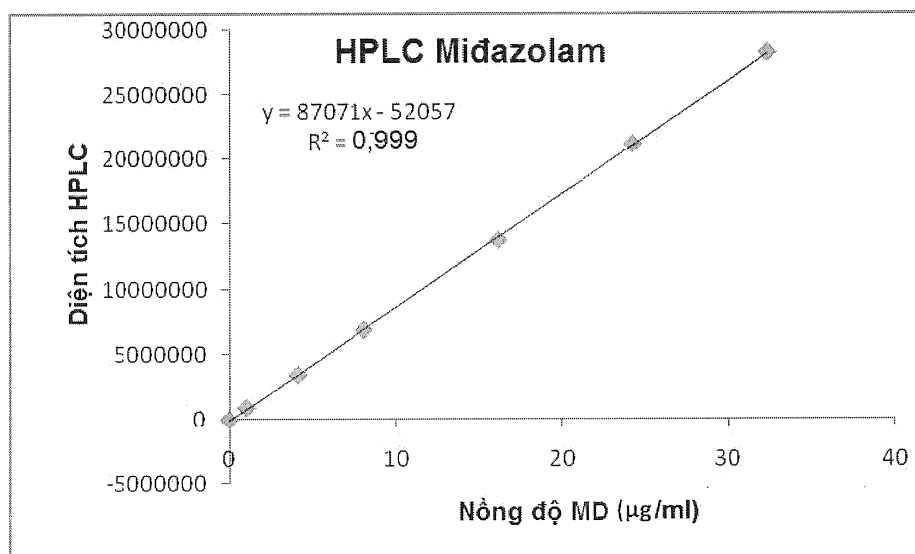
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

* LÀN CHẠY # 858 05/01/1901 10:59:21

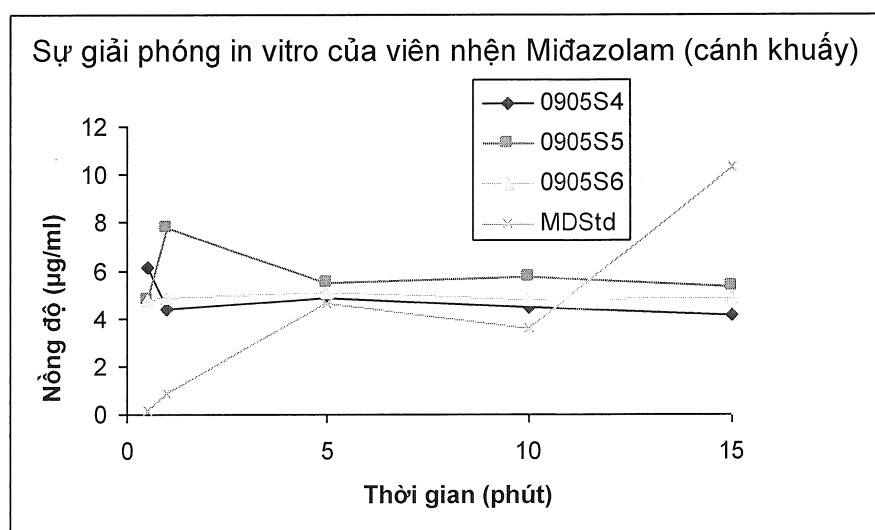
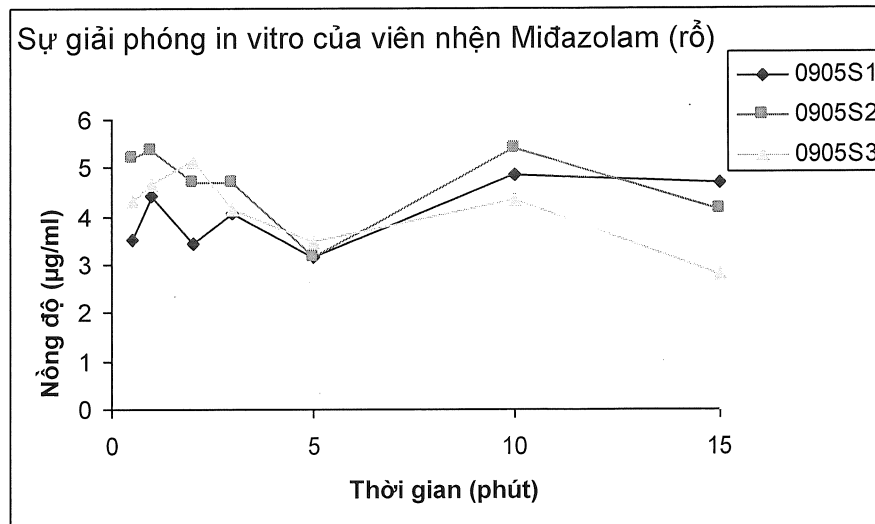
BẮT ĐẦU

HÌNH 29

TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)

**HÌNH 30**

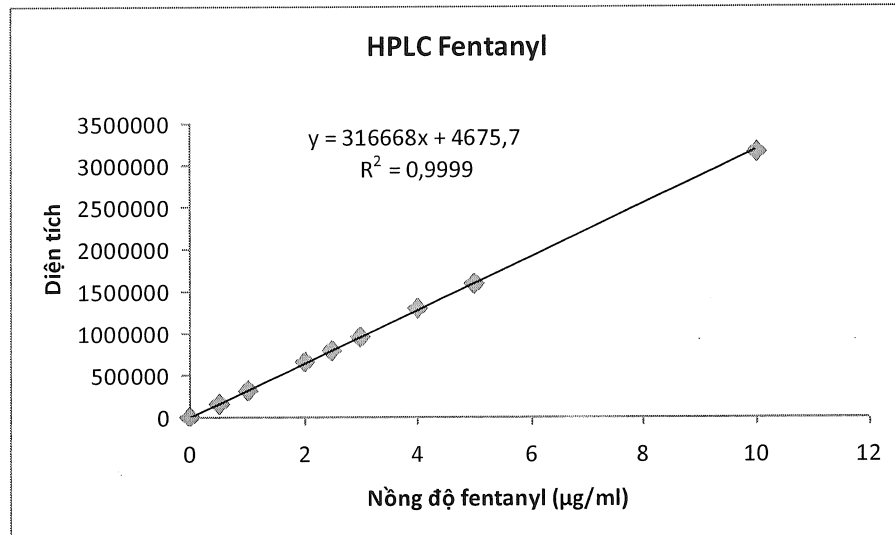
35/85



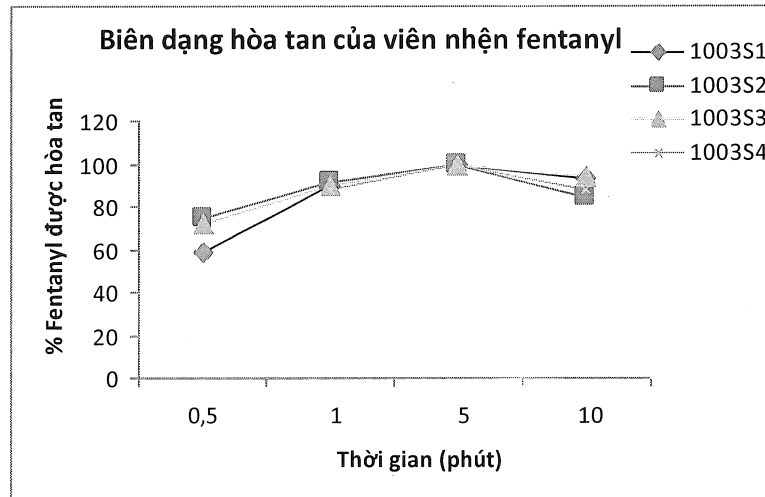
HÌNH 31

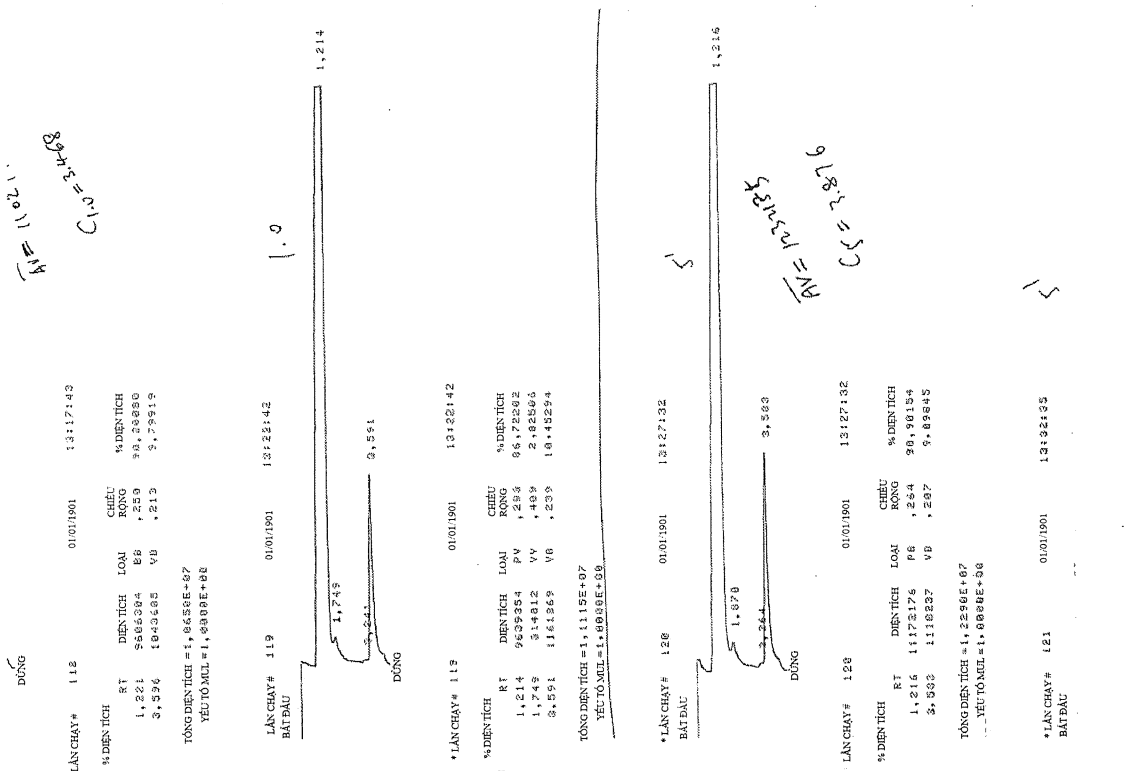
31542

36/85



HÌNH 32

**HÌNH 33**



TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)

[illegible]

TRANG THAY THỂ (ĐIỀU 26)



TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)

41/85

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,3106+07
YẾU TỐ MÚL = 1,0600E+00

* LÀN CHAY # 100 01/01/1901 12:12:31.26
BẮT ĐẦU

1,238 460196 P8 1139 43133746
2,349 135376 P8 1182 61015333
3,657 1304607 99 1263 69174729
TỔNG DIỆN TÍCH = 1983179
YẾU TỐ MÚL = 1,0600E+00

* LÀN CHAY # 90 01/01/1901 09:55:11.5
BẮT ĐẦU

1,238 460196 P8 1139 43133746
2,349 135376 P8 1182 61015333
3,657 1304607 99 1263 69174729
TỔNG DIỆN TÍCH = 1983179
YẾU TỐ MÚL = 1,0600E+00

* LÀN CHAY # 80 01/01/1901 09:53:11.5
BẮT ĐẦU

1,238 460196 P8 1139 43133746
2,349 135376 P8 1182 61015333
3,657 1304607 99 1263 69174729
TỔNG DIỆN TÍCH = 1983179
YẾU TỐ MÚL = 1,0600E+00

* LÀN CHAY # 84 01/01/1901 10:00:12.9
BẮT ĐẦU

1,238 460196 P8 1139 43133746
2,349 135376 P8 1182 61015333
3,657 1304607 99 1263 69174729
TỔNG DIỆN TÍCH = 1983179
YẾU TỐ MÚL = 1,0600E+00

* LÀN CHAY # 84 01/01/1901 10:00:12.9
BẮT ĐẦU

1,238 460196 P8 1139 43133746
2,349 135376 P8 1182 61015333
3,657 1304607 99 1263 69174729
TỔNG DIỆN TÍCH = 1983179
YẾU TỐ MÚL = 1,0600E+00

* LÀN CHAY # 05 01/01/1901 18:07:12.9
BẮT ĐẦU

1,238 460196 P8 1139 43133746
2,349 135376 P8 1182 61015333
3,657 1304607 99 1263 69174729
TỔNG DIỆN TÍCH = 1983179
YẾU TỐ MÚL = 1,0600E+00

HÌNH 34D

TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)

HÌNH 34E

3.557 1218749 B8 .213 66,43863
TỔNG DIỆN TÍCH = 1964822
YẾU TỐ MÚL = 1,0000E+02

*LÀN CHAY# 150 01/01/1901 16:49:19
BẮT ĐẦU 1,214
THỜI GIAN BIỂU DÙNG 3,570

S₄ 1

*LÀN CHAY# 150 01/01/1901 16:49:19
BẮT ĐẦU 1,214 52489 PB .111 20,40078
3.570 1258268 PB .281 70,99223
TỔNG DIỆN TÍCH = 1782227
YẾU TỐ MÚL = 1,0000E+08

S₄ 1

*LÀN CHAY# 151 01/01/1901 16:55:11
BẮT ĐẦU 1,591 3,221 3,522
THỜI GIAN BIỂU DÙNG
LÀN CHAY# 151 01/01/1901 16:55:11
%DIỆN TÍCH
RT DIỆN TÍCH LOẠI CHIỀU
RONG
1,271 374313 PB .264 85,27503
3.622 1008378 VB .152 18,32599
TỔNG DIỆN TÍCH = 9,7499E+06
YẾU TỐ MÚL = 1,0000E+00

*LÀN CHAY# 152 01/01/1901 17:00:28
BẮT ĐẦU 3,236 3,220
THỜI GIAN BIỂU DÙNG
LÀN CHAY# 152 01/01/1901 17:00:28

S₄ 1

*LÀN CHAY# 153 01/01/1901 17:05:45
BẮT ĐẦU 3,220 3,623
THỜI GIAN BIỂU DÙNG
LÀN CHAY# 153 01/01/1901 17:05:45
%DIỆN TÍCH
RT DIỆN TÍCH LOẠI CHIỀU
RONG
1,275 1608084 SFB .276 92,53080
3.622 1299062 TVB .199 77,43092
TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7367E+07
YẾU TỐ MÚL = 1,0000E+00

S₄ 2

*LÀN CHAY# 154 01/01/1901 17:11:00
BẮT ĐẦU 3,218 3,624
THỜI GIAN BIỂU DÙNG
LÀN CHAY# 154 01/01/1901 17:11:00
%DIỆN TÍCH
RT DIỆN TÍCH LOẠI CHIỀU
RONG
1,278 1633624 SFB .253 95,45120
3.624 1137807 TVB .182 6,56082
TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7473E+07
YẾU TỐ MÚL = 1,0000E+00

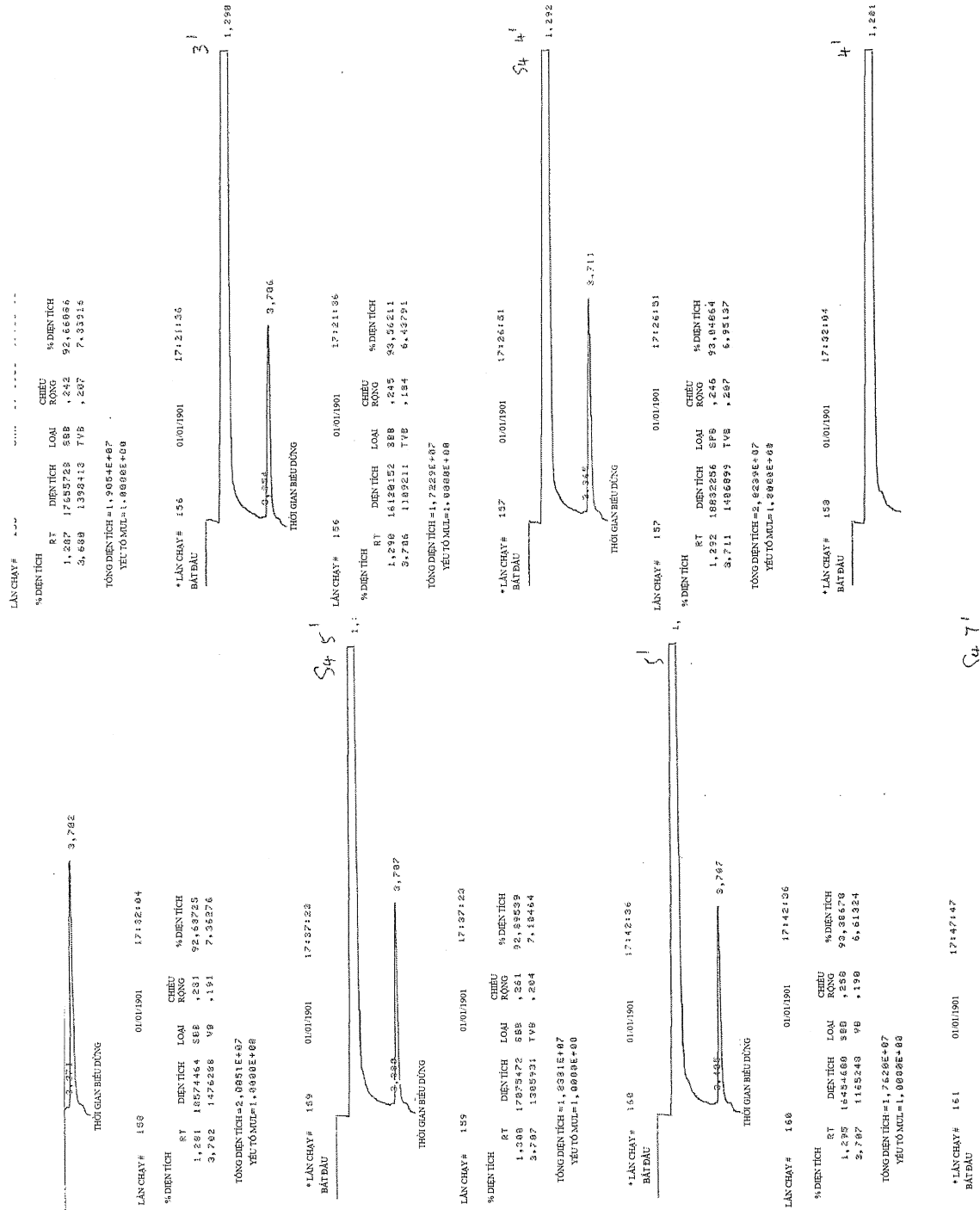
S₄ 2

*LÀN CHAY# 155 01/01/1901 17:16:16
BẮT ĐẦU 3,252 3,680

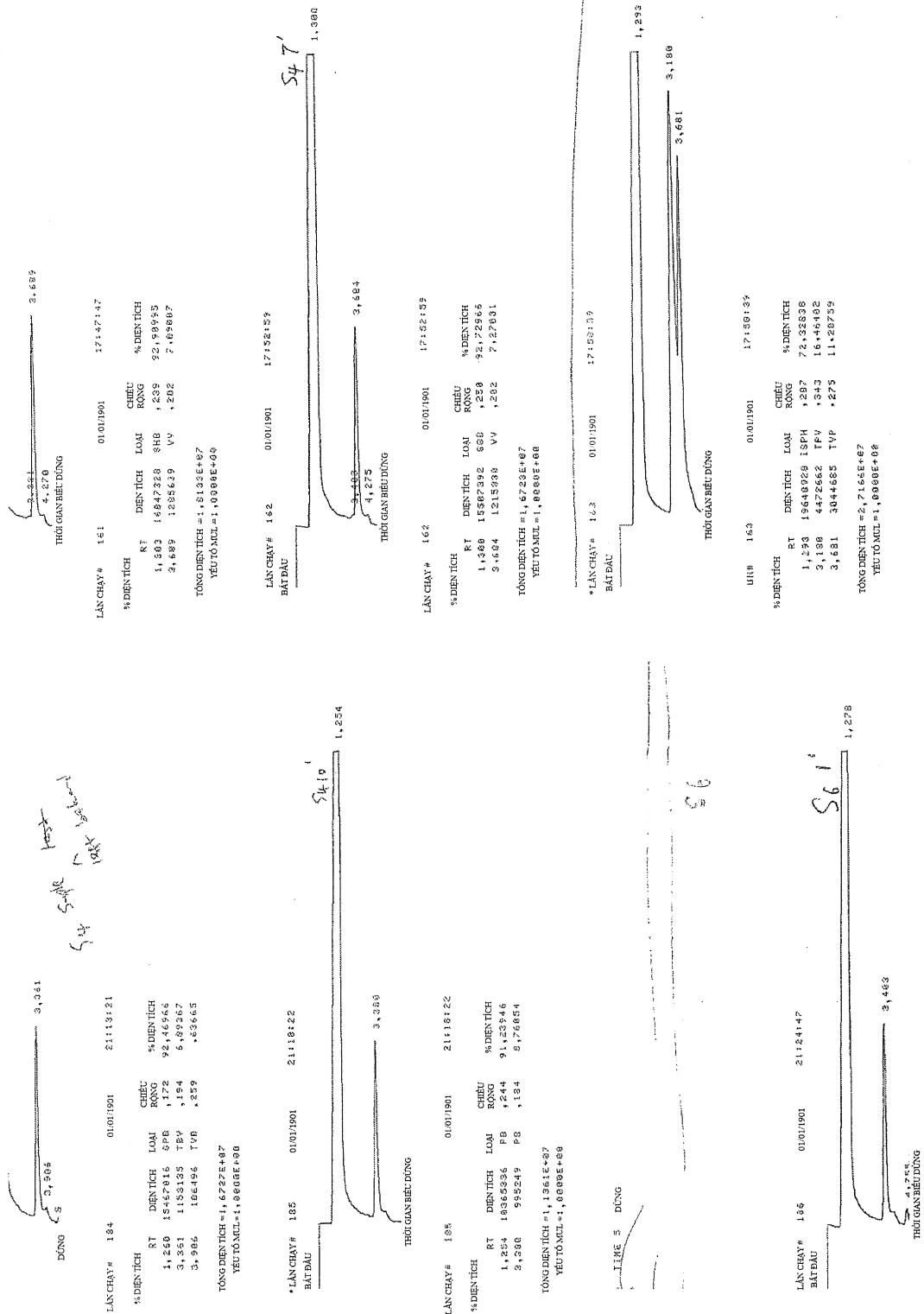
S₄

HÌNH 35A

TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)



HÌNH 35B



HÌNH 35 C

*LÀN CHAY# 167 01/01/1901 19:55:31

BAT ĐẦU

1,222

DỪNG

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,5714E+07
YEU TO MUL = 1,0000E+00

*LÀN CHAY# 176 01/01/1901 19:52:51

BAT ĐẦU

5,2

3,578

4,129

THỜI GIAN BẾ DỪNG

*LÀN CHAY# 176 01/01/1901 19:52:51

%DIỆN TÍCH

RT DIỆN TÍCH LOẠI CHIEU RONG

1,291 1254316 SP6 +262 92,87756

3,578 1338356 TBV +134 7,12333

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,0528E+07

YEU TO MUL = 1,0000E+00

*LÀN CHAY# 171 01/01/1901 19:58:04

BAT ĐẦU

2

3,556

4,122

THỜI GIAN BẾ DỪNG

*LÀN CHAY# 171 01/01/1901 19:58:04

%DIỆN TÍCH

RT DIỆN TÍCH LOẠI CHIEU RONG

1,290 1764476 ISBH +271 93,28522

3,556 1278892 TBV +185 5,71479

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8913E+07

YEU TO MUL = 1,0000E+00

*LÀN CHAY# 172 01/01/1901 20:03:17

BAT ĐẦU

5,3

3,552

4,128

THỜI GIAN BẾ DỪNG

*LÀN CHAY# 172 01/01/1901 20:03:17

%DIỆN TÍCH

RT DIỆN TÍCH LOẠI CHIEU RONG

1,291 1468606 SP6 +272 92,45875

3,550 1027887 TBV +174 5,54126

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8913E+07

YEU TO MUL = 1,0000E+00

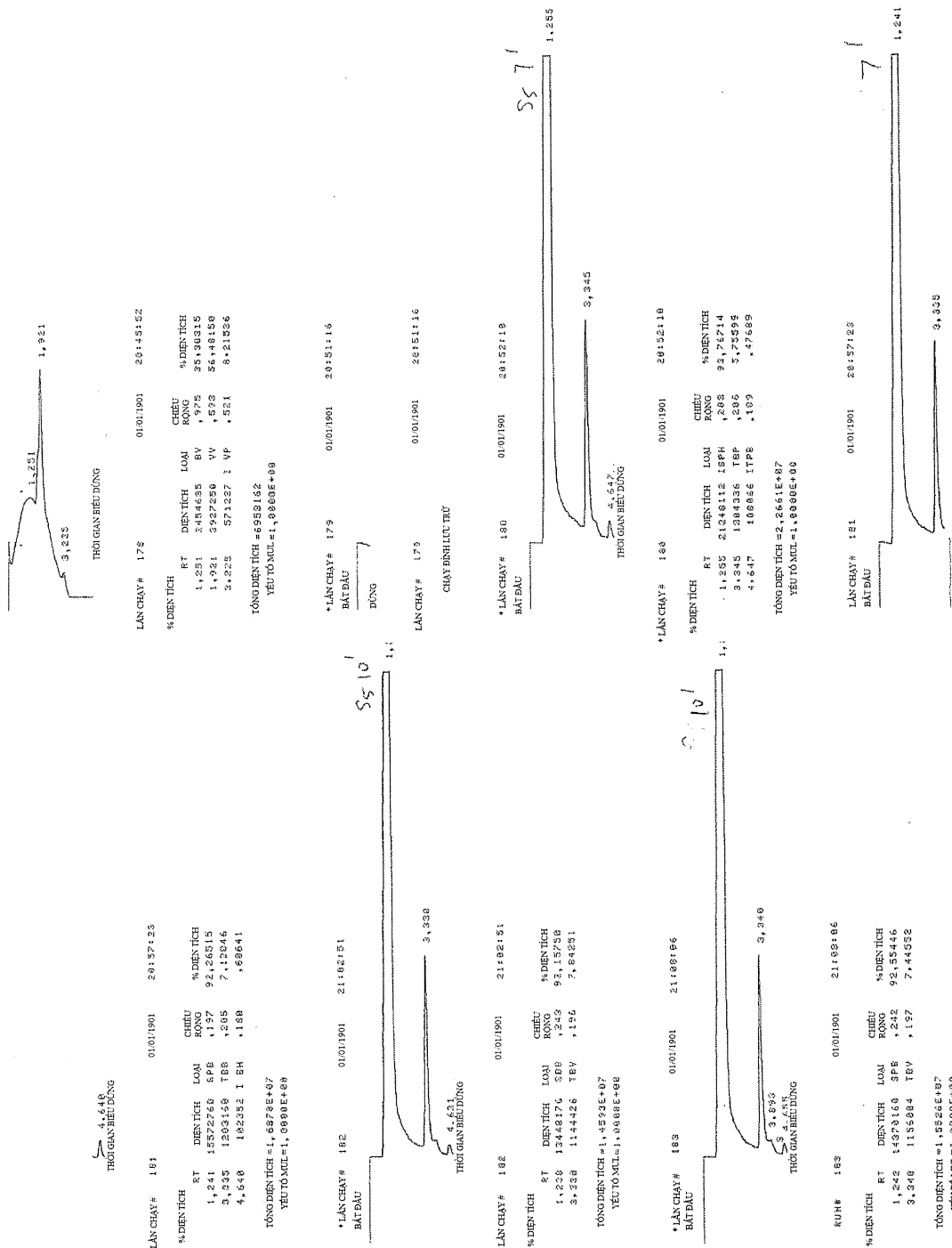
HÌNH 35 D

TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)

4,928	152817	I BH	145	01120
TỔNG DIỆN TÍCH	=1,283E+07			
YẾU TỐ MCL	=1,6980E+08			
LẦN CHẠY # 175	01/01/1901	20:18:58		
%DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG
	1,274	17328928	SP8	274 93,60475
	3,526	1265366	TPV	187 6,90556
TỔNG DIỆN TÍCH	=1,6614E+07			
YẾU TỐ MCL	=1,6600E+00			
LẦN CHẠY # 176	01/01/1901	20:24:17		
%DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG
	1,270	17374928	SP8	274 93,60475
	3,517	1317659	TPV	189 6,99408
	4,530	142175	TPV	291 7,61119
TỔNG DIỆN TÍCH	=1,6840E+07			
YẾU TỐ MCL	=1,6600E+00			
LẦN CHẠY # 177	01/01/1901	20:31:53		
%DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG
	1,270	17374928	SP8	274 93,60475
	3,517	1317659	TPV	189 6,99408
	4,530	142175	TPV	291 7,61119
TỔNG DIỆN TÍCH	=1,6840E+07			
YẾU TỐ MCL	=1,6600E+00			
LẦN CHẠY # 178	01/01/1901	20:38:32		
%DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG
	1,261	16653648	SP8	272 92,28192
	3,543	1229162	TPV	195 7,06555
	4,917	115389	TPH	138 5,5249
TỔNG DIỆN TÍCH	=1,7395E+07			
YẾU TỐ MCL	=1,6980E+08			
LẦN CHẠY # 179	01/01/1901	20:45:58		
%DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG
	1,250	17236016	SP8	271 92,84554
	3,535	1314544	TPV	185 6,92782
	4,964	191396	TPH	154 5,32666
TỔNG DIỆN TÍCH	=1,9232E+07			
YẾU TỐ MCL	=1,6980E+08			
LẦN CHẠY # 180	01/01/1901	20:53:06		
%DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG
	1,250	17236016	SP8	271 92,84554
	3,535	1314544	TPV	185 6,92782
	4,964	191396	TPH	154 5,32666
TỔNG DIỆN TÍCH	=1,9232E+07			
YẾU TỐ MCL	=1,6980E+08			

HÌNH 35E

TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)



HÌNH 35 F

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/190121:45:53

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB25896,76602

3,4401372430TV1997,92787

3,932120270TV1816,5474

4,892185020LBH1034,61132

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7911E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,446

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19101/01/190121:51:05

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29317370732ISFH25392,31062

3,4461385450TV2007,08941

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8695E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,431

THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19201/01/190121:40:29

%DIỆN TÍCH

RTDIỆN TÍCHLOẠICHẾURONG

1,29115120656SFB26693,52352

3,4311302251TV1987,47250

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,7431E+07

YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00

3,448

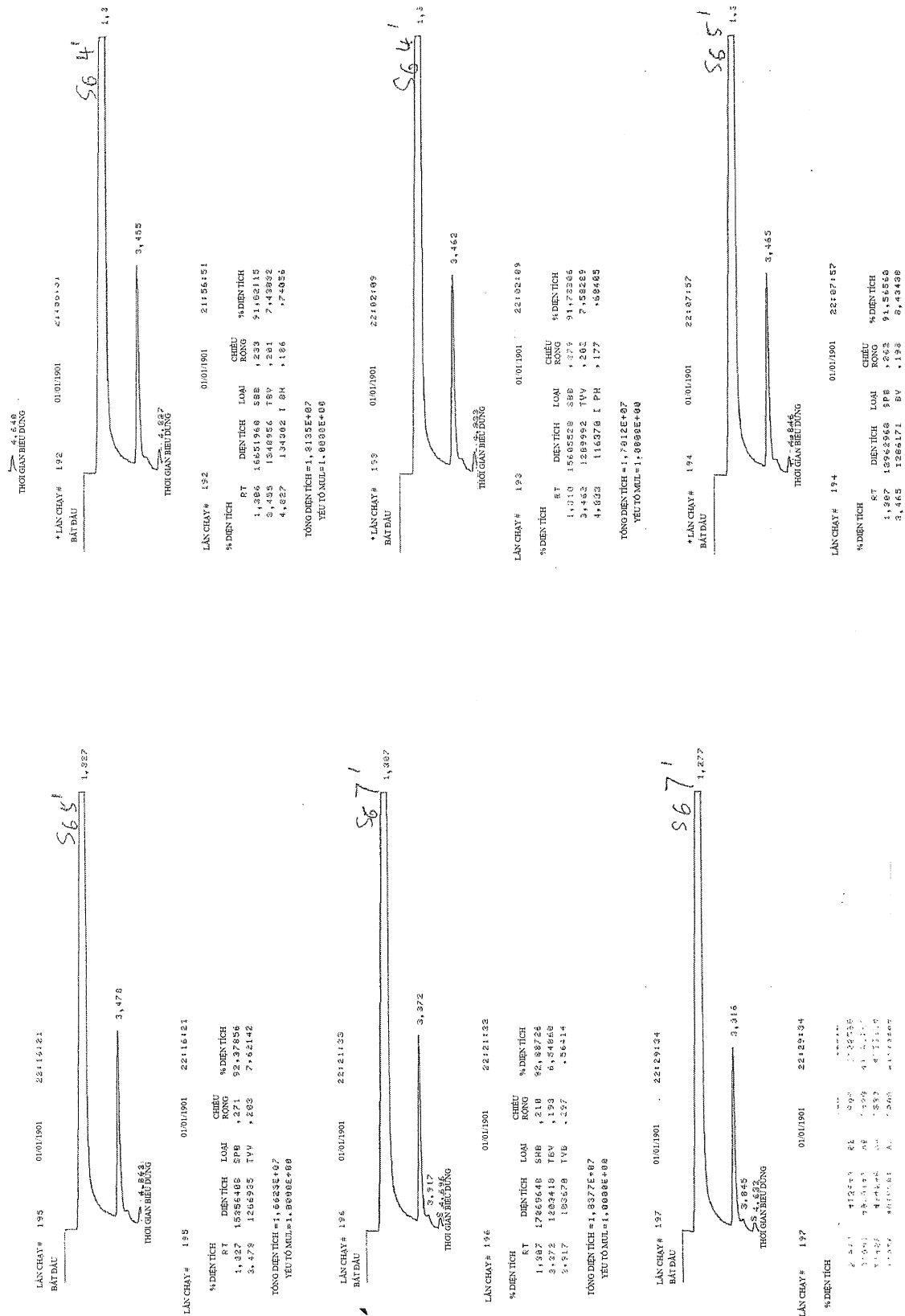
THỜI GIAN BIỂU DÙNG

LẦN CHẠY# 19001/01/1

HÌNH 35 G

TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)

50/85



HÌNH 35 H

51/85

THỜI GIAN HIỆU DÙNG

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH RỘNG
1,277	15525963	SPB	234	92,16486
3,815	174958	TPB	192	5,83572
TỔNG DIỆN TÍCH = 1,6676E+07				
YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00				

* LÀN CHAY # 198 01/01/1901 22:13:41:48
BẬT ĐẦU

THỜI GIAN HIỆU DÙNG

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH RỘNG
1,276	14637568	SPB	243	91,78005
3,815	1173142	TPB	194	7,63874
4,627	181115	1 PB	204	1,65822
TỔNG DIỆN TÍCH = 1,5535E+07				
YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00				

LÀN CHAY # 199 01/01/1901 22:13:41:48

THỜI GIAN HIỆU DÙNG

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH RỘNG
1,276	14637568	SPB	243	91,78005
3,815	1173142	TPB	194	7,63874
4,627	181115	1 PB	204	1,65822
TỔNG DIỆN TÍCH = 1,5535E+07				
YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00				

* LÀN CHAY # 199 01/01/1901 22:13:41:48
BẬT ĐẦU

THỜI GIAN HIỆU DÙNG

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH RỘNG
1,277	17228760	1SPB	1859	93,37213
3,865	1113155	TPB	192	5,60549
4,629	109257	1TPB	1246	1,55249
TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8443E+07				
YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00				

LÀN CHAY # 199 01/01/1901 22:13:41:48

THỜI GIAN HIỆU DÙNG

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH RỘNG
1,277	17228760	1SPB	1859	93,37213
3,865	1113155	TPB	192	5,60549
4,629	109257	1TPB	1246	1,55249
TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8443E+07				
YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00				

* LÀN CHAY # 208 01/01/1901 22:14:01:20
BẬT ĐẦU

THỜI GIAN HIỆU DÙNG

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH RỘNG
1,277	17228760	1SPB	1859	93,37213
3,865	1113155	TPB	192	5,60549
4,629	109257	1TPB	1246	1,55249
TỔNG DIỆN TÍCH = 1,8443E+07				
YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00				

LÀN CHAY # 200 01/01/1901 22:14:01:20

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH RỘNG
1,264	14325656	SPB	267	55,91132
3,245	1645849	BP	174	4,86745
4,556	18306384	1 PB	1,652	48,12184
TỔNG DIỆN TÍCH = 2,6433E+07				
YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00				

* LÀN CHAY # 201 01/01/1901 22:15:54:47
BẬT ĐẦU

THỜI GIAN HIỆU DÙNG

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH RỘNG
1,235	14864984	SPB	238	93,10789
3,220	1933146	FP	1,158	5,94291
TỔNG DIỆN TÍCH = 1,5959E+07				
YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00				

LÀN CHAY # 201 01/01/1901 22:15:54:47

THỜI GIAN HIỆU DÙNG

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH RỘNG
1,235	14864984	SPB	238	93,10789
3,220	1933146	FP	1,158	5,94291
TỔNG DIỆN TÍCH = 1,5959E+07				
YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00				

* LÀN CHAY # 202 01/01/1901 23:10:11:57
BẬT ĐẦU

THỜI GIAN HIỆU DÙNG

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH RỘNG
1,247	9881498	FP	1,222	91,73430
3,243	884663	VP	1,155	8,28560
TỔNG DIỆN TÍCH = 9,8942E+06				
YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00				

LÀN CHAY # 202 01/01/1901 23:10:11:57

THỜI GIAN HIỆU DÙNG

RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH RỘNG
1,247	9881498	FP	1,222	91,73430
3,243	884663	VP	1,155	8,28560
TỔNG DIỆN TÍCH = 9,8942E+06				
YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00				

* LÀN CHAY # 203 01/01/1901 23:10:11:57
BẬT ĐẦU

THỜI GIAN HIỆU DÙNG

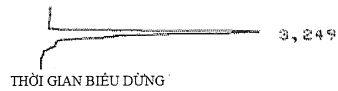
RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	% DIỆN TÍCH RỘNG
1,247	9881498	FP	1,222	91,73430
3,243	884663	VP	1,155	8,28560
TỔNG DIỆN TÍCH = 9,8942E+06				
YẾU TỐ MCL = 1,0000E+00				

HÌNH 35 I

TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)

52/85

4,648
THỜI GIAN BIỂU DỪNG

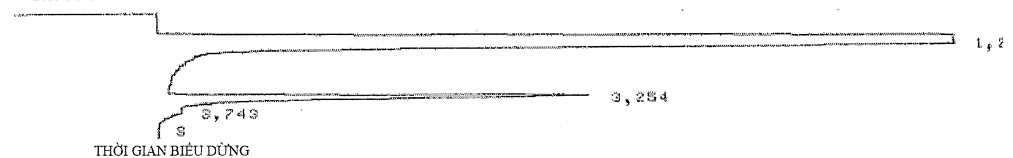


LÀN CHẠY # 283 01/01/1901 23:07:11

%DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	%DIỆN TÍCH
	1,254	8233251	SPB	,231	92,04638
	3,249	711435	PB	,181	7,95372

TỔNG DIỆN TÍCH = 8,9447E+06
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

*LÀN CHẠY # 284 01/01/1901 23:12:25
BẮT ĐẦU



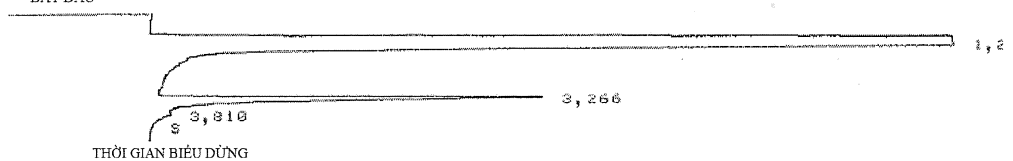
LÀN CHẠY # 284 01/01/1901 23:12:25

%DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	%DIỆN TÍCH
	1,255	13753984	SPB	,239	89,55482
	3,254	1464695	TPV	,188	9,53691
	3,743	139499	TVB	,345	,99838

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,5358E+07
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

$C = 4.61057 \text{ ms/k}$
 $Wp = 92.211 \text{ ms}$

*LÀN CHẠY # 285 01/01/1901 23:17:41
BẮT ĐẦU



LÀN CHẠY # 285 01/01/1901 23:17:41

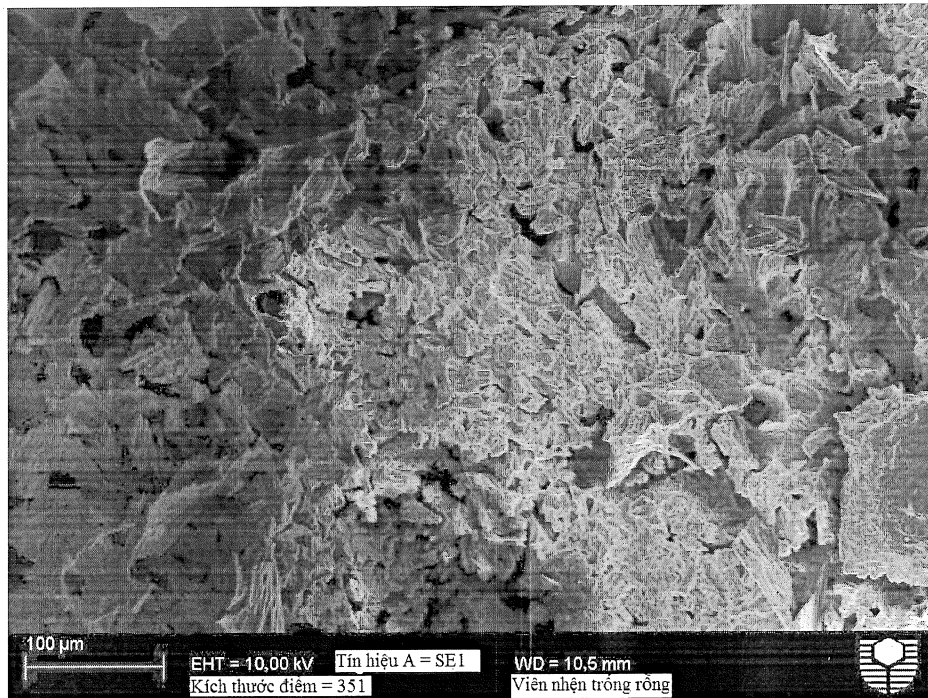
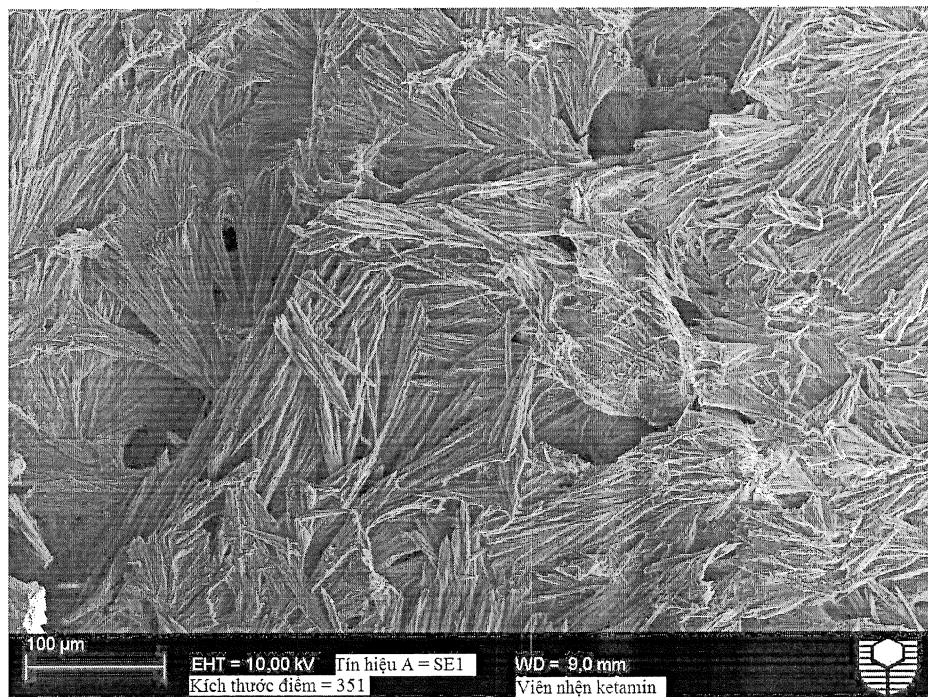
%DIỆN TÍCH	RT	DIỆN TÍCH	LOẠI	CHIỀU RỘNG	%DIỆN TÍCH
	1,266	12920376	SPB	,213	90,62589
	3,266	1337280	TVB	,187	9,37412

TỔNG DIỆN TÍCH = 1,4266E+07
YẾU TỐ MUL = 1,0000E+00

HÌNH 35 J

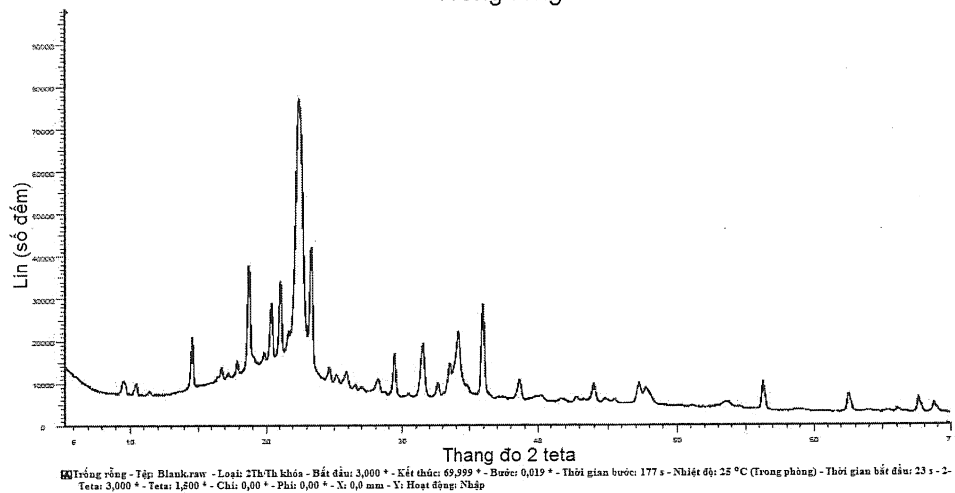
TRANG THAY THẾ (ĐIỀU 26)

53/85

**HÌNH 36****HÌNH 37**

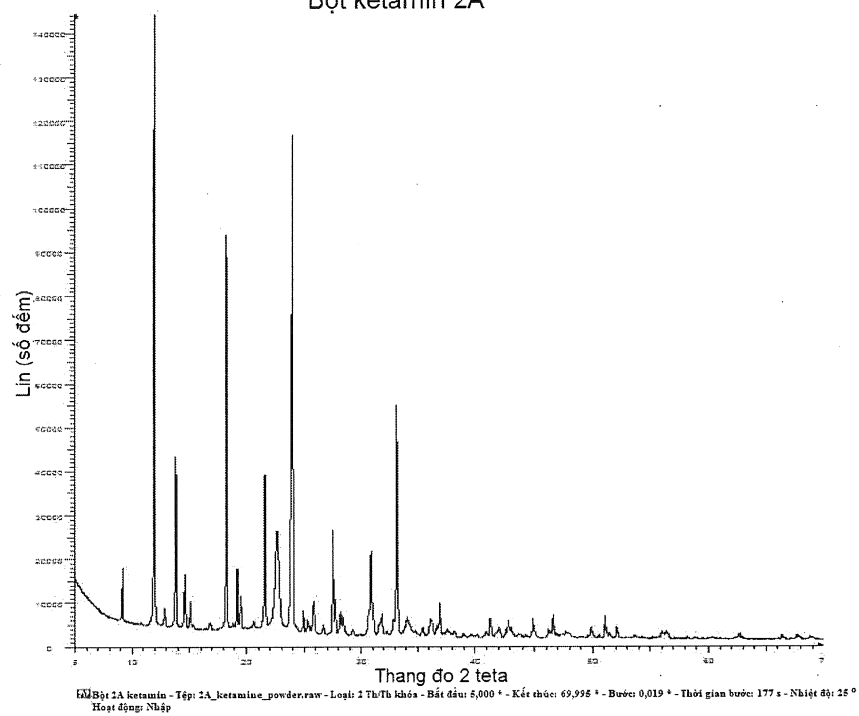
54/85

Trống rỗng



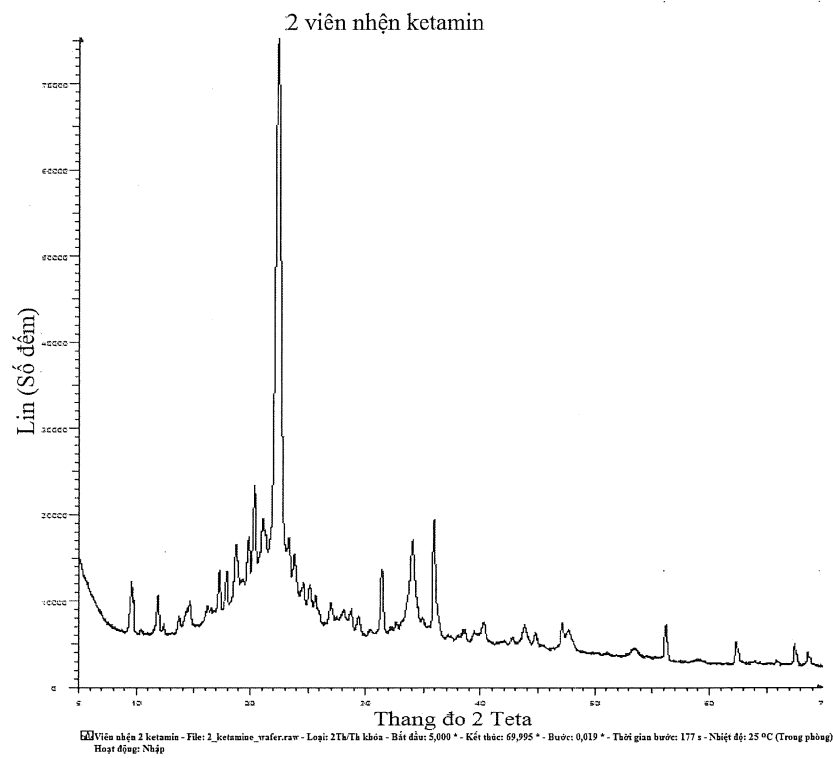
HÌNH 38

Bột ketamin 2A

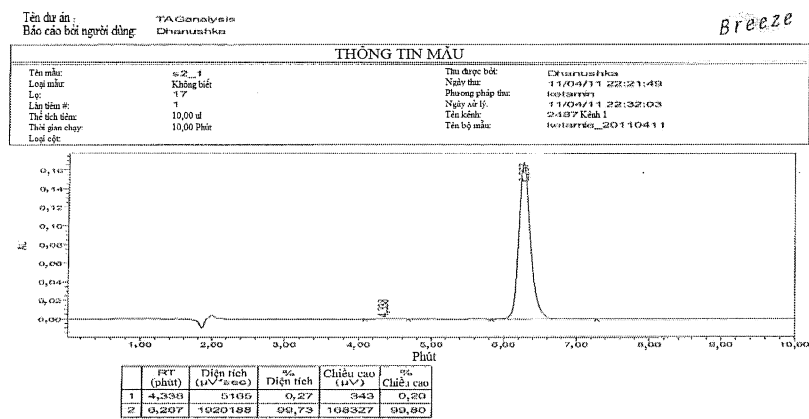


HÌNH 39

55/85

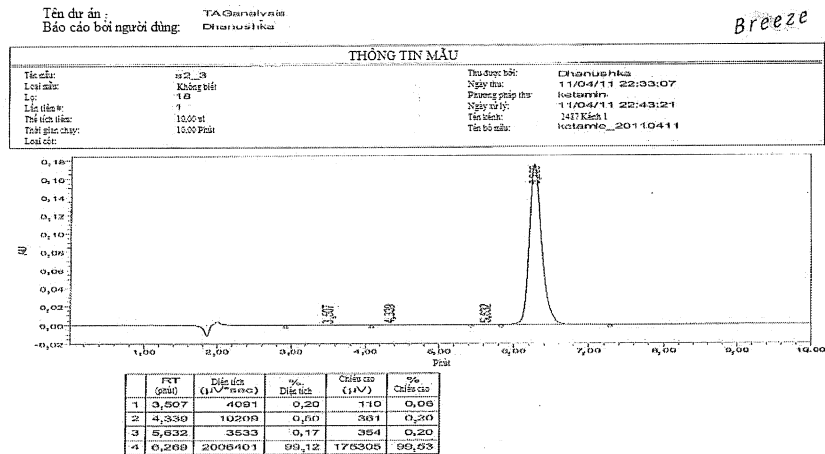


HÌNH 40



HÌNH 41

56/85



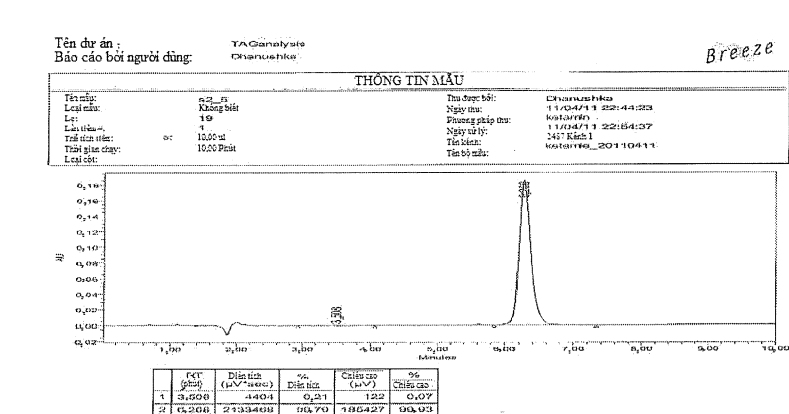
Phương pháp báo cáo: Báo cáo độc lập ASC

In: 22:43:21

11/04/11

Trang: 1 trong số 1

HÌNH 42



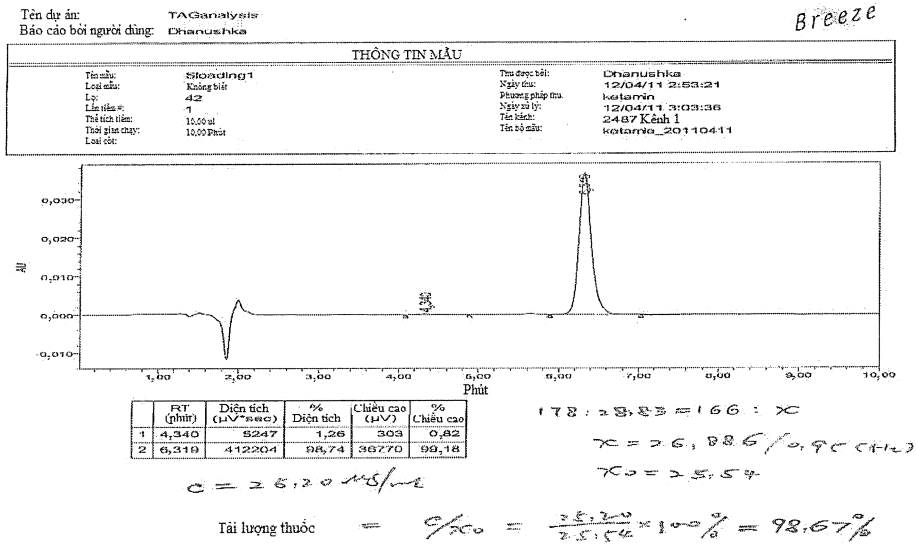
Phương pháp báo cáo: Báo cáo độc lập ASC

In: 22:54:37

11/04/11

Trang: 1 trong số 1

HÌNH 43

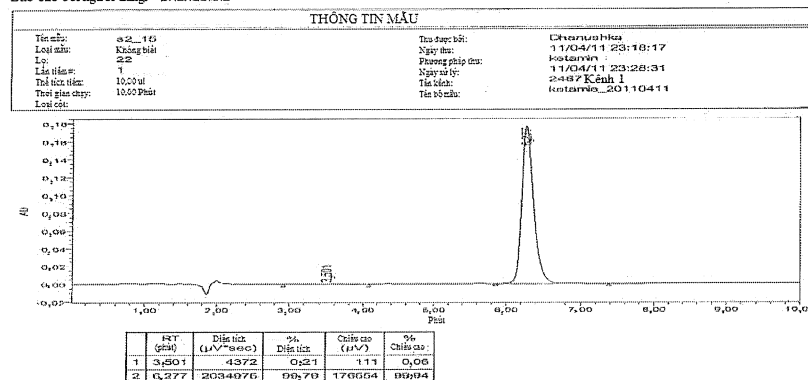


HÌNH 50

58/85

Tên dự án: TAGAnalysis
Báo cáo bởi người dùng: Chanushka

Breeze



Phương pháp báo cáo: Báo cáo độc lập ASC

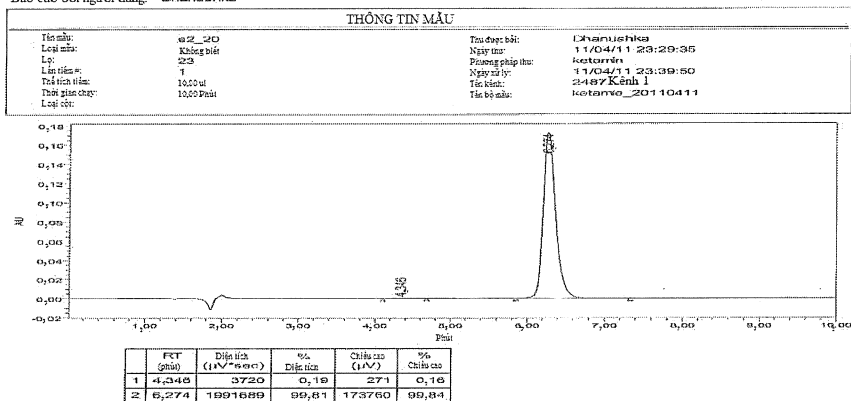
In 23:28:32 11/04/11

Trang: 1 trong số 1

HÌNH 46

Tên dự án: TAGAnalysis
Báo cáo bởi người dùng: Chanushka

Breeze



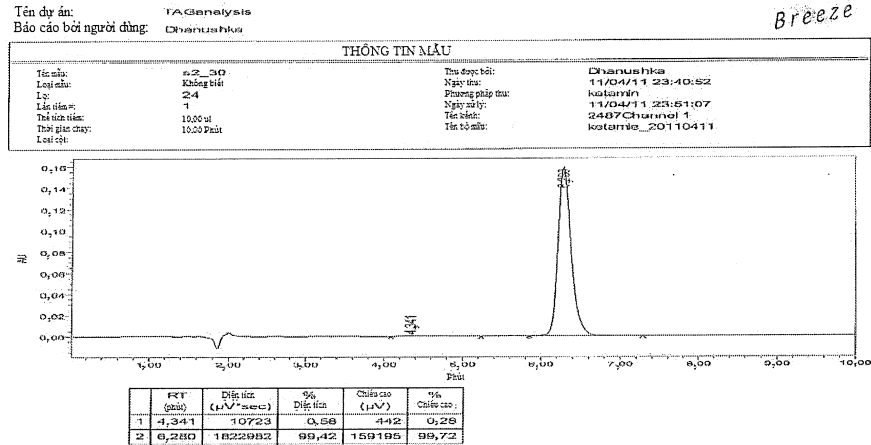
Phương pháp báo cáo: Báo cáo độc lập ASC

In 23:39:50 11/04/11

Trang: 1 trong số 1

HÌNH 47

59/85



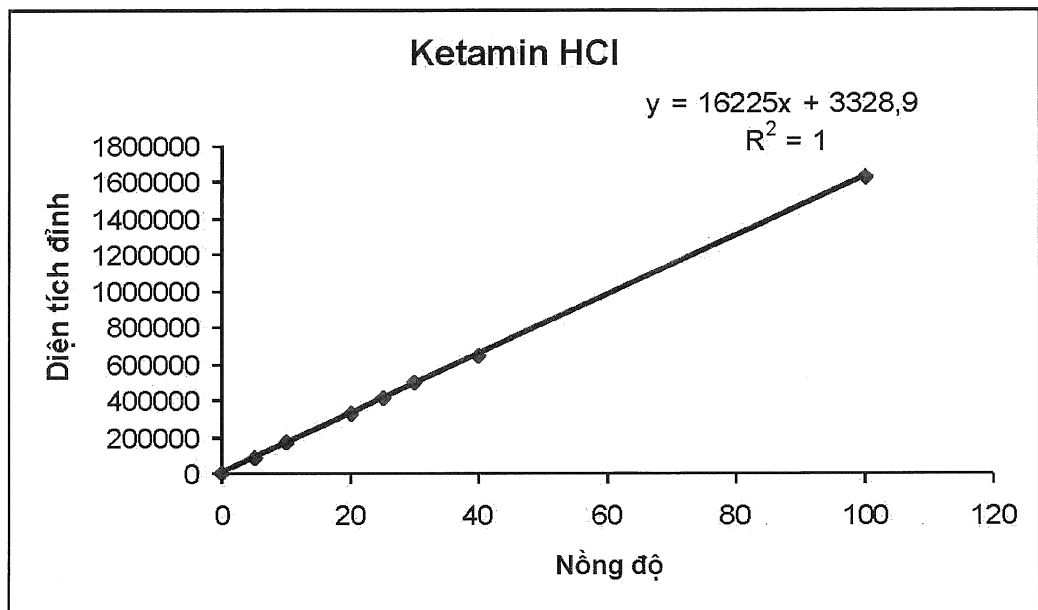
Phương pháp báo cáo: Báo cáo độc lập ASC

In 23:51:07

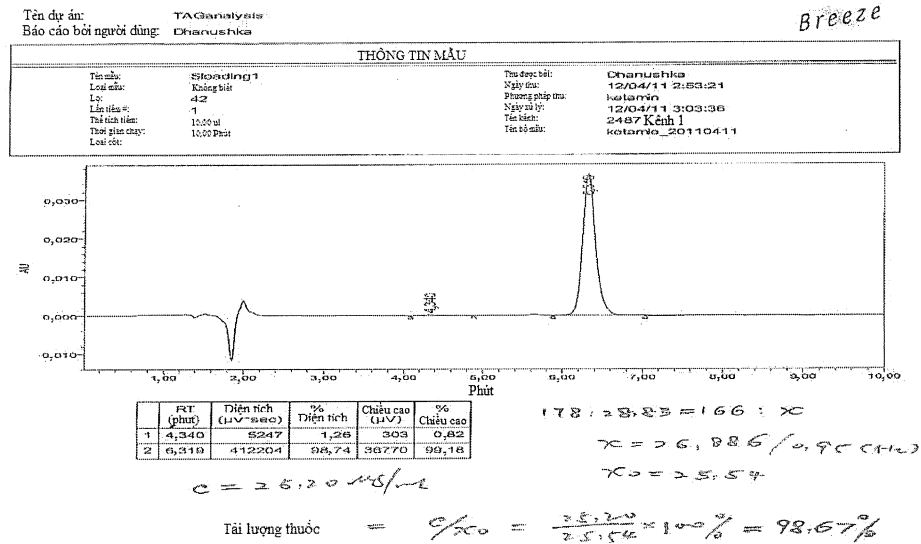
11/04/11

Trang: 1 trong số 1

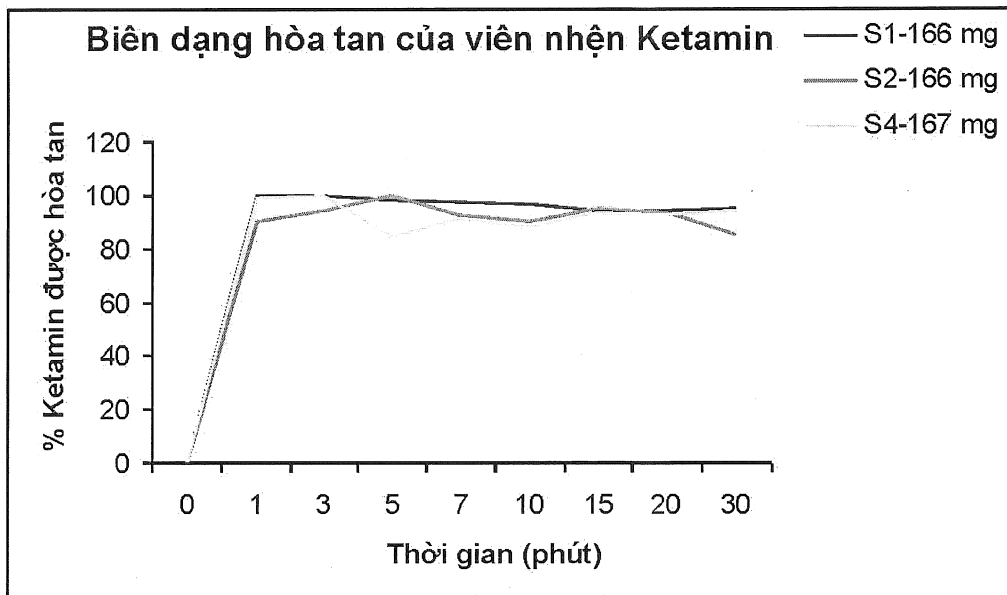
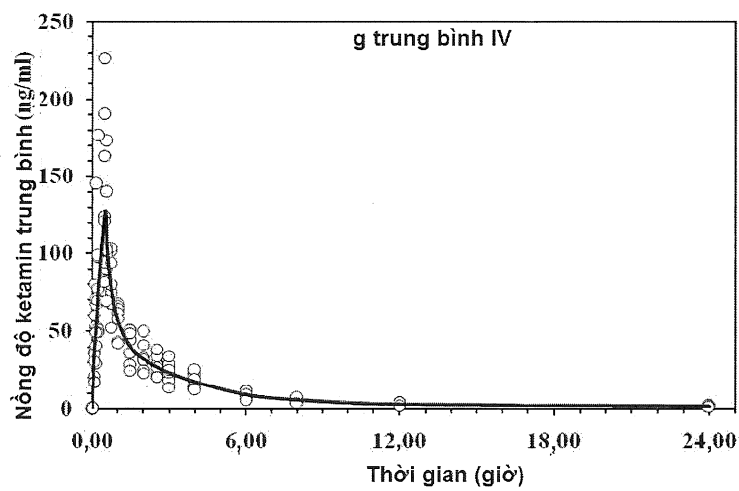
HÌNH 48



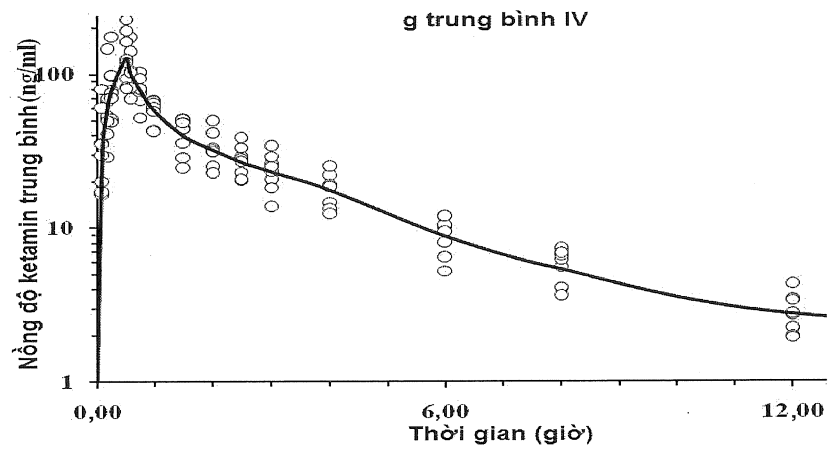
HÌNH 49



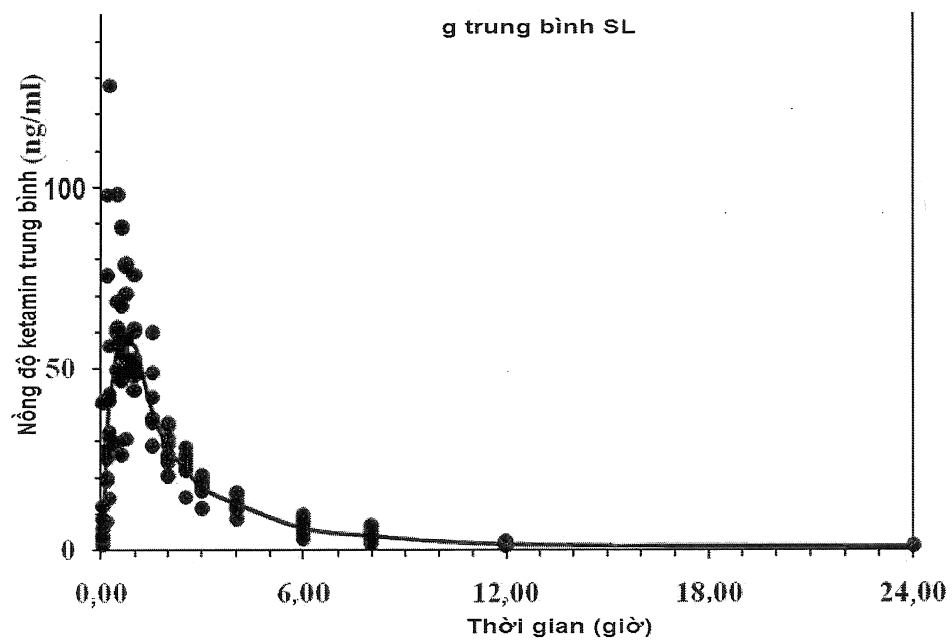
61/85

**HÌNH 51****HÌNH 52**

62/85

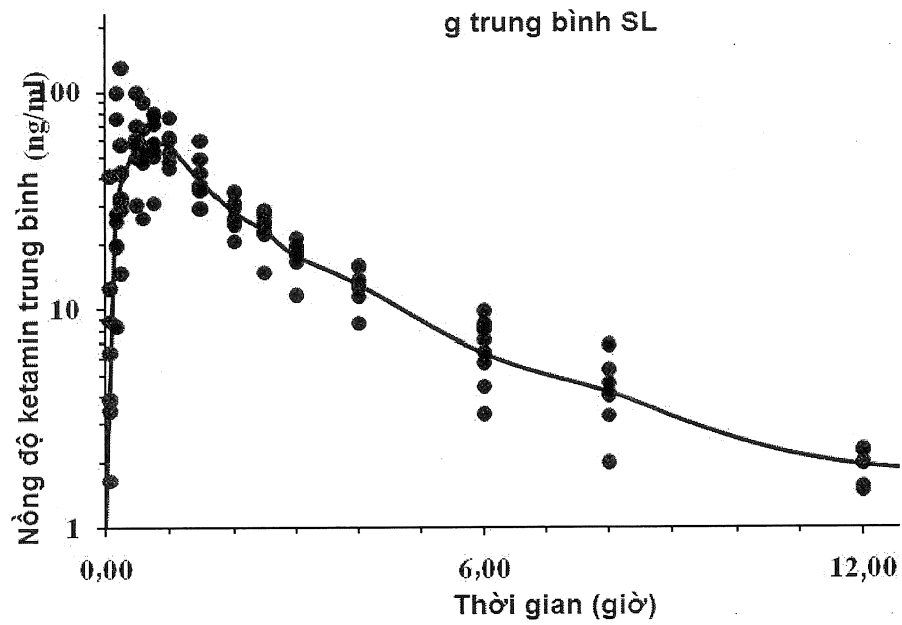


HÌNH 53

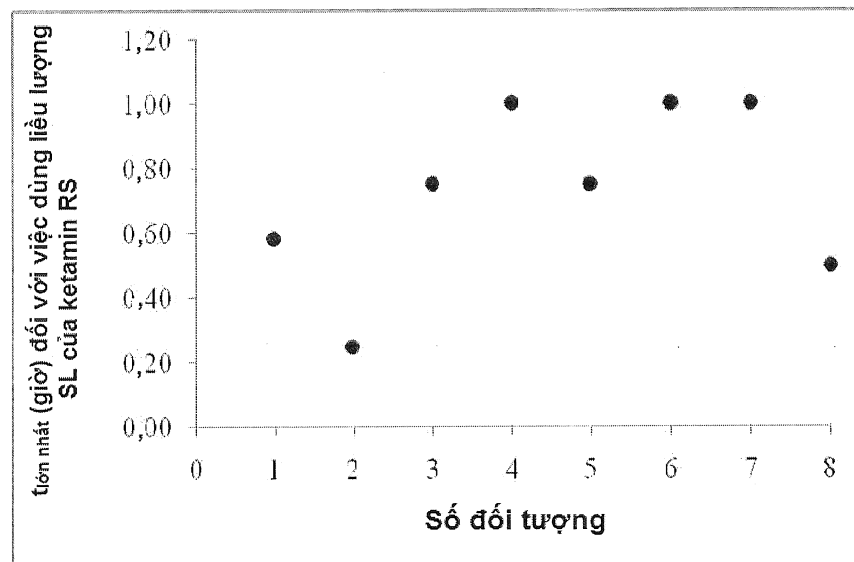


HÌNH 54

63/85

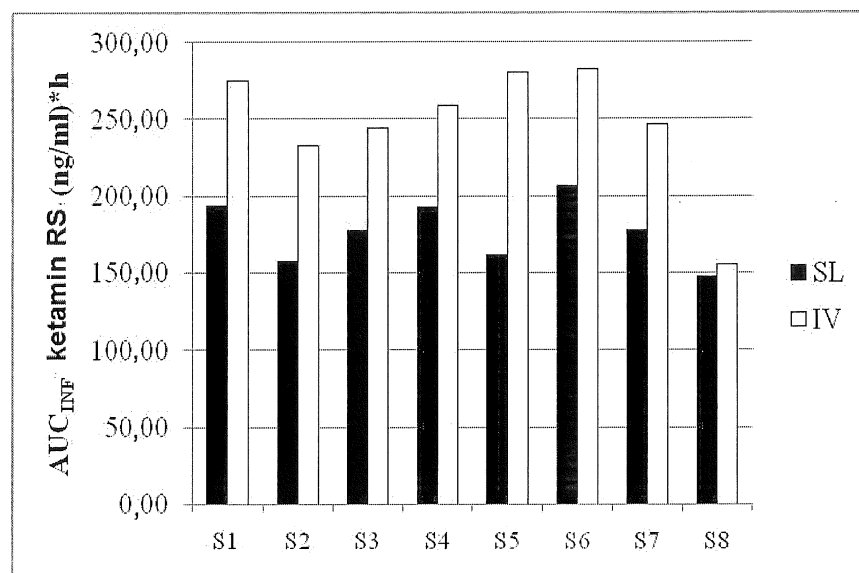
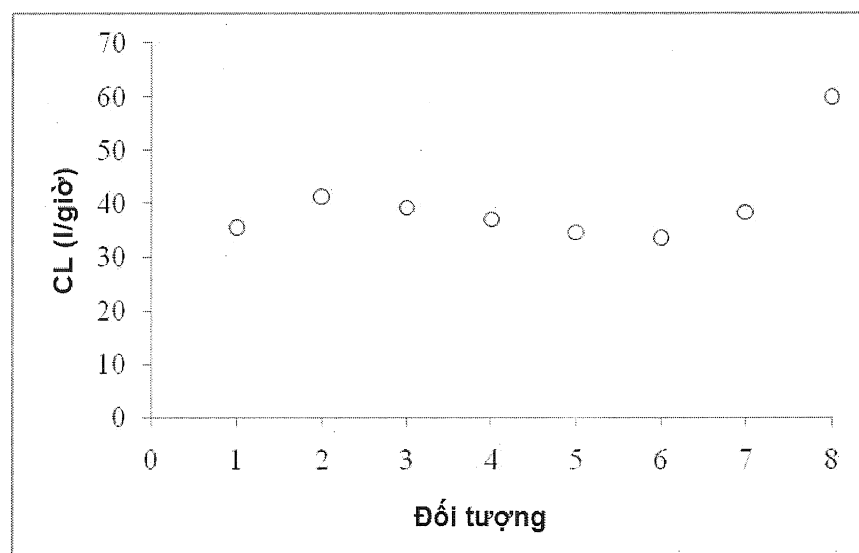


HÌNH 55

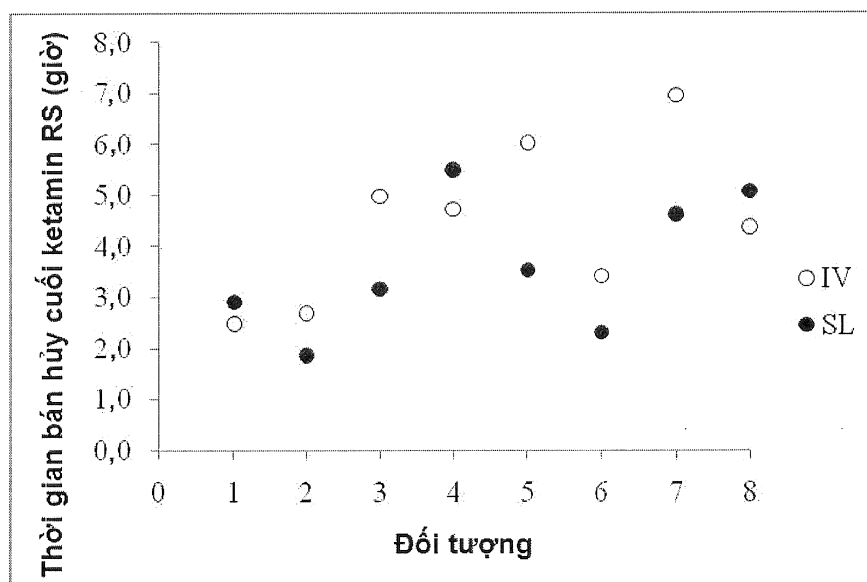


HÌNH 56

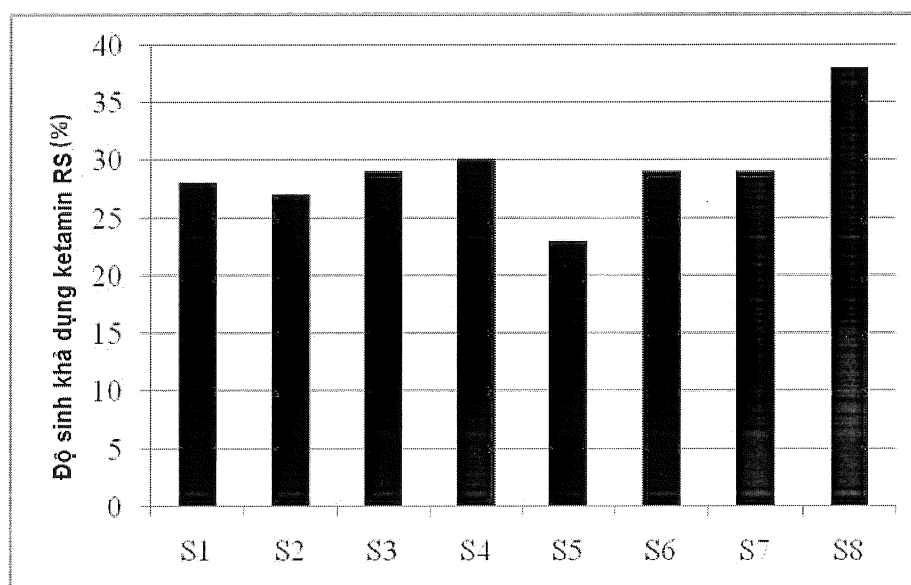
64/85

**HÌNH 57****HÌNH 58**

65/85

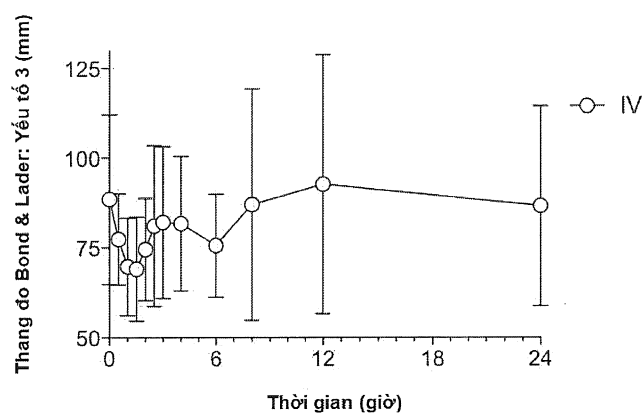
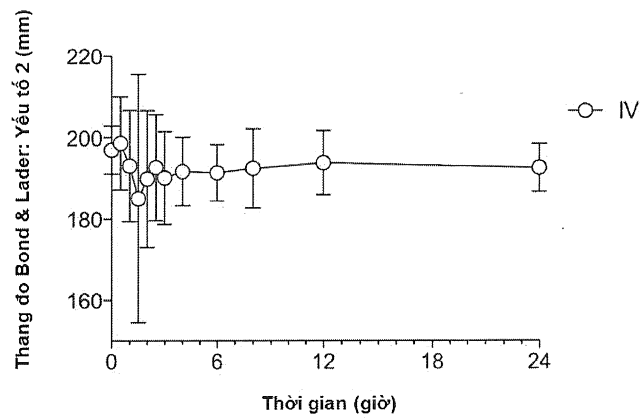
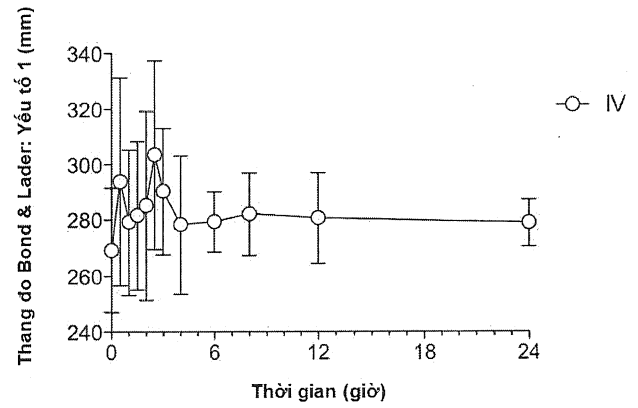


HÌNH 59



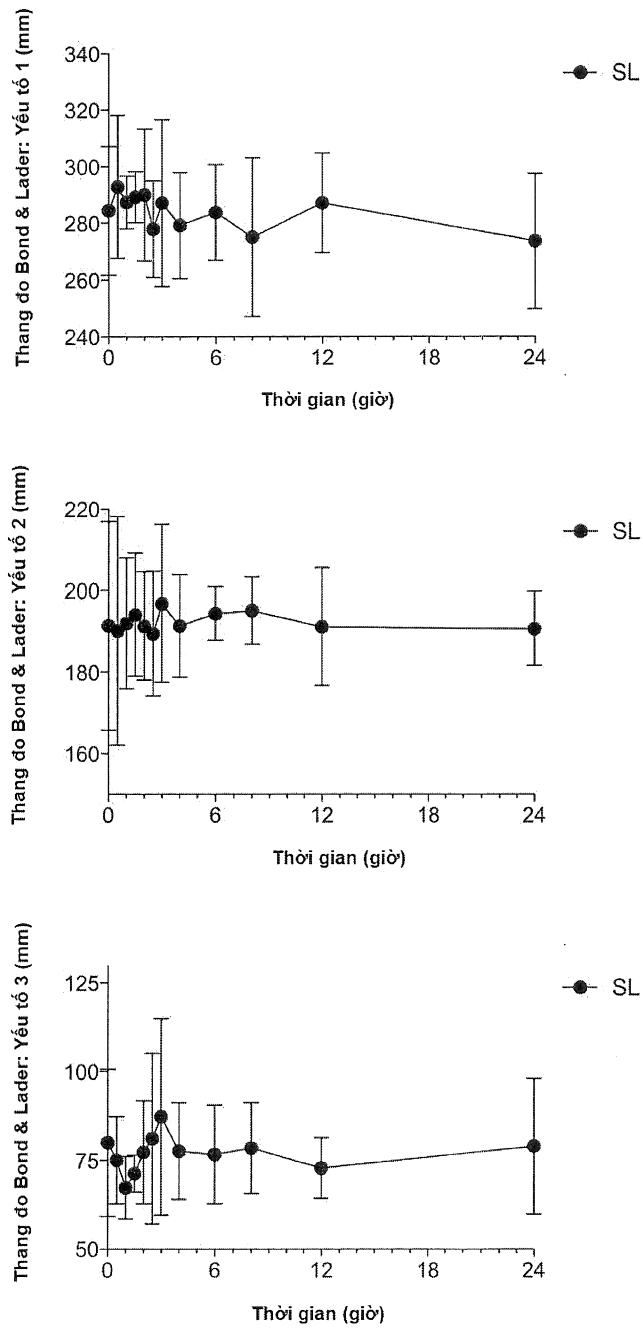
HÌNH 60

66/85



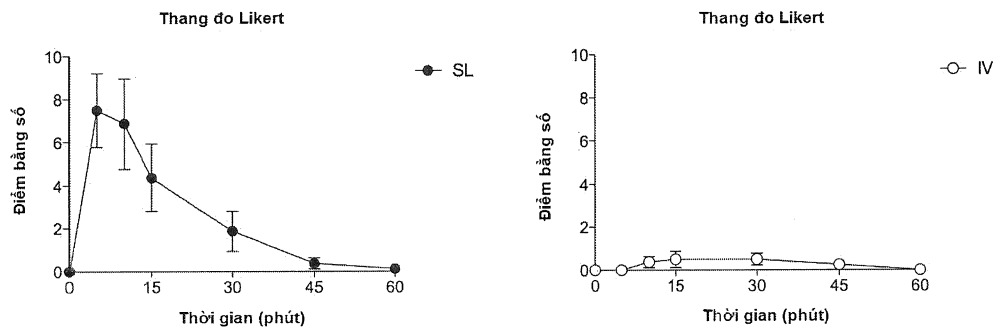
HÌNH 61

67/85



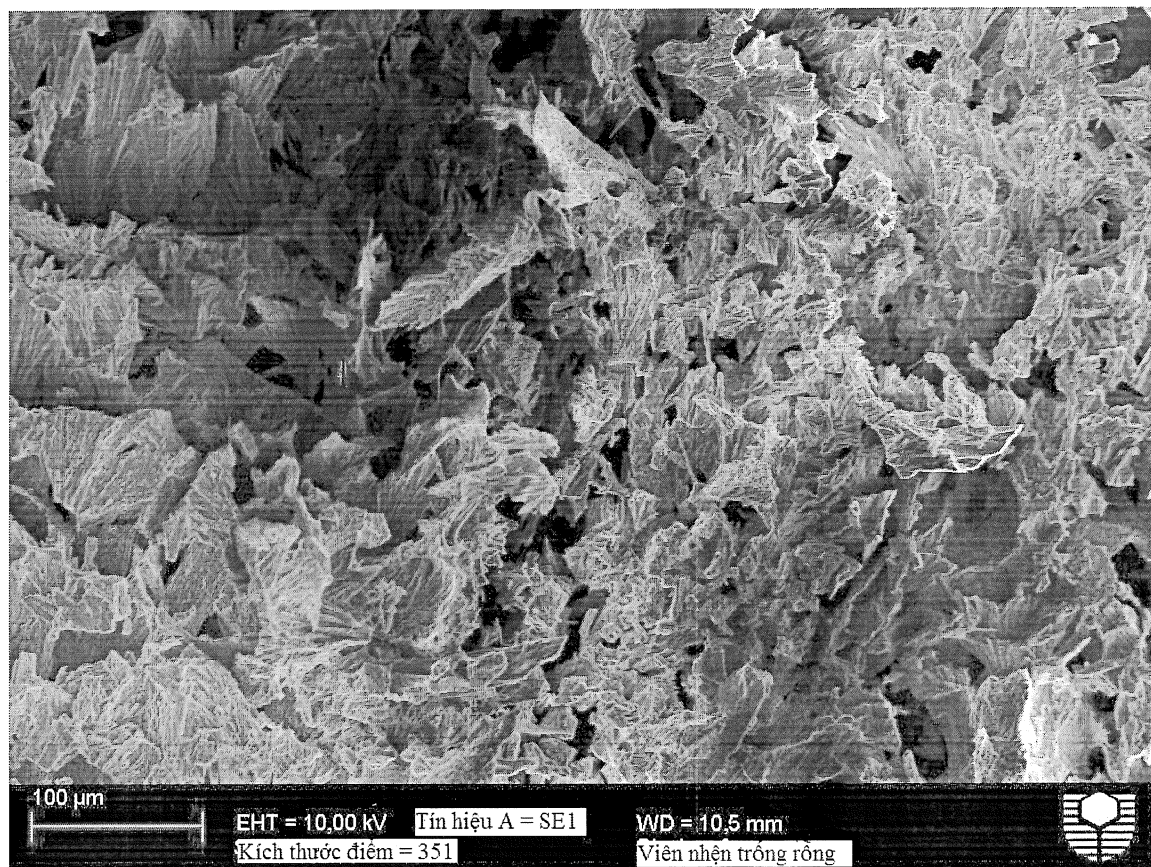
HÌNH 62

68/85

**HÌNH 63**

31542

69/85

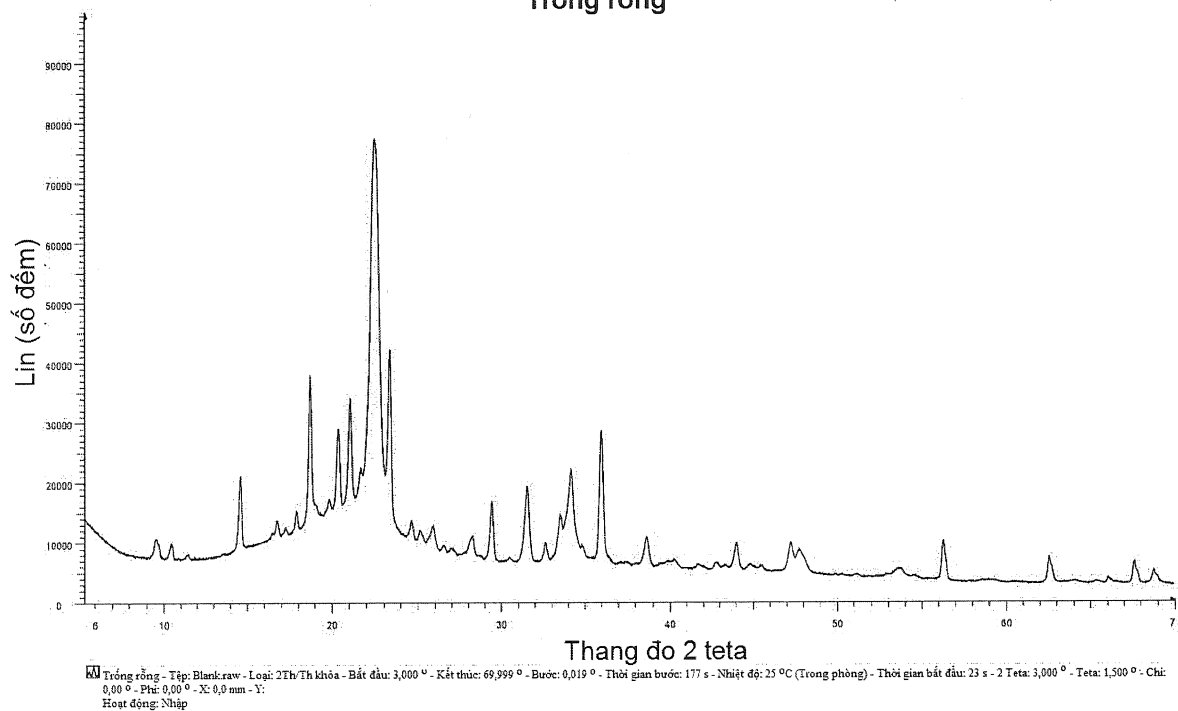


HÌNH 64

31542

70/85

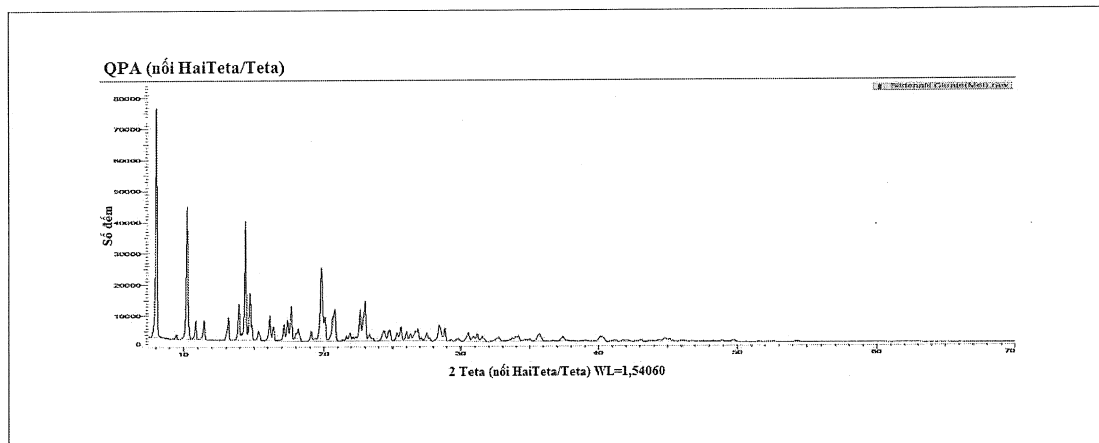
Trống rỗng



HÌNH 65

31542

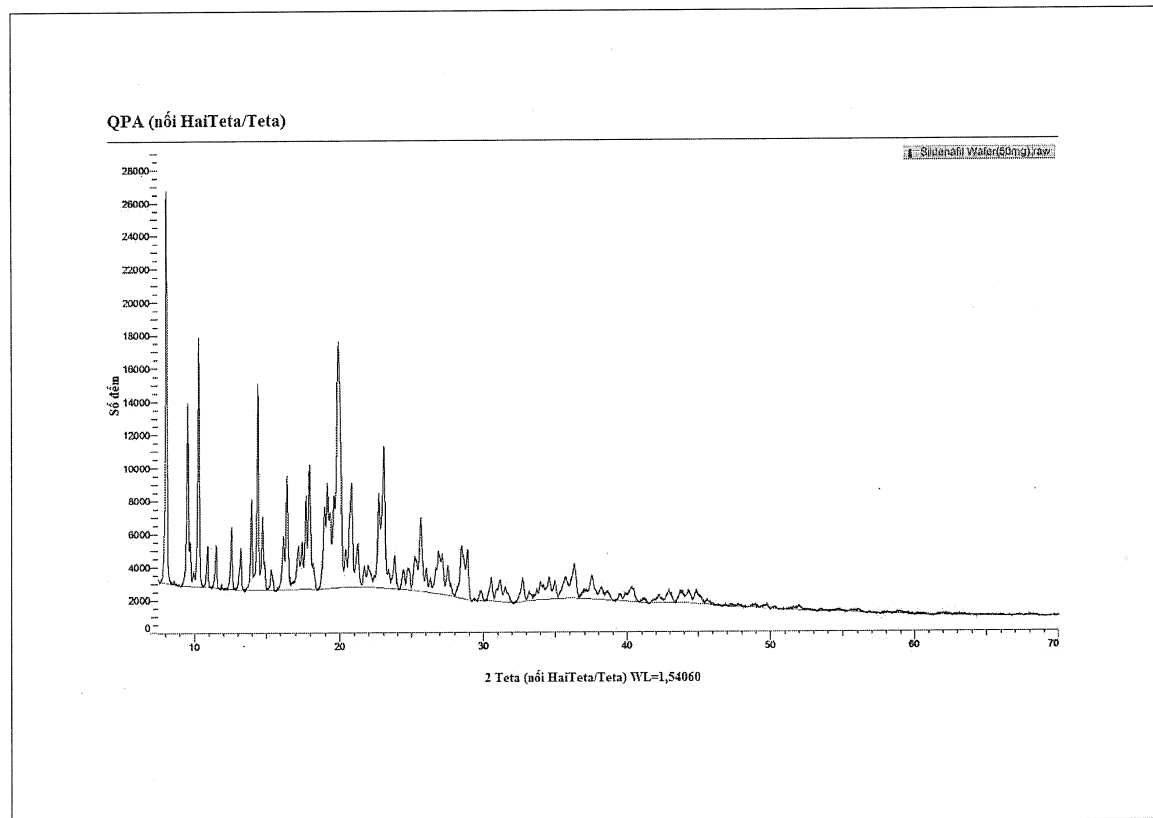
71/85



HÌNH 66

31542

72/85



HÌNH 67

31542

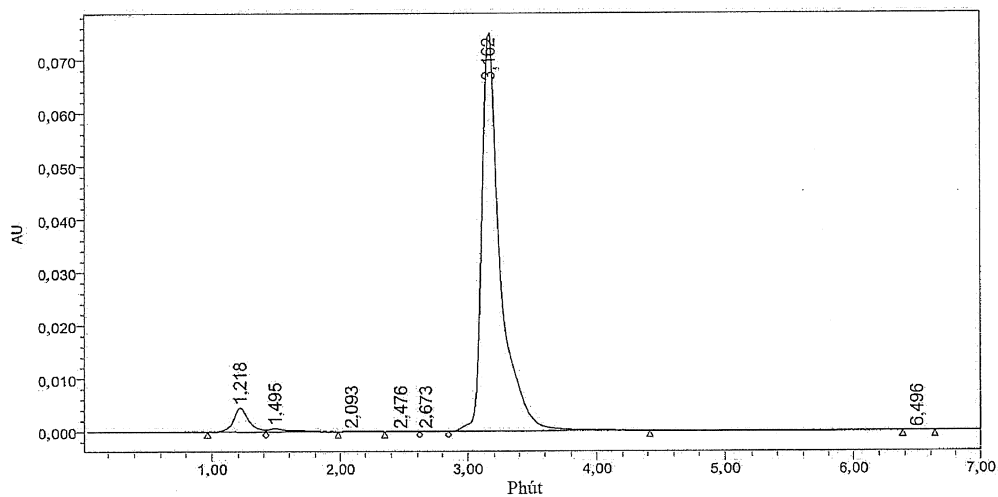
73/85

Tên dự án: TAGanalysis
 Báo cáo bởi người dùng: Dhanushka

Breeze

THÔNG TIN MẪU

Tên mẫu:	50mgCD1	Thu được bởi:	Dhanushka
Loại mẫu:	Không biết	Ngày thu:	26/06/12 15:49:12
Lọ:	21	Phương pháp thu:	SW analysis
Lần tiêm #:	1	Ngày xử lý:	3/08/12 10:35:28
Thể tích tiêm:	20,00 μ l	Tên kênh:	2487 Kênh 1
Thời gian chạy:	7,00 Phút	Tên bộ mẫu:	SWanalysis_26062012
Loại cột:			



	RT (phút)	Diện tích (μ V*sec)	% Diện tích	Chiều cao (μ V)	% Chiều cao
1	1,218	37320	4,75	4555	5,66
2	1,495	6623	0,84	633	0,79
3	2,093	903	0,11	99	0,12
4	2,476	90	0,01	13	0,02
5	2,673	197	0,03	23	0,03
6	3,162	740120	94,22	75092	93,35
7	6,496	232	0,03	25	0,03

HÌNH 68

31542

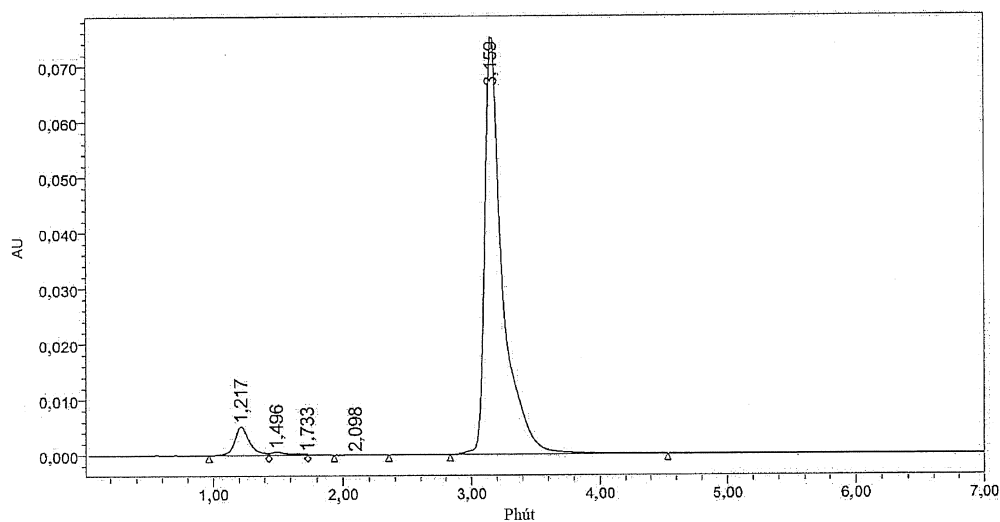
74/85

Tên dự án: TAGanalysis
 Báo cáo bởi người dùng: Dhanushka

Breeze

THÔNG TIN MẪU

Tên mẫu:	50mgCD3	Thu được bởi:	Dhanushka
Loại mẫu:	Không biết	Ngày thu:	26/06/12 16:05:57
Lọ:	23	Phương pháp thu:	SW analysis
Lần tiêm #:	1	Ngày xử lý:	3/08/12 10:35:16
Thể tích tiêm:	20,00 μ l	Tên kênh:	2487 Kênh 1
Thời gian chạy:	7,00 Phút	Tên bộ mẫu:	SWanalysis_26062012
Loại cột:			



	RT (phút)	Diện tích (μ V*sec)	% Diện tích	Chiều cao (μ V)	% Chiều cao
1	1,217	42215	5,41	5261	6,41
2	1,496	6043	0,77	613	0,75
3	1,733	347	0,04	132	0,16
4	2,098	979	0,13	102	0,12
5	3,159	731161	93,65	75931	92,55

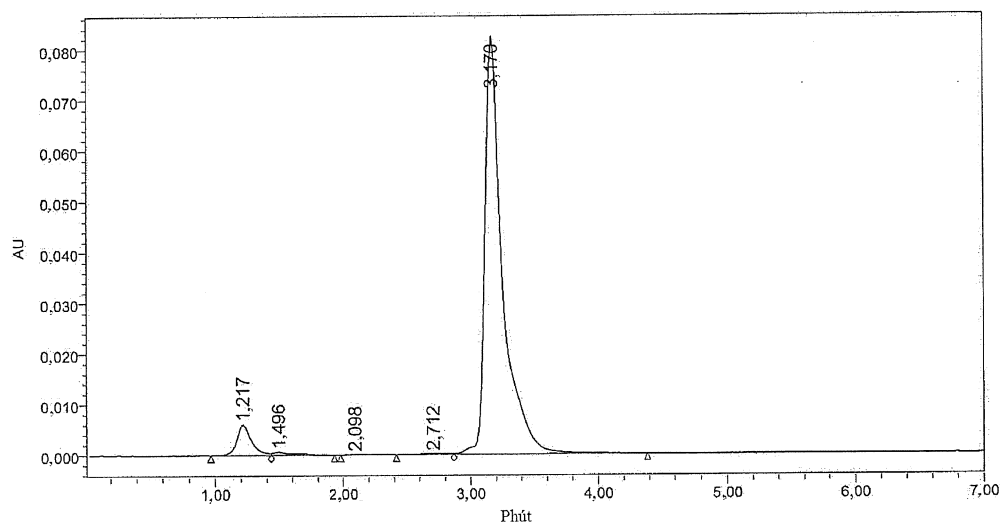
HÌNH 69

Tên dự án: TAGanalysis
Báo cáo bởi người dùng: Dhanushka

Breeze

THÔNG TIN MẪU

Tên mẫu:	50mgCD5	Thu được bởi:	Dhanushka
Loại mẫu:	Không biết	Ngày thu:	26/06/12 16:22:41
Lọ:	25	Phương pháp thu:	SW analysis
Lần tiêm #:	1	Ngày xử lý:	3/08/12 10:35:05
Thể tích tiêm:	20,00 μ l	Tên kênh:	2487 Kênh 1
Thời gian chạy:	7,00 Phút	Tên bộ mẫu:	SWanalysis_26062012
Loại cột:			



	RT (phút)	Diện tích (μ V*sec)	% Diện tích	Chiều cao (μ V)	% Chiều cao
1	1,217	47295	5,57	6053	6,78
2	1,496	6711	0,79	632	0,71
3	2,098	1093	0,13	116	0,13
4	2,712	3250	0,38	192	0,22
5	3,170	790881	93,13	82241	92,16

31542

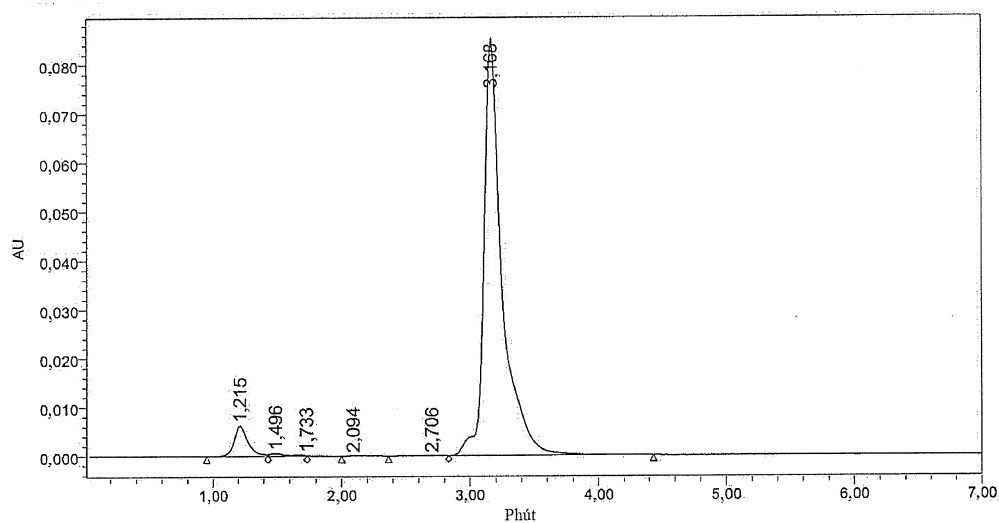
76/85

Tên dự án: TAGanalysis
 Báo cáo bởi người dùng: Dhanushka

Breeze

THÔNG TIN MẪU

Tên mẫu:	50mgCD7	Thu được bởi:	Dhanushka
Loại mẫu:	Không biết	Ngày thu:	26/06/12 16:39:30
Lọ:	27	Phương pháp thu:	SW analysis
Lần tiêm #:	1	Ngày xử lý:	3/08/12 10:34:51
Thể tích tiêm:	20,00 μ l	Tên kênh:	2487 Kênh 1
Thời gian chạy:	7,00 Phút	Tên bộ mẫu:	SWanalysis_26062012
Loại cột:			



	RT (phút)	Diện tích (μ V*sec)	% Diện tích	Chiều cao (μ V)	% Chiều cao
1	1,215	48196	5,40	6242	6,76
2	1,496	6319	0,71	630	0,38
3	1,733	396	0,04	149	0,16
4	2,094	1124	0,13	122	0,13
5	2,706	855	0,10	60	0,07
6	3,168	834943	93,62	85084	92,20

HÌNH 71

31542

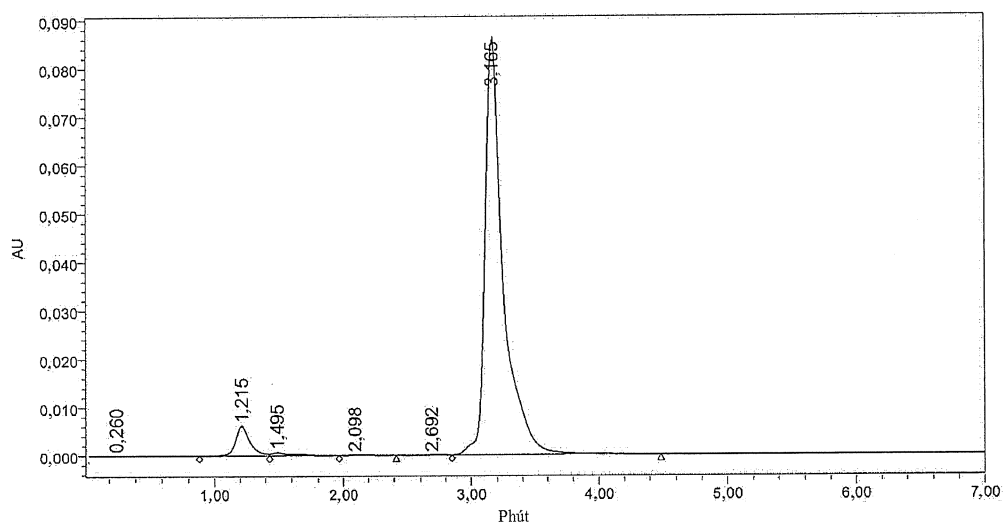
77/85

Tên dự án: TAganalysis
 Báo cáo bởi người dùng: Dhanushka

Breeze

THÔNG TIN MẪU

Tên mẫu:	50mgCD10	Thu được bởi:	Dhanushka
Loại mẫu:	Không biết	Ngày thu:	26/06/12 16:56:16
Lọ:	29	Phương pháp thu:	SW analysis
Lần tiêm #:	1	Ngày xử lý:	3/08/12 10:34:32
Thể tích tiêm:	20,00 μ l	Tên kênh:	2487 Kênh 1
Thời gian chạy:	7,00 Phút	Tên bộ mẫu:	SWanalysis_26062012
Loại cột:			



	RT (phút)	Diện tích (μ V*sec)	% Diện tích	Chiều cao (μ V)	% Chiều cao
1	0,260	910	0,10	24	0,03
2	1,215	48321	5,38	6177	6,63
3	1,495	7046	0,78	642	0,69
4	2,098	1171	0,13	121	0,13
5	2,692	666	0,07	47	0,05
6	3,165	840606	93,53	86095	92,47

HÌNH 72

31542

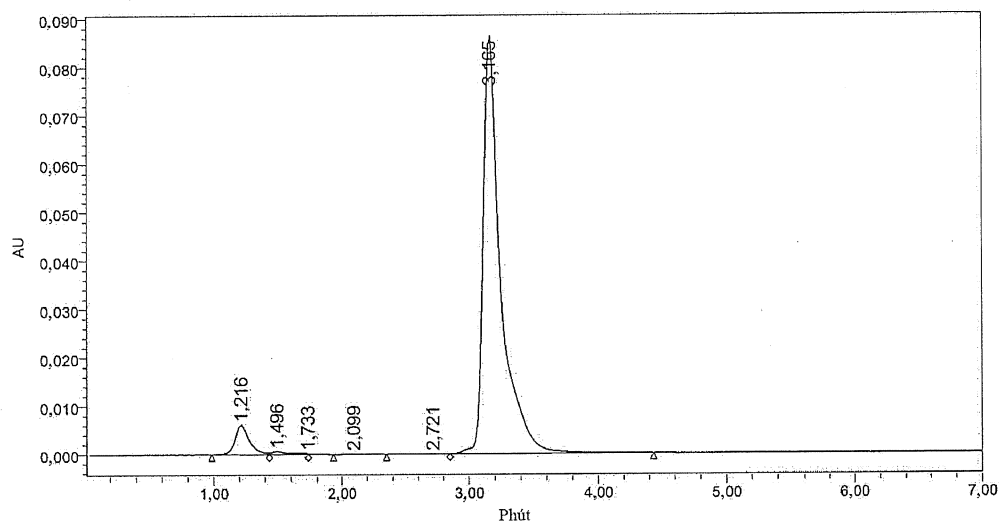
78/85

Tên dự án: TAGanalysis
 Báo cáo bởi người dùng: Dhanushka

Breeze

THÔNG TIN MẪU

Tên mẫu:	50mgCD15	Thu được bởi:	Dhanushka
Loại mẫu:	Không biết	Ngày thu:	26/06/12 17:13:02
Lọ:	31	Phương pháp thu:	SW analysis
Lần tiêm #:	1	Ngày xử lý:	3/08/12 10:34:19
Thể tích tiêm:	20,00 μ l	Tên kênh:	2487 Kênh 1
Thời gian chạy:	7,00 Phút	Tên bộ mẫu:	SWanalysis_26062012
Loại cột:			



	RT (phút)	Diện tích (μ V*sec)	% Diện tích	Chiều cao (μ V)	% Chiều cao
1	1,216	47035	5,41	6117	6,57
2	1,496	6355	0,73	628	0,67
3	1,733	436	0,05	166	0,18
4	2,099	1220	0,14	129	0,14
5	2,721	482	0,06	33	0,04
6	3,165	813774	93,61	86007	92,40

HÌNH 73

31542

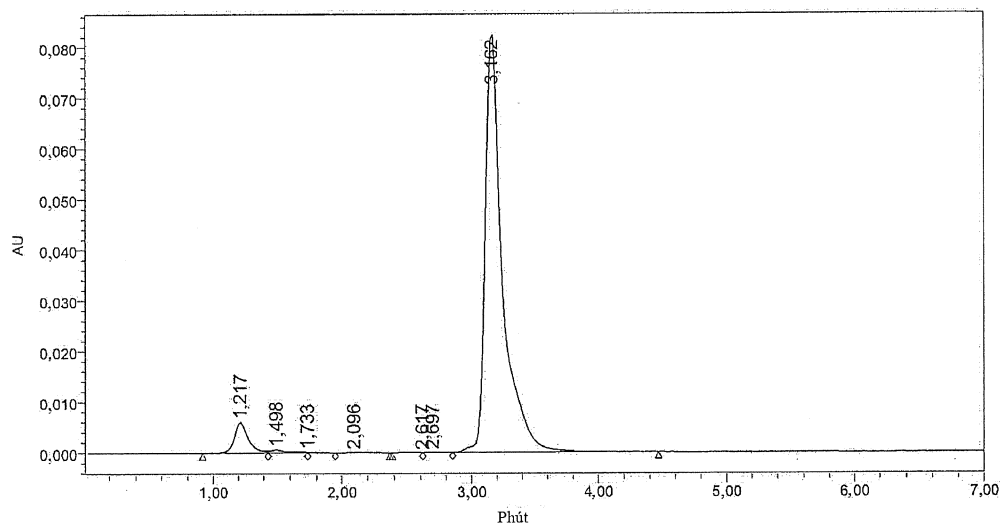
79/85

Tên dự án: TAGanalysis
 Báo cáo bởi người dùng: Dhanushka

Breeze

THÔNG TIN MẪU

Tên mẫu:	50mgCD20	Thu được bởi:	Dhanushka
Loại mẫu:	Không biết	Ngày thu:	26/06/12 17:29:50
Lọ:	33	Phương pháp thu:	SW analysis
Lần tiêm #:	1	Ngày xử lý:	3/08/12 10:34:04
Thể tích tiêm:	20,00 μ l	Tên kênh:	2487 Kênh 1
Thời gian chạy:	7,00 Phút	Tên bộ mẫu:	SWanalysis_26062012
Loại cột:			



	RT (phút)	Diện tích (μ V*sec)	% Diện tích	Chiều cao (μ V)	% Chiều cao
1	1,217	46129	5,44	5999	6,71
2	1,498	6294	0,74	614	0,69
3	1,733	414	0,05	153	0,17
4	2,096	1124	0,13	126	0,14
5	2,617	191	0,02	21	0,02
6	2,697	423	0,05	35	0,04
7	3,162	792894	93,56	82483	92,23

HÌNH 74

31542

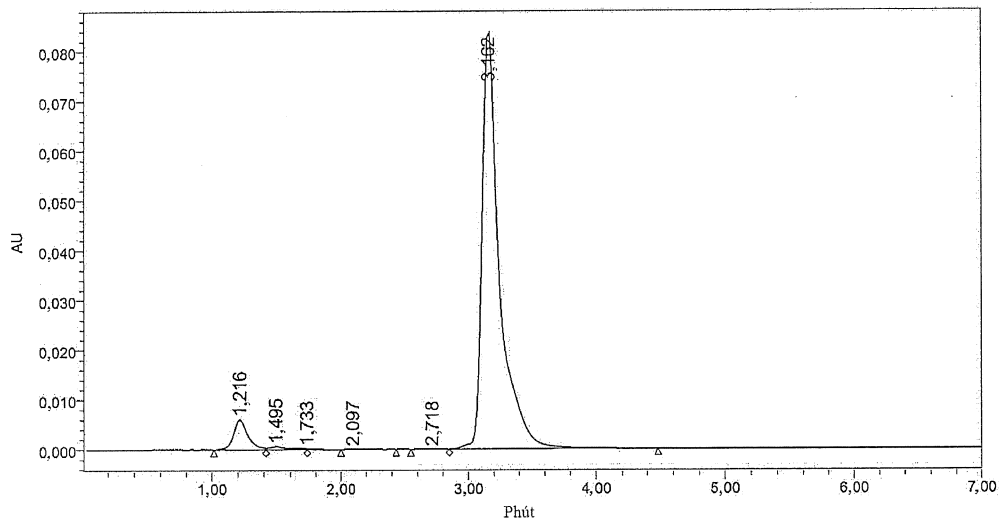
80/85

Tên dự án: TAGanalysis
 Báo cáo bởi người dùng: Dhanushka

Breeze

THÔNG TIN MẪU

Tên mẫu:	50mgCD30	Thu được bởi:	Dhanushka
Loại mẫu:	Không biết	Ngày thu:	26/06/12 17:46:35
Lọ:	35	Phương pháp thu:	SW analysis
Lần tiêm #:	1	Ngày xử lý:	3/08/12 10:33:43
Thể tích tiêm:	20,00 ul	Tên kênh:	2487 Kênh 1
Thời gian chạy:	7,00 Phút	Tên bộ mẫu:	SWanalysis_26062012
Loại cột:			



	RT (phút)	Diện tích ($\mu V \cdot sec$)	% Diện tích	Chiều cao (μV)	% Chiều cao
1	1,216	46069	5,41	6083	6,69
2	1,495	6614	0,78	627	0,69
3	1,733	392	0,05	166	0,18
4	2,097	1111	0,13	118	0,13
5	2,718	359	0,04	34	0,04
6	3,162	796672	93,59	83865	92,27

HÌNH 75

31542

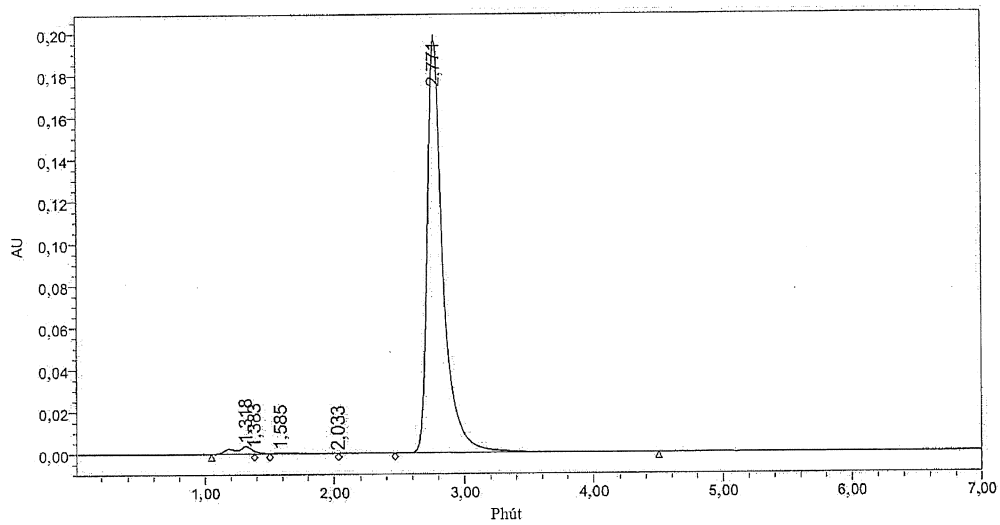
81/85

Tên dự án: TAGanalysis
 Báo cáo bởi người dùng: Dhanushka

Breeze

THÔNG TIN MẪU

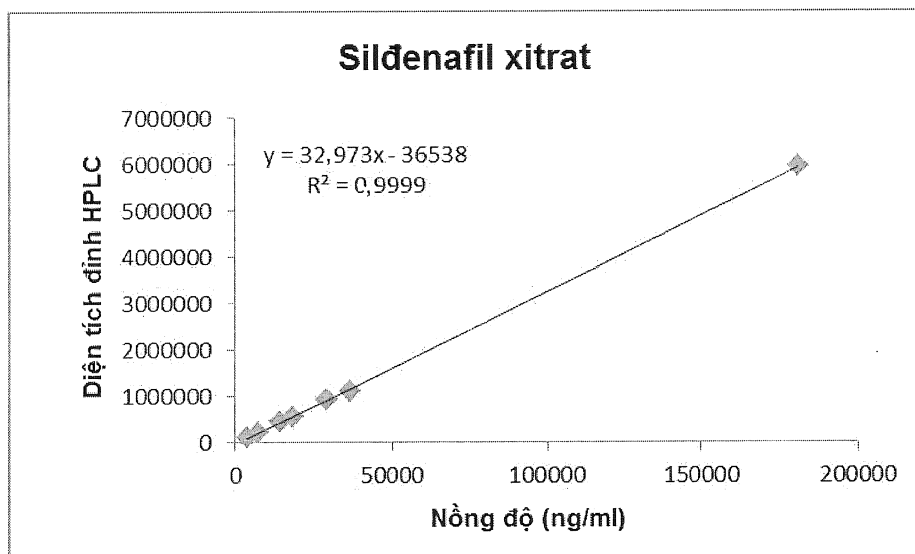
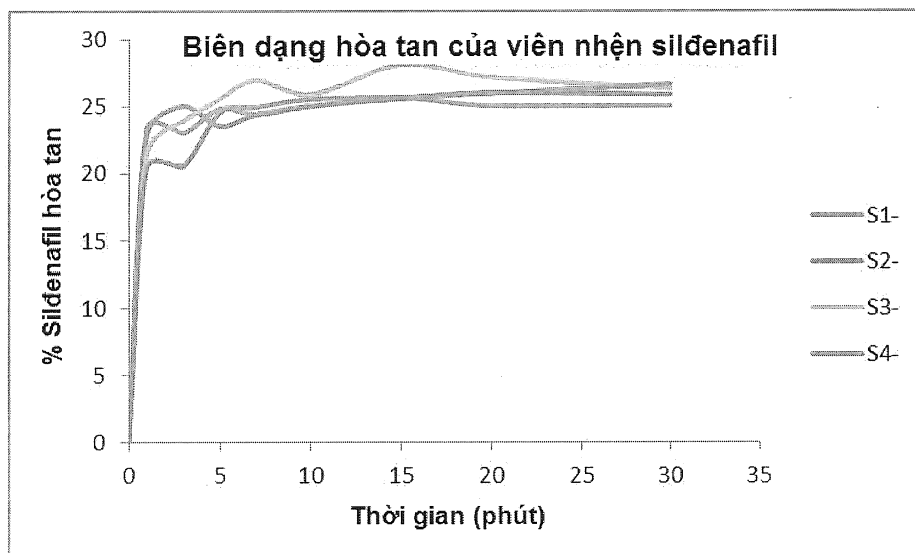
Tên mẫu:	dl50b	Thu được bởi:	Dhanushka
Loại mẫu:	Không biết	Ngày thu:	25/06/12 21:50:52
Lọ:	14	Phương pháp thu:	SW analysis
Lần tiêm #:	1	Ngày xử lý:	3/08/12 10:24:59
Thể tích tiêm:	20,00 μ l	Tên kênh:	2487 Kênh 1
Thời gian chạy:	7,00 Phút	Tên bộ mẫu:	SWstd_25062012
Loại cột:			



	RT (phút)	Diện tích (μ V*sec)	% Diện tích	Chiều cao (μ V)	% Chiều cao
1	1,318	35058	2,05	3662	1,79
2	1,383	4180	0,24	1421	0,70
3	1,585	7766	0,45	513	0,25
4	2,033	824	0,05	62	0,03
5	2,771	1665309	97,21	198633	97,23

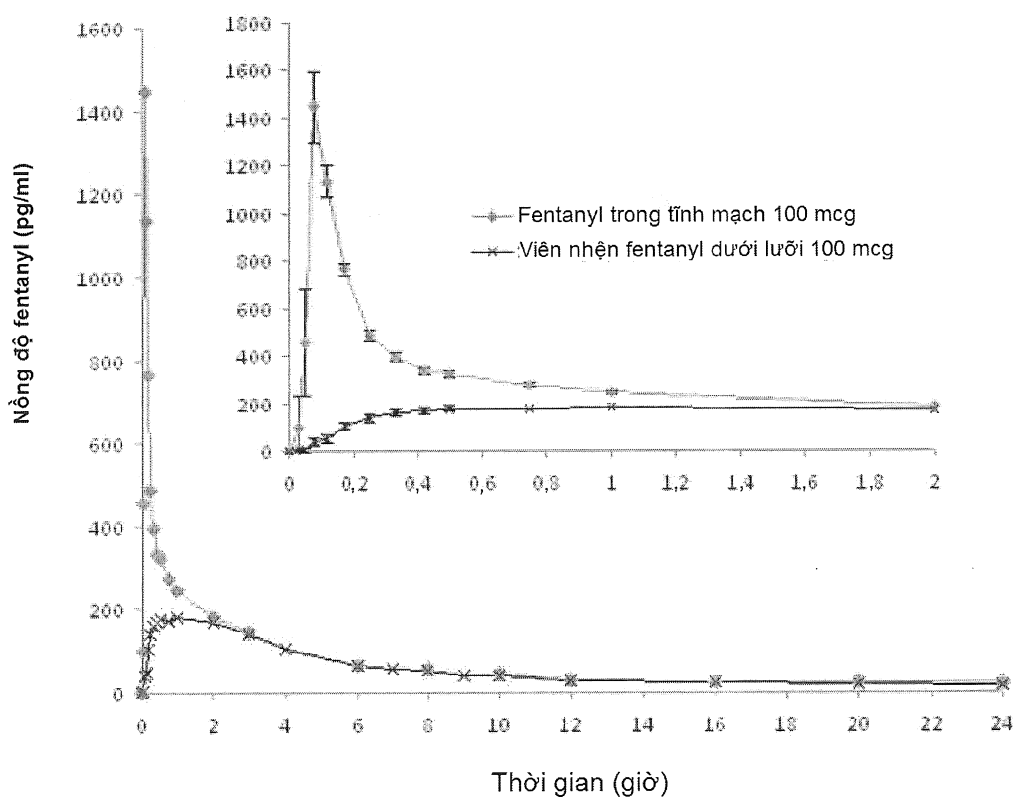
51.61 μ g/mL
 50 103.2%

HÌNH 76

**HÌNH 77****HÌNH 78**

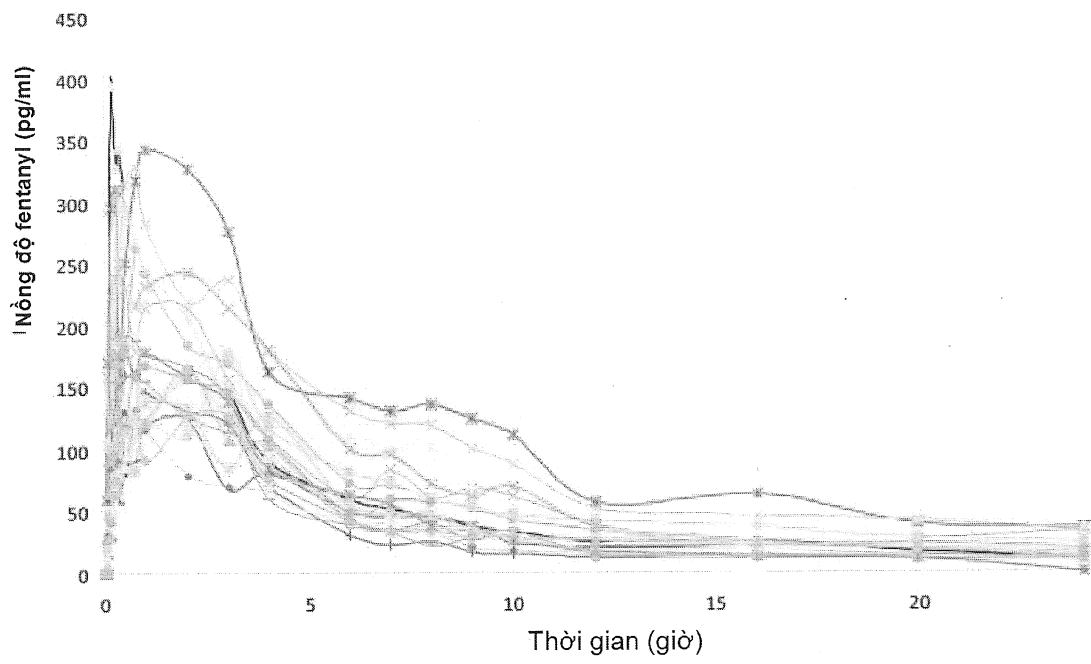
ĐẶC ĐIỂM NHÂN KHẨU HỌC CỦA TÌNH NGUYỄN VIÊN NGHIÊN CỨU

Số lượng	24
Tuổi trung bình (khoảng)	23,2 (19-32)
Giới tính	14 nữ, 10 nam
Khối lượng trung bình theo kg (khoảng)	67,1 (51,4-100,7)
Liều lượng nghiên cứu của fentanyl (μg)	100

HÌNH 79**HÌNH 80**

31542

84/85



HÌNH 81

GIÁ TRỊ TRUNG BÌNH (±1 SD) CỦA THAM SỐ ĐỘNG HỌC HUYẾT TƯƠNG FENTANYL^a

Xử lý	T _{lớn nhất} (giờ)	C _{lớn nhất} (pg/ml)	AUC ₀₋₁₂ (giờ*pg/ml)	AUC _{0-t} (giờ*pg/ml)	AUC _{0-∞} (giờ*pg/ml)
Fentanyl dùng qua đường tĩnh mạch ^b (100 µg) (n=22)	0,12 (±0,05)	1451,0 (±970,1)	1404,8 (±285,5)	1703,7 (±375,9)	1952,9 (±378,8)
Viên nhện fentanyl dưới lưỡi (100 µg) (n=22)	0,91 (±0,73)	219,3 (±70,5)	1046,1 (±388,4)	1299,8 (±517,1)	1739,9 (±815,2)

AUC= diện tích dưới đường cong.

^a Hai tình nguyện viên bị loại. Họ không hoàn thành việc dùng qua đường tĩnh mạch.

^b Được dùng dưới dạng truyền trong thời gian 5 phút.

HÌNH 82

DỮ LIỆU ĐỘNG HỌC TÀI LIỆU SO SÁNH (TRUNG BÌNH ±1 SD) ĐỐI VỚI THUỐC DẠNG LIỀU FENTANYL MÁ VÀ DƯỚI LƯỠI (SL)^a

Dữ liệu	Màng hòa tan qua má ⁸	Viên nén qua má ⁹	Viên nén SL ³²	Viên nhện SL (nghiên cứu này)
Liều lượng (µg)	800	400	100	100
Thời gian nghiên cứu (giờ)	48	72	10	24
AUC _{0-∞} , giờ/ng/ml	13,03 ± 3,45	6,48 ± 2,98	1,24 ± 0,52	1,74 ± 0,82
t _{1/2} , giờ	19,03 ± 8,31	11,6 ± 7,8	6,1 ± 2,0	12,5 ± 5,2
C _{lớn nhất} , ng/ml	1,33 ± 0,31	1,02 ± 0,42	0,24 ± 0,14	0,22 ± 0,07
t _{lớn nhất} , giờ (khoảng)	1,5 (0,75-4,00)	0,78 (0,33-4,0)	0,66 ± 0,29	0,91 ± 0,73
Độ sinh khả dụng (%)	71	65	Không có	78,9

AUC= diện tích dưới đường cong; C_{lớn nhất} = nồng độ huyết tương đỉnh; t_{lớn nhất} = thời gian đến nồng độ huyết tương đỉnh.

^a Thời gian bán hủy loại trừ cuối t_{1/2}.

HÌNH 83