



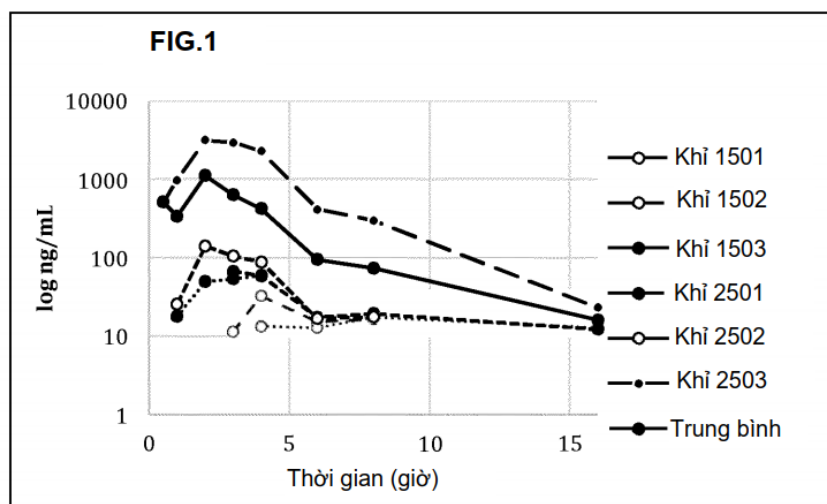
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0042327
(51)^{2020.01} A61K 31/5383; C07D 498/04; A61P (13) B
25/00

(21) 1-2020-05736 (22) 13/03/2019
(86) PCT/EP2019/056303 13/03/2019 (87) WO 2019/175253 19/09/2019
(30) 62/642,622 14/03/2018 US
(45) 27/01/2025 442 (43) 25/02/2021 395
(73) KANDY THERAPEUTICS LIMITED (GB)
Stevenage Bioscience Catalyst, Incubator Building, Gunnels Wood Road, Stevenage
Hertfordshire SG1 2FX, United Kingdom
(72) TROWER, Mike (GB); KERR, Mary (GB); ELDER, David (GB); LAZARO,
Monica (US); BUSH, Derek (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ KÉP NK-1/NK-3 VÀ
PHƯƠNG PHÁP TẠO RA DƯỢC PHẨM NÀY

(21) 1-2020-05736

(57) Sáng chế đề cập chung đến dược phẩm chứa hợp chất 2-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-*N*-{4-(4-flo-2-metylphenyl)-6-[(7*S*,9*aS*)-7-(hydroxymetyl)hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-yl]-3-pyridinyl}-*N*,2-dimetylpropanamit và phương pháp bào chế dược phẩm này. Dược phẩm này là hữu dụng trong liệu pháp điều trị y tế.



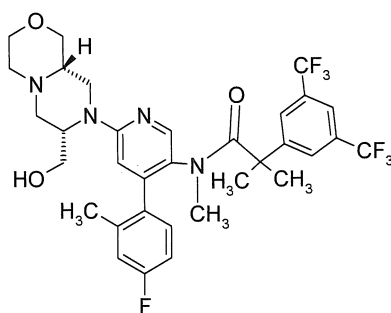
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất đối kháng thụ thể kép NK-1/NK-3, cụ thể chứa 2-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-N-{4-(4-flo-2-metylphenyl)-6-[(7*S*,9*aS*)-7-(hydroxymetyl)hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-yl]-3-pyridinyl}-N,2-dimetylpropanamit, và phương pháp bào chế dược phẩm này. Dược phẩm này là hữu dụng trong liệu pháp điều trị y tế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tachykinin thuộc họ peptit ngắn, chúng được phân bố rộng rãi trong hệ thống thần kinh trung ương và ngoại biên của động vật có vú (Bertrand and Geppetti, Trends Pharmacol. Sci. 17: 255-259 (1996)). Chúng có chung trình tự đầu tận cùng C Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂. Ba loại tachykinin chính đó là chất P (SP), Neurokinin A (NKA) và Neurokinin B (NKB) với ái tính ưu tiên lần lượt đối với ba kiểu phụ thụ thể riêng biệt, được gọi là Neurokinin(NK)-1, NK-2, và NK-3.

Các hợp chất thể hiện ái tính chọn lọc đồng thời với cả hai thụ thể NK-1 và NK-3 được gọi là các chất đối kháng thụ thể kép NK-1/NK-3. Ví dụ, 2-[3,5-Bis(triflometyl)phenyl]-N-{4-(4-flo-2-metylphenyl)-6-[(7*S*,9*aS*)-7-(hydroxymetyl)hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-yl]-3-pyridinyl}-N,2-dimetylpropanamit (hợp chất A), có công thức sau:



(hợp chất A)

đã được phát hiện là có hiệu quả dưới dạng chất đối kháng thụ thể kép NK-1/NK-3.

Hợp chất A cũng được biết ở dạng tinh thể khan. Do đó, hợp chất A ở dạng tinh thể khan được mô tả trong tài liệu WO2011023733, ví dụ, có 2 góc theta xuất hiện tại $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$ độ, các góc này lần lượt tương ứng với khoảng cách d tại 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 và 5,9 Angstrom (Å) (sau đây gọi là “dạng 1”).

Hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, bao gồm cả dạng tinh thể 1 của nó, không kể các tác dụng khác, hữu dụng trong điều trị các bệnh hormon giới tính, bao gồm cả chứng bốc hỏa (WO 2016/184829).

Quan trọng là ở chỗ, khi được dùng cho đối tượng cần được điều trị, hợp chất A đạt tới vị trí tác động với lượng và trong khoảng thời gian, như được xác định bởi sự phơi nhiễm được động học (PK), đủ để tác dụng điều trị xuất hiện, trong khi mức nồng độ phơi nhiễm của hợp chất A là không quá cao tới mức mà khiến cho việc điều trị có thể dẫn đến các phản ứng bất lợi. Do đó, có hai thông số chính liên quan đến được động học của hợp chất A để bảo đảm rằng, liều lượng của thuốc này khi dùng cho bệnh nhân luôn luôn đạt tới mức phơi nhiễm sao cho nó tạo ra tác dụng điều trị mong muốn trong khi giảm thiểu khả năng có các tác dụng bất lợi. Đầu tiên là độ khả biến được động học mà là số đo về sự thay đổi về các mức phơi nhiễm đạt được với cùng một liều lượng thuốc. Độ khả biến được động học mà thường được xác định dưới dạng hệ số biến thiên ở dạng % (CV%) cần phải thấp sao cho khi bất kỳ liều xác định nào của thuốc được dùng, thì mức nồng độ huyết tương (cả nồng độ cực đại trong huyết tương mà thuốc đạt tới [Cmax] và sự phơi nhiễm [diện tích dưới đường cong [AUC]]) trong các đối tượng là như nhau. Dĩ nhiên, CV% đạt được đối với các phép đo này với liều xác định bất kỳ của một thuốc cụ thể tốt hơn phải là <50%. Thứ hai là độ sinh khả dụng của hợp chất A, độ sinh khả dụng xác định tỷ lệ thuốc từ dạng liều lượng được dùng mà đạt tới tuần hoàn toàn thân và do đó, chỉ ra mức phơi nhiễm của thuốc. Độ sinh khả dụng đạt được bằng liều lượng thuốc cụ thể khi được dùng cho đối tượng cần có khả năng đạt tới các mức phơi nhiễm điều trị mong muốn.

Đã biết rằng, việc phối chế thuốc (dạng liều lượng), cụ thể là quy trình mà nhờ đó thuốc hoạt tính được kết hợp với các chất hóa học không hoạt tính khác nhau khác (tá dược), để tạo ra sản phẩm thuốc cuối cùng có thể ảnh hưởng đến hai thông số được

động học quyết định này. Tuy nhiên, các chế phẩm này cũng cần duy trì được độ ổn định của thuốc hoạt tính một cách lý tưởng ở các điều kiện môi trường để bảo quản thời gian dài. Do đó, việc duy trì độ ổn định của thuốc hoạt tính là thông số chính thứ ba cần thiết để phát triển dạng phối chế sản phẩm thuốc mới.

Trước đây, hợp chất A ở dạng 1, được phối chế để dùng theo đường uống ở dạng liều bào chế rắn chứa sản phẩm thuốc và các dạng liều bào chế này được dùng cho đối tượng con người trong các nghiên cứu lâm sàng ở cả giai đoạn 1 và 1b/2.

Dữ liệu được động học từ dạng phối chế viên nén liều bào chế rắn được dùng ở dạng liều uống đơn chứa 100 mg hoặc 200 mg hợp chất A (dạng 1) cho 16 nam và nữ tình nguyện viên khỏe mạnh trong nghiên cứu giai đoạn 1 được tóm tắt trong bảng 1. Kết quả cho thấy mức độ không chấp nhận được về độ khả biến được động học như được xác định bằng CV% mà nằm trong khoảng từ 69,9% đến 120%, và các tỷ lệ cao của các thông số được động học tối thiểu và tối đa nằm trong khoảng từ 9,8 đến 20,1.

Bảng 1. Dữ liệu được động học từ nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 1 liều đơn với hợp chất A (dạng 1) sử dụng sản phẩm thuốc viên nén liều bào chế rắn

Dạng phát triển: Dạng tinh thể khan (dạng 1)								
Quần thể nghiên cứu: Tình nguyện viên khỏe mạnh nam và nữ								
Chế phẩm	Thông số được động học	Liều (mg)	N	Giá trị trung bình hình học	CV%	Tối thiểu (Min)	Tối đa (Max)	Tỷ lệ (Max:Min)
Liều lượng viên nén rắn [^] (liều đơn)	C _{max} (ng/mL)	100	16	880	101	120	2411	20,1
		200		795	120	169	2268	13,4
	AUC ₀₋₂₄ (ng.giờ/mL)	100		3309	69,9	679	6625	9,8
		200		4424	76,3	1237	12937	10,5

Các chữ viết tắt:

CV% =% hệ số biến thiên

[^] Hỗn hợp bột của hợp chất A dạng tinh thể khan (dạng 1) mà đã được ép để thu được sản phẩm thuốc viên nén

Nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 1b/2 thứ hai được tiến hành liên quan đến việc dùng liều lặp lại của chế phẩm nang gelatin cứng liều bào chế rắn bổ sung của hợp chất A (dạng 1) ở phụ nữ sau mãn kinh trải qua các triệu chứng vận mạch từ vừa phải đến nặng. Liều khảo sát là 50, 100, 150 và 300 mg, dùng theo đường uống mỗi ngày một lần trong 14 ngày. Có 13 hoặc 15 đối tượng trong mỗi nhóm liều. Tất cả các liều được xác định sử dụng chế phẩm dạng nang 50 mg. Để đạt được các liều lượng đơn vị cao hơn 50 mg, nhiều viên nang thích hợp được dùng đồng thời cho bệnh nhân ở mỗi một trong số các nhóm liều. Các kết quả được động học trạng thái ổn định sau khi dùng liều 14 ngày được trình bày trong bảng 2. Một lần nữa, mức độ cao không thể chấp nhận được về độ khả biến được động học được quan sát thấy trong nghiên cứu dùng liều lặp lại này bằng sản phẩm thuốc liều bào chế rắn trong viên nang cứng như được xác định bằng CV% mà nằm trong khoảng từ 64,7% đến 131,2%, và tỷ lệ cao về các thông số được động học tối thiểu và tối đa nằm trong khoảng từ 6,1 đến 36,5.

Bảng 2. Dữ liệu được động học trạng thái ổn định từ nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 1b/2 liều lặp lại của hợp chất A (dạng 1) sử dụng sản phẩm thuốc gelatin cứng liều bào chế rắn

Dạng phát triển: Dạng tinh thể khan (dạng 1)								
Quần thể nghiên cứu: Phụ nữ sau mãn kinh trải qua các triệu chứng vận mạch từ vừa phải đến nặng								
Chế phẩm	Thông số được động học	Liều (mg)	N	Giá trị trung bình hình học	CV%	Tối thiểu (Min)	Tối đa (Max)	Tỷ lệ (Max:Min)
Các liều viên nang gelatin cứng dạng rắn (trạng thái ổn định ngày 14)	C _{max} (ng/mL)	50	15	522	87,9	142	1544	10,9
		100	14	841	107,2	181	3856	21,3
		150	15	1188	131,2	208	5903	28,4
		300	13	2852	116,5	237	8653	36,5
	AUC ₀₋₂₄ (ng.giờ/mL)	50	15	2342	64,7	915	5540	6,1
		100	14	3542	86,3	778	10938	14,1
		150	15	5164	88,7	1564	16163	10,3
		300	13	14823	99,7	2457	79685	32,4

Các chữ viết tắt:

CV% = % hệ số biến thiên

^ Hỗn hợp bột của hợp chất A dạng tinh thể khan (dạng 1) mà đã được bao nang trong nang gelatin cứng. Thành phần cụ thể của chế phẩm nang gelatin cứng liều lượng rắn chứa 50 mg hợp chất A được nêu trong bảng 3.

Các đánh giá về hiệu quả đã chứng minh rằng, ‘hiệu quả tối đa’ trong nghiên cứu giai đoạn 1b/2 này đạt được bằng sản phẩm thuốc trong gelatin cứng liều mỗi ngày một lần chứa 150 mg hợp chất A (cần 3 nang gelatin cứng 50 mg). Việc dùng liều 150 mg hợp chất A mỗi ngày một lần lặp lại tạo ra mức phơi nhiễm thuốc với giá trị trung bình hình học AUC₀₋₂₄ 5164 ng.giờ/mL ở ngày 14.

Bảng 3. Thành phần của chế phẩm nang gelatin cứng liều bào chế rắn chứa 50 mg hợp chất A [dạng 1] được dùng trong nghiên cứu giai đoạn 1b/2.

Các thành phần	Lượng cho mỗi nang (mg)	Chức năng
Hợp chất A (dạng 1)	50,00	Có hoạt tính
Các thành phần bên trong hạt		
Lactosa Monohydrat (sấy phun)	47,10	Chất độn
Xenluloza vi tinh thể, (Avicel PH-101)	33,04	Chất độn
Hypromellose 2910	5,55	Chất kết dính
Croscarmellose natri	1,67	Chất gây rã
Nước tinh khiết (được loại bỏ trong quá trình xử lý)	22,22	Dung dịch tạo hạt
Các thành phần bên ngoài hạt		
Lactosa khan (Super Tab 21AN)	21,89	Chất độn
Xenluloza vi tinh thể (PH-102)	35,00	Chất độn
Croscarmellose natri	5,25	Chất gây rã
Magie stearat	1,75	Chất làm trơn
Tổng cộng (bên trong và bên ngoài hạt)	201,25	
Nang gelatin cứng rỗng, cỡ 2, màu trắng đục/trắng	1 đơn vị	Vỏ nang

Mặc dù các mức phơi nhiễm của thuốc đạt được là có hiệu quả trong nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 1b/2, không có chế phẩm liều bào chế rắn chứa hợp chất A nào thích hợp để triển khai lâm sàng thêm do độ khả biến được động học rất cao quan sát được trong các đối tượng con người này.

Do đó, nhu cầu về được phẩm mới chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của hợp chất này mà nó có độ khả biến được động học trên người giảm, nhờ đó làm giảm khả năng đạt tới mức phơi nhiễm thuốc rất cao ở mỗi bệnh nhân riêng biệt và bảo đảm thuốc an toàn hơn; cũng như tránh được sự phơi nhiễm quá thấp mà sẽ có nghĩa là bệnh nhân không nhận được liều có lợi ích điều trị của hợp chất A. Các được phẩm này cũng cần phải có độ sinh khả dụng đầy đủ để có khả năng đạt được các mức phơi nhiễm hợp chất A trong huyết tương có tính chất trị liệu. Ngoài ra, các được phẩm này cần phải cung cấp độ ổn định thích hợp của hợp chất A trong quá trình sản xuất và phân phối sau đó và trong quá trình bảo quản sản phẩm thuốc trong thời gian dài.

Chế phẩm nang gelatin mềm có thể cung cấp phương pháp để giải quyết các nhu cầu này. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết rằng, việc phối chế thuốc thành dung dịch để bao nang thành nang gelatin mềm có thể sẽ là thách thức và có thể gặp nhiều vấn đề (Gullapalli, 2010). Các thách thức này bao gồm sự di chuyển của các thành phần cấu thành gelatin mềm trong chế phẩm, vỏ và môi trường bên ngoài; có thể tồn tại những sự không tương thích về vật lý và hóa học giữa các thành phần. Ngoài ra, có thể khó khăn trong việc nhận diện các chất nền lỏng mà thành phần hoạt tính có thể hòa tan được đầy đủ trong đó để hòa tan liều đích mong muốn trong một thể tích nhỏ thích hợp để được bao nang để dùng theo đường uống; lượng này không kết tủa trong quá trình sản xuất, khi bảo quản trong suốt thời hạn sử dụng cần thiết, khi tiếp xúc với môi trường nước (hòa tan) hoặc khi được dùng in vivo. Tương tự, có thể gặp vấn đề khi nhận dạng các chế phẩm trong đó hoạt chất thuốc là ổn định trong quá trình bảo quản thời gian dài được tạo nang trong các nang gelatin mềm vì chúng dễ bị ảnh hưởng bởi tính không ổn định cả do thủy phân và do oxy hóa.

Các thách thức kỹ thuật này đã được khắc phục một cách bất ngờ và chế phẩm theo sáng chế giải quyết được toàn bộ ba thông số chính đã mô tả ở trên.

Cụ thể, sáng chế này dựa trên, không kể các vấn đề khác, khám phá bất ngờ của tác giả sáng chế về các chế phẩm chứa hợp chất A mà chế phẩm này cung cấp độ khả biến được động học giảm thấp đáng kể của hợp chất A và có thể đạt được các mức phơi nhiễm huyết tương trị liệu. Ngoài ra, đã khám phá ra rằng, các chế phẩm này hòa tan một cách hiệu quả hợp chất A trong một thể tích thích hợp để dùng theo đường uống và thể hiện độ ổn định bảo quản lâu dài ở các điều kiện môi trường mà không dẫn đến sự tái kết tinh, kết tủa hoặc tách pha.

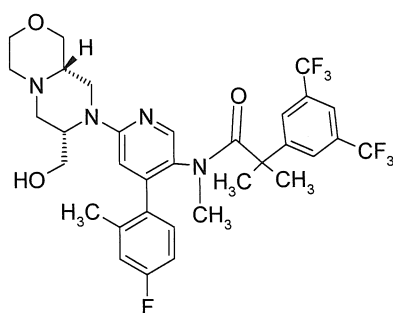
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế được xác định bằng bộ yêu cầu bảo hộ.

Trong phần mô tả, tất cả các dẫn chiếu đến các phương pháp điều trị và việc sử dụng để sản xuất thuốc đều để chỉ việc hợp chất, dược phẩm và thuốc theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị cho cơ thể người (hoặc động vật) bằng liệu pháp điều trị (hoặc để chẩn đoán).

Ngoài các vấn đề khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm nang gelatin mềm chứa:

(a) 2-[3,5-Bis(triflormetyl)phenyl]-N-{4-(4-fluor-2-metylphenyl)-6-[(7S,9aS)-7-(hydroxymetyl)hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-yl]-3-pyridinyl}-N,2-dimetylpropanamit (hợp chất A):



(hợp chất A)

hoặc muối dược dụng của hợp chất này;

(b) ít nhất một chất hòa tan được chọn từ caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit, glyxerol monocaprylocaprat, dầu thầu dầu polyoxyl 35, polysorbat 80, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến chế phẩm nang gelatin mềm chứa:

(a) hợp chất A; và

(b) ít nhất chất hòa tan được chọn từ caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit, glyxerol monocaprylocaprat, dầu thầu dầu polyoxyl 35, polysorbat 80, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất A là ở dạng tinh thể. Theo một số phương án, hợp chất A là ở dạng tinh thể khan 1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa thêm chất chống oxy hóa. Theo một số phương án, dược phẩm chứa thêm chất nhũ hóa.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa thêm một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến bộ kit dược phẩm, bao gồm bao gói thứ nhất chứa dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, và bao gói thứ hai chứa một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả dược lý của hợp chất A.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này để sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến tổ hợp của dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng tổ hợp của dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, bệnh là bệnh phụ thuộc hormon giới tính. Theo một số phương án, bệnh là chứng bốc hỏa. Theo một số phương án, bệnh là bệnh liên quan đến cân nặng. Theo một số phương án, bệnh là bệnh liên quan đến leptin. Theo một số phương án, bệnh là rối loạn thai nghén. Theo một số phương án, tình trạng là một hoặc nhiều triệu chứng của tiền mãn kinh, mãn kinh, hoặc sau mãn kinh. Theo một số phương án, tình trạng bệnh là tăng mỡ thừa trong cơ thể và/hoặc thừa cân bệnh lý, tiểu đường, chứng bốc hỏa, đổ mồ hôi ban đêm, thức đêm. Theo một số phương án, tình trạng là một hoặc nhiều triệu chứng của mãn dục nam giới.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm theo sáng chế bằng cách trộn thành phần hoạt tính với ít nhất một tá dược.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tạo ra nang gelatin mềm bao gồm các bước tạo ra vỏ nang gelatin mềm, trộn chế phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó và ít nhất một tá dược, và bao nang chế phẩm lỏng vào trong vỏ nang gelatin mềm.

Trừ khi được quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà phần bộc lộ của sáng chế thuộc về lĩnh vực này. Trong bản mô tả này, dạng số ít cũng bao gồm dạng số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ khác. Mặc dù phương pháp và vật liệu tương tự hoặc tương đương với phương pháp và vật liệu được mô tả trong sáng chế có thể được dùng để thực hiện hoặc thử nghiệm sáng chế, song phương pháp và vật liệu thích hợp sẽ được mô tả ở đây. Các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này không được thừa nhận là giải pháp kỹ thuật đã biết đối với sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Trong trường hợp có mâu thuẫn, bản mô tả này, bao gồm các định nghĩa, sẽ kiểm soát. Ngoài ra, các vật liệu, các phương pháp và các ví dụ là chỉ để minh họa và không được dự định giới hạn phạm vi của sáng chế. Trong trường hợp có mâu thuẫn giữa các cấu trúc và tên hóa học của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, cấu trúc hóa học sẽ được sử dụng.

Các dấu hiệu và lợi thế khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết và phần yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 là đồ thị được động học của các động vật riêng biệt và giá trị trung bình của chế phẩm gelatin cứng liều bào chế rắn chứa hợp chất A.

FIG.2 là đồ thị được động học của các động vật riêng biệt và giá trị trung bình của chế phẩm lỏng gelatin mềm chứa hợp chất A.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Tất cả các số biểu diễn số lượng, tỷ lệ % hoặc tỷ lệ, và các giá trị bằng số khác được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, cần được hiểu là được thay đổi trong tất cả các tình huống bằng thuật ngữ “khoảng.”

Các thuật ngữ chỉ số ít được sử dụng trong bản mô tả để chỉ "một hoặc nhiều" của các thành phần đếm được. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ ràng rằng, việc sử dụng số ít bao gồm cả số nhiều trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác.

Thuật ngữ “bệnh phụ thuộc hormon giới tính” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ bệnh mà được làm trầm trọng thêm bằng, hoặc gây ra bởi, sự sản xuất hormon giới tính quá mức, không thích hợp bao gồm cả không có hormon giới tính, hormon giới tính không cân bằng hoặc không điều hòa. Ví dụ về bệnh như vậy ở nam giới bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phì đại tiền liệt tuyến lành tính (BPH), ung thư tiền liệt tuyến di căn, ung thư tinh hoàn, ung thư vú, viêm nang lông phụ thuộc androgen, tăng tiết bã nhờn, chứng rụng lông, hói đầu kiểu nam giới và dậy thì sớm ở trẻ trai. Ví dụ về bệnh như vậy ở nữ giới bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lạc nội mạc tử cung, dậy thì bất thường, xơ hóa tử cung, u xơ tử cung, chảy máu kinh nguyệt nặng, xuất huyết tử cung chức năng, các ung thư phụ thuộc hormon (vú, nội mạc tử cung, buồng trứng, tử cung), tăng tiết androgen, chứng rụng lông ở phụ nữ, chứng rụng lông, chứng rụng tóc nữ giới do androgen, viêm nang lông phụ thuộc androgen, tăng tiết bã nhờn, nam tính hóa, hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS), rối loạn khí sắc tiền kinh nguyệt (PMDD), hội

chứng HAIR-AN (tăng tiết androgen, kháng insulin và bệnh gai đen), tăng sản và hoàng thể hóa lớp áo trong buồng trứng (HAIR-AN với tăng sản tế bào vỏ hoàng thể hóa trong mô đệm buồng trứng), các biểu hiện khác của nồng độ androgen trong buồng trứng cao (chẳng hạn, ngừng trưởng thành nang noãn, tịt nang trứng, không rụng trứng, rối loạn kinh nguyệt, xuất huyết tử cung chức năng, vô sinh) và khối u sản xuất androgen (u buồng trứng hoặc thượng thận nam hóa), và loãng xương. Các ví dụ khác ở nam và nữ giới là viêm tuyến mồ hôi mũ và chứng bốc hỏa.

Thuật ngữ “bệnh liên quan đến cân nặng” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ bệnh trong đó bệnh nhân đang bị mỡ thừa trong cơ thể và/hoặc thừa cân bệnh lý. Ví dụ về các bệnh này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhạy cảm di truyền với thừa cân, béo phì liên quan đến các rối loạn chuyển hóa, hoặc tình trạng mà thể trọng giảm sẽ có lợi ích điều trị.

Thuật ngữ “bệnh liên quan đến leptin” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ bệnh trong đó các mức leptin là không phù hợp, bao gồm không có, các mức thấp, không cân bằng, hoặc không điều hòa. Ví dụ về các bệnh này là các rối loạn chuyển hóa như tiểu đường, bệnh tim mạch, béo phì, ăn quá nhiều, cao huyết áp, hội chứng chuyển hóa và các rối loạn viêm.

Thuật ngữ “rối loạn thai nghén” như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là rối loạn mà phụ nữ mang thai trải qua. Ví dụ về rối loạn này là sản giật, tiền sản giật, bệnh tiểu đường thai kỳ, huyết áp cao, nôn oẹ buổi sáng, nghén nặng, sảy thai, đau dai chẫu, và sinh non.

Thuật ngữ “triệu chứng của mãn kinh” như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là triệu chứng liên quan đến mãn kinh mà có thể có nguyên nhân tự nhiên, ngoại khoa (như phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng hai bên), tia X (tức là xạ trị) hoặc nguyên nhân hóa học. Ví dụ về các triệu chứng này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tăng mỡ thừa trong cơ thể và/hoặc thừa cân bệnh lý, tiểu đường, mệt mỏi, kích thích, suy giảm nhận thức, rụng tóc, da khô, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ và thức đêm, lo âu và trầm cảm, giảm ham muốn tình dục, khô và đau âm đạo, mất mô liên kết và giảm khối cơ, mất xương, các triệu chứng tiết niệu của tiểu gấp và khó tiểu tiện, chứng bốc hỏa, và đổ mồ hôi ban đêm. Theo một số phương án, triệu chứng của mãn kinh ở phụ nữ có thể do một

số kiểu hóa trị liệu, ví dụ, các chất ức chế aromataza như anastrozole, exemestane, letrozole và testolactone; các chất chủ vận thụ thể hormon giải phóng gonadotropin như leuprolide, buserelin, histrelin, goserelin, deslorelin, nafarelin và triptorelin; các chất đối kháng thụ thể hormon giải phóng gonadotropin như ASP1701, elagolix, relugolix và linzagolix (OBE2109); các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERMs) như bazedoxifene, clomifene, xyclofenil, tamoxifen, ormeloxifene, toremifene, raloxifene, lasofoxifene và ospemifene; các chất thoái biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERDs) như fulvestrant, brilanestrant và elacestrant; các chất ức chế CYP17A1 như abiraterone, ketoconazole và seviteronel; và các chất chẹn thụ thể androgen và các chất ức chế CYP17A1 kết hợp như galeterone.

Thuật ngữ “triệu chứng của tiền mãn kinh” như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là triệu chứng liên quan đến tiền mãn kinh mà có thể có nguyên nhân tự nhiên, ngoại khoa (như phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng hai bên), tia X (tức là, xạ trị) hoặc nguyên nhân hóa học.

Thuật ngữ “triệu chứng của sau mãn kinh” như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là triệu chứng liên quan đến sau mãn kinh mà có thể có nguyên nhân tự nhiên, ngoại khoa (như phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng hai bên), tia X (tức là, xạ trị) hoặc nguyên nhân hóa học.

Thuật ngữ “triệu chứng của mãn dục nam giới” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ triệu chứng liên quan đến mãn dục nam giới mà xuất phát từ sự suy giảm dần dần về mức testosterone theo năm tháng; và có thể cũng xuất hiện do phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn hoặc điều trị ung thư tiền liệt tuyến được gọi là liệu pháp triệt androgen. Ví dụ về các triệu chứng này là tăng mỡ thừa trong cơ thể và/hoặc thừa cân bệnh lý, tiểu đường, mệt mỏi, kích thích, suy giảm nhận thức, rụng tóc, da khô, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ, thức đêm, lo âu và trầm cảm, giảm ham muốn tình dục, mất mô liên kết và giảm khối cơ, các triệu chứng tiết niệu tiểu gấp và khó tiểu tiện, chứng bốc hỏa và đổ mồ hôi ban đêm. Ví dụ về liệu pháp triệt androgen mà gây ra triệu chứng của mãn dục nam giới ở đàn ông là chất chủ vận thụ thể hormon giải phóng gonadotropin như leuprolide, buserelin, histrelin, goserelin, deslorelin, nafarelin và triptorelin; chất đối kháng thụ thể hormon giải phóng gonadotropin như ASP1701, elagolix, relugolix và linzagolix

(OBE2109); kháng androgen (chất chặn thụ thể androgen) như cyproterone axetat, apalutamide, bicalutamide, darolutamide, enzalutamide, flutamide, nilutamide; chất ức chế CYP17A1 như abiraterone, ketoconazole và seviteronel; và chất chặn thụ thể androgen và chất ức chế CYP17A1 kết hợp như galeterone.

Các thuật ngữ "bệnh", "rối loạn", "tình trạng", và "triệu chứng", như được sử dụng trong bản mô tả này, có thể dùng thay đổi lẫn nhau được và được dự định có cùng nghĩa.

Các thuật ngữ "chứng bốc hỏa" và "con bốc hỏa", và "triệu chứng vận mạch" như được sử dụng trong bản mô tả này, có thể dùng thay đổi lẫn nhau được và được dự định có cùng nghĩa.

Các thuật ngữ "sự điều trị," "điều trị," "sự phòng ngừa", và "phòng ngừa", như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ sự đạt được tác dụng dược lý, sinh lý, trên da hoặc thẩm mỹ ở đối tượng cần xử lý. Tác dụng có thể là phòng ngừa xét về việc phòng ngừa hoàn toàn hoặc một phần tình trạng hoặc bệnh hoặc rối loạn hoặc triệu chứng của nó và/hoặc có thể là điều trị xét về việc chữa khỏi một phần hoặc hoàn toàn đối với tình trạng hoặc bệnh hoặc rối loạn và/hoặc triệu chứng hoặc tác động bất lợi được cho là do tình trạng hoặc bệnh hoặc rối loạn gây ra. Ví dụ, các thuật ngữ này có thể chỉ sự điều trị hoặc phòng ngừa bất kỳ đối với tình trạng hoặc bệnh ở đối tượng cần thiết (ví dụ, động vật có vú, như người), và bao gồm: (a) phòng ngừa tình trạng hoặc bệnh, rối loạn hoặc triệu chứng của nó xuất hiện ở đối tượng mà có thể dẫn đến tình trạng hoặc bệnh hoặc rối loạn nhưng còn chưa được chẩn đoán là bị mắc; (b) ức chế tình trạng hoặc bệnh, rối loạn hoặc triệu chứng của nó, như làm dừng sự phát triển của nó; và (c) làm giảm, thuyên giảm hoặc cải thiện tình trạng hoặc bệnh hoặc rối loạn hoặc triệu chứng của nó, ví dụ như, dẫn đến sự thoái lui của tình trạng hoặc bệnh hoặc rối loạn hoặc triệu chứng của nó.

Thuật ngữ "lượng hiệu quả" như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là, lượng thuốc hoặc tác nhân điều trị hoặc dược phẩm mà sẽ gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học ở mô, hệ thống, động vật hoặc ở người mà đang được nhắm tới, chẳng hạn, bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ hoặc bác sĩ thú y.

Thuật ngữ “muối được dùng” như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là các muối thích hợp cho các ứng dụng y học có anion hoặc cation được dùng.

Thuật ngữ “lượng hiệu quả” hoặc “lượng đủ”, như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ hoạt chất, để chỉ lượng cần thiết để gây ra đáp ứng sinh học mong muốn. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “lượng hiệu quả được lý” hoặc “liều hiệu quả được lý” để chỉ lượng hoặc khối lượng của chất, hợp chất, nguyên liệu, hoặc chế phẩm chứa hợp chất mà ít nhất đủ để tạo ra tác dụng trị liệu có thể phát hiện được. Tác dụng này có thể được phát hiện bằng phương pháp thử nghiệm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Lượng hiệu quả chính xác cho đối tượng sẽ phụ thuộc vào thể trọng, kích thước và sức khỏe của đối tượng; bản chất và mức độ của tình trạng bệnh; và đường dùng được lựa chọn để điều trị.

Thuật ngữ “đối tượng” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm động vật có vú. Động vật có vú có thể là, ví dụ, động vật có vú bất kỳ, ví dụ, người, linh trưởng, chim, chuột nhắt, chuột cống, gà, chó, mèo, bò, ngựa, dê, lạc đà, cừu hoặc lợn. Theo một số phương án, động vật có vú là người.

Thuật ngữ “trạng thái gần về thời gian” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ việc dùng một tác nhân điều trị (ví dụ, hợp chất A hoặc dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này) diễn ra trong một khoảng thời gian trước hoặc sau khi dùng tác nhân điều trị khác (ví dụ, một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung), sao cho tác dụng trị liệu của một tác nhân điều trị chồng lên tác dụng trị liệu của tác nhân điều trị khác. Theo một số phương án, tác dụng trị liệu của một tác nhân điều trị chồng hoàn toàn với tác dụng trị liệu của tác nhân điều trị khác. Theo một số phương án, “trạng thái gần về thời gian” nghĩa là, việc dùng một tác nhân điều trị diễn ra trong một khoảng thời gian trước hoặc sau khi dùng tác nhân điều trị khác, sao cho có tác dụng hợp lực giữa một tác nhân điều trị và tác nhân điều trị khác. “Trạng thái gần về thời gian” có thể thay đổi theo nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, độ tuổi, giới tính, thể trọng, nền di truyền, tình trạng bệnh, tiền sử bệnh, và tiền sử điều trị của đối tượng mà các tác nhân điều trị cần được dùng cho đối tượng này; bệnh hoặc tình trạng cần được điều trị hoặc cải thiện; hiệu quả trị liệu cần đạt được; liều lượng, tần suất dùng liều, và thời gian dùng liều của các tác nhân điều trị; dược động học và dược lực học của các tác nhân điều trị;

và (các) đường dùng mà tác nhân điều trị được dùng qua đường này. Theo một số phương án, “trạng thái gần về thời gian” nghĩa là trong vòng 15 phút, trong vòng 30 phút, trong vòng một giờ, trong vòng hai giờ, trong vòng bốn giờ, trong vòng sáu giờ, trong vòng tám giờ, trong vòng 12 giờ, trong vòng 18 giờ, trong vòng 24 giờ, trong vòng 36 giờ, trong vòng 2 ngày, trong vòng 3 ngày, trong vòng 4 ngày, trong vòng 5 ngày, trong vòng 6 ngày, trong vòng một tuần, trong vòng 2 tuần, trong vòng 3 tuần, trong vòng 4 tuần, trong vòng 6 tuần, hoặc trong vòng 8 tuần. Theo một số phương án, việc dùng nhiều lần một tác nhân điều trị có thể diễn ra ở trạng thái gần về thời gian với việc dùng một lần duy nhất tác nhân điều trị khác. Theo một số phương án, trạng thái gần về thời gian có thể thay đổi trong chu trình điều trị hoặc trong phác đồ dùng liều.

Thuật ngữ “bộ kit” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ tổ hợp của các thành phần, như tổ hợp của chế phẩm trong bản mô tả này và thành phần khác nhằm mục đích, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hoàn nguyên, hoạt hóa và dụng cụ/thiết bị để phân phối, dùng, chẩn đoán và đánh giá hoạt tính hoặc đặc tính sinh lý. Bộ kit tùy ý bao gồm cả các hướng dẫn sử dụng.

Thuật ngữ “tá dược” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chất hòa tan, chất chống oxy hóa hoặc chất nhũ hóa.

Dược phẩm

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Theo một số phương án, khối lượng của dược phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 10 mg đến khoảng 10g, từ khoảng 20 mg đến khoảng 5 g, từ khoảng 50 mg đến khoảng 2 g, từ khoảng 100 mg đến khoảng 1 g, từ khoảng 200 mg đến khoảng 800 mg, từ khoảng 300 mg đến khoảng 700 mg, từ khoảng 350 mg đến khoảng 650 mg, từ khoảng 400 mg đến khoảng 600 mg, từ khoảng 450 mg đến khoảng 550 mg, từ khoảng 460 mg đến khoảng 540 mg, từ khoảng 470 mg đến khoảng 530 mg, từ khoảng 480 mg đến khoảng 520 mg, hoặc từ khoảng 490 mg đến khoảng 510 mg. Theo một số phương án, khối lượng của dược phẩm là khoảng 500 mg.

Theo một số phương án, khối lượng của dược phẩm nằm trong khoảng từ 500 mg đến 1600 mg; cụ thể từ 800 mg đến 1200 mg.

Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất A hoặc muối dược dụng của hợp chất này trong dược phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,8% khối lượng/khối lượng đến khoảng 15% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng. Cụ thể từ 5% khối lượng/khối lượng đến 10% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, lượng hợp chất A hoặc muối dược dụng của hợp chất này trong dược phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg đến khoảng 500 mg, từ khoảng 1 mg đến khoảng 250 mg, từ khoảng 1 mg đến khoảng 100 mg, từ khoảng 2 mg đến khoảng 50 mg, từ khoảng 3 mg đến khoảng 40 mg, từ khoảng 4 mg đến khoảng 30 mg, hoặc từ khoảng 5 mg đến khoảng 29 mg.

Theo một số phương án, lượng hợp chất A hoặc muối dược dụng của hợp chất này trong dược phẩm là khoảng 5 mg, khoảng 6 mg, khoảng 7 mg, khoảng 8 mg, khoảng 9 mg, khoảng 10 mg, khoảng 11 mg, khoảng 12 mg, khoảng 13 mg, khoảng 14 mg, khoảng 15 mg, khoảng 16 mg, khoảng 17 mg, khoảng 18 mg, khoảng 19 mg, khoảng 20 mg, khoảng 21 mg, khoảng 22 mg, khoảng 23 mg, khoảng 24 mg, khoảng 25 mg, khoảng 26 mg, khoảng 27 mg, khoảng 28 mg, hoặc khoảng 29 mg.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất A.

Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất A trong dược phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,8% khối lượng/khối lượng đến khoảng 15% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, lượng hợp chất A trong dược phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg đến khoảng 500 mg, từ khoảng 1 mg đến khoảng 250 mg, từ khoảng 1 mg đến khoảng 100 mg, từ khoảng 2 mg đến khoảng 50 mg, từ khoảng 3 mg đến khoảng 40 mg, từ khoảng 4 mg đến khoảng 30 mg, hoặc từ khoảng 5 mg đến khoảng 29 mg.

Theo một số phương án, lượng hợp chất A trong dược phẩm là khoảng 5 mg, khoảng 6 mg, khoảng 7 mg, khoảng 8 mg, khoảng 9 mg, khoảng 10 mg, khoảng 11 mg, khoảng 12 mg, khoảng 13 mg, khoảng 14 mg, khoảng 15 mg, khoảng 16 mg, khoảng 17 mg, khoảng 18 mg, khoảng 19 mg, khoảng 20 mg, khoảng 21 mg, khoảng 22 mg, khoảng 23 mg, khoảng 24 mg, khoảng 25 mg, khoảng 26 mg, khoảng 27 mg, khoảng 28 mg, hoặc khoảng 29 mg.

Theo một số phương án, lượng hợp chất A trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 10 mg đến 80 mg. Cụ thể là 10 mg, 25 mg, 40 mg hoặc 60 mg.

Theo một số phương án, liều lượng hàng ngày của hợp chất A trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 25 mg đến 160 mg/ngày. Cụ thể là 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg và 160 mg/ngày.

Ví dụ về hợp chất A và các muối dược dụng của nó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất được mô tả trong tài liệu WO/2007/028654, patent Mỹ số 8,093,242, và tài liệu WO/2011/023733.

Theo một số phương án, hợp chất A là ở dạng tinh thể. Theo một số phương án, hợp chất A là ở dạng tinh thể như được bộc lộ trong tài liệu WO2011023733, ví dụ, có 2 góc theta xuất hiện tại $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$ độ, các góc này lần lượt tương ứng với khoảng cách d tại 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 và 5,9 Angstrom (Å) (“dạng 1”).

Phương pháp điều chế hợp chất A và các muối dược dụng của nó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất được mô tả trong tài liệu WO/2007/028654, patent Mỹ số 8,093,242, và tài liệu WO/2011/023733.

Chất hòa tan

Được phẩm theo sáng chế chứa chất hòa tan được chọn từ caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM), dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL), Polysorbat 80 (Tween 80), hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, nồng độ của chất hòa tan nằm trong khoảng từ khoảng 70% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99,9% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 75% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99,7% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 80% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 85% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99,2% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 90% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của chất hòa tan nằm trong khoảng từ khoảng 50% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 55% khối lượng/khối lượng đến khoảng 95% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 60% khối lượng/khối lượng đến khoảng 90% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 65% khối lượng/khối lượng đến khoảng 85% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 67% khối lượng/khối lượng đến khoảng 82% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 69% khối lượng/khối lượng đến khoảng 79% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của chất hòa tan nằm trong khoảng từ khoảng 35% khối lượng/khối lượng đến khoảng 95% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 40% khối lượng/khối lượng đến khoảng 90% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 45% khối lượng/khối lượng đến khoảng 85% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 55% khối lượng/khối lượng đến khoảng 80% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 60% khối lượng/khối lượng đến khoảng 75% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 62% khối lượng/khối lượng đến khoảng 72% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của chất hòa tan nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 70% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 35% khối

lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 37% khối lượng/khối lượng đến khoảng 47% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của chất hòa tan nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 32% khối lượng/khối lượng đến khoảng 42% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của chất hòa tan nằm trong khoảng từ khoảng 10% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 22% khối lượng/khối lượng đến khoảng 37% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 24% khối lượng/khối lượng đến khoảng 34% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của chất hòa tan nằm trong khoảng từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 8% khối lượng/khối lượng đến khoảng 35% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 10% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 12% khối lượng/khối lượng đến khoảng 27% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 14% khối lượng/khối lượng đến khoảng 24% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của chất hòa tan nằm trong khoảng từ khoảng 3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 25% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 4% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 17% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 6% khối lượng/khối lượng đến khoảng 14% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng.

Chất hòa tan thích hợp, mà được mô tả ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hòa tan bất kỳ hoặc hỗn hợp của [với số đăng ký CAS được thể hiện trong ngoặc đơn]: sáp nhũ hóa anion [8014-38-8] còn được gọi là Collone HV, Crodex A,

Cyclonette Wax, Kerawax, Lanette SX, Lanette W. Benzalkoni clorua (alkyldimetyl(phenylmetyl) amoni clorua [8001-54-5]) còn được gọi là Hyamine 3500, Pentonium, Zephiran. Benzethoni clorua (*N,N*-Dimetyl-*N*-[2-[2-4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)phenoxy]etoxy]etyl]-benzen-metanamini clorua [121-54-0], *p*-diisobutylphenoxyetoxyetyl dimetyl benzyl amoni clorua monohydrat [5929-09-9]). Rượu benzylic (benzenmetanol [100-51-6]). Benzyl benzoat (phenylmetyl este của axit benzoic [120-51-4]). Betadex sulfobutyl ete natri (β -xyclodextrin sulfobutylete, muối natri [182410-00-0]) còn được gọi là ADVASEP-7, Capitsol. Xetylpyridini clorua (1-hexadexylpyridini clorua [123-05-5], 1-hexadexylpyridini clorua monohydrat [6004-24-6]) còn được gọi là Cepacol, Cepacol clorua, Cetamiun, Dobendan, Medilave, Pristacin, Pyrisept. Nhựa cholestyramin (cholestyramin [11041-12-6]) còn được gọi là DUOLITE AP143, Purolite A430MR. Xyclodextrin (α -xyclodextrin [10016-20-3], β -xyclodextrin [7585-39-9], γ -xyclodextrin [17465-86-0]) còn được gọi là Cavitron, Encapsin, Cavamax W6 Pharma, Cavamax W7 Pharma, Cavamax W8 Pharma, E459, Kleptose). Dietylen glycol monoetyl ete (2-(2-etoxyetoxy)etanol [111-90-0]) còn được gọi là Carbitol, Transcutol HP, Transcutol P. Dimetyl- β -xyclodextrin (di-O-metyl- β -xyclodextrin [51166-71-3]). Axit fumaric (axit (E)-2-butenedioic [110-17-8]). Glyxeryl monocaprylat (1,3-dihydroxy-2-propanyl octanoat [26402-26-6]) còn được gọi là Imwitor 308. Glyxeryl laurat (2,3-dihydroxypropyl dodecanoat [142-18-7]) còn được gọi là Aldo MLD KFG, Cithrol GML, Colonial Monolaurin, Imwitor 312, Lauricidin, Lumulse GML K, Ultrapure GML. Glyxeryl dilaurat (2-dodecanoyloxy-3-hydroxypropyl) dodecanoat [17598-94-6; 27638-00-2]) còn được gọi là Capmul GDL. Glyxeryl linoleat (2,3-dihydroxypropyl (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoat [2277-28-3; 26545-74-4]) còn được gọi là Maisine. Glyxeryl monostearat (axit octadecanoic, monoeste với 1,2,3-propanetriol [31566-31-1]) còn được gọi là Capmul GMO-50K, Cutina GMS V, Dermowax GMS, DUBCARE GMS, Emalex GMS, Imwitor 191, Imwitor 491, Imwitor 900, Imwitor 900K, Kessco GMS, Lonzest GMS, Myvaplex 600P, Myvatex, Protachem GMS-450, Rheodol MS-165V, Starfol GMS, Stepan GMS, Tegin 90, Tegin 503, Tegin 515, Tegin 4100, Tegin M, Ultimate GMS. Mono- và diglyxerit của axit béo (chủ yếu là caprylic và capric) (mono- và di-glyxerit, glyxerol monocaprylocaprat Type I, glyxeryl monocaprylocaprat Type 1) còn được gọi là Capmul

MCM, Imwitor 988. Mono-, di và tri- glyxerit của axit béo [73398-61-5] còn được gọi là Imwitor 742. Hydroxypropyl betadex (β -xyclodextrin, 2-hydroxypropyl ete [94035-02-6; 128446-35-5]) còn được gọi là Cavasol W7 HP Pharma, Kleptose HPB. Hydroxyetyl- β -xyclodextrin (β -xyclodextrin, 2-hydroxyetyl ete [98513-20-3; 128446-32-2]). Hypromelloza (xenluloza, 2-hydroxypropyl metyl ete [9004-65-3]) còn được gọi là Anycoat C, Benecel hypromelloza, BonuCel, Headcel xenluloza, Mecellose, Methocel, Metolose, Pharmacoat, Rutocel, Vivapharm HPMC. Rượu lanolin [8027-33-6] còn được gọi là Argowax, Lanis AL, Lantrol 1780, Ritawax, Super Hartolan. Lexithin [8002-43-5; 8030-76-01; 93685-90-6] còn được gọi là Coatsome NC, E322, Epikuron, Lecigran, Lipoid, Phosal 53 MCT, Phospholipon 100 H, ProKote LSC, Sternfine, Sternpur, Topcithin, Yelkin. Axit linoleic (axit (Z,Z)-9,12-octadecadienoic [60-33-3]) còn được gọi là Emersol 310, Emersol 315, Pamolyn, Polylin No. 515. Meglumin (1-deoxy-1-(metylamino)-D-gluitol [6284-40-8]). Metylpyrolidon (1-metylpyrolidin-2-on [872-50-4]) còn được gọi là M-Pyrol, Pharnasolve. Niacinamit (3-pyridincacboxamit [98-92-0]) còn được gọi là vitamin B3. Sáp nhũ hóa không ion [97069-99-0] còn được gọi là Collone NI, Crodex N, Emulgade 1000NI, Kerawax, Lipowax P, Masurf Emulisfying Wax, Permulin D, Polawax, Ritachol 2000, T-Wax. Axit oleic (axit (Z)-9-octadexenoic [112-80-1]) còn được gọi là Crodolene, Crossential 094, Emersol, Glycon, Groco, Hy-Phi, Industrene, Metaupon, Neo-Fat, Priolene. Rượu oleyl ((Z)-9-octadecen-1-ol [143-28-2]) còn được gọi là HD-Eutanol V PH, Novol, Ocenol. Các phospholipit còn được gọi là Coatsome, Lipoid, PhosphoLipid với các ví dụ cụ thể như Dilauroyl phosphatidylcholin [18194-25-7] còn được gọi là Coatasome MC-2020, PhosphoLipid-DPAPC; Dimyristoyl phosphatidylcholin [18194-24-6] còn được gọi là Coatasome MC-4040, Lipoid PC 14:0/14:0 (DMPC), PhosphoLipid-DMPC; Dipalmitoyl phosphatidylcholin [63-89-8] còn được gọi là Coatasome MC-6060, Lipoid PC 16:0/16:0 (DPPC), PhosphoLipid-DPPC; Distearoyl phosphatidylcholin [816-94-4] còn được gọi là Coatasome MC-8080, Lipoid PC 18:0/18:0 (DSPC), PhosphoLipid-DSPC; Dioleoyl phosphatidylcholin [4235-95-4] còn được gọi là Coatasome MC-8181, Lipoid PC 18:1/18:1 (DOPC), PhosphoLipid-DOPC; Dierucoyl phosphatidylcholin [51779-95-4] còn được gọi là PhosphoLipid-DERPC; Palmitoylloleoyl phosphatidylcholin [26853-31-6] còn được gọi là Coatasome MC-6081, PhosphoLipid-POPC; Dimyristoyl

phosphatidylglycerol, muối natri [67232-80-8] còn được gọi là Coatasome MG-4040LS, Lipoid PG 14:0/14:0 (DMPG), PhosphoLipid-DMPG; Dipalmitoyl phosphatidylglycerol, muối natri [67232-81-9] còn được gọi là Coatasome MG-6060LS, Lipoid PG 16:0/16:0 (DPPG), PhosphoLipid-DPPG; Distearoyl phosphatidylglycerol, muối natri [67232-82-0] còn được gọi là Coatasome MG-8080LS, Lipoid PG 18:0/18:0 (DSPG), PhosphoLipid-DSPG; Dioleoyl phosphatidylglycerol, muối natri [62700-69-0] còn được gọi là Lipoid PG 18:1/18:1 (DOPG), PhosphoLipid-DOPG; Palmitoyl oleoyl phosphatidylglycerol, muối natri [81490-05-3] còn được gọi là Lipoid PG 16:0/18:1 (POPG), PhosphoLipid-POPG; Dimyristoyl phosphatidyletanolamin [998-07-02] còn được gọi là Coatasome ME-4040, Lipoid PE 14:0/14:0 (DMPE); Dipalmitoyl phosphatidyletanolamin [923-61-5] còn được gọi là Coatasome ME-6060, Lipoid PE 16:0/16:0 (DPPE); Distearoyl phosphatidyletanolamin [1069-79-0] còn được gọi là Coatasome ME-8080, Lipoid PE 18:0/18:0 (DSPE); Dioleoyl phosphatidyletanolamin [4004-05-1] còn được gọi là Coatasome ME-8181, Lipoid PE 18:1/18:1 (DOPE); Dimyristoyl axit phosphatidic, muối natri [80724-31-8] còn được gọi là Coatasome MA-4040LS; Dipalmitoyl axit phosphatidic, muối natri [74427-52-4] còn được gọi là Coatasome MA-6060LS, Lipoid PA 16:0/16:0 (DPPA); Distearoyl axit phosphatidic, muối natri [108321-18-2] còn được gọi là Coatasome MA-8080LS, Lipoid PA 18:0/18:0 (DSPA); Dioleoyl phosphatidylserin, muối natri [70614-14-1] còn được gọi là Coatasome MS-8181LS.

Nhựa polacrilex [copolyme của axit metacrylic và divinylbenzen [50602-21-6; 80892-32-6] còn được gọi là Amberlite IRP-64. Các poloxamer copolyme khối (α -hydro- ω -hydroxypoly(oxyetylen)poly(oxypropylen)poly(oxyetylen) [9003-11-6]) còn được gọi là Lutrol, Monolan, Pluracare, Pluronic, Supronic, Surfonic, Synperonic. Các polymetacrylat còn được gọi là Acryl-EZE, Drugcoat, Eastacryl, Eudragit, Kollicoat MAE with specific examples Poly(butyl metacrylat, (2-dimethylaminoetyl) metacrylat, metyl metacrylat) 1:2:1 [24938-16-7] còn được gọi là Eudragit E 100, Eudragit E 12,5, Eudragit E PO; Poly(etyl acrylat, metyl metacrylat) 2:1 [9010-88-2] còn được gọi là Eudragit NE 30 D, Eudragit NE 40 D, Eudragit NM 30 D; Poly(axit metacrylic, metyl metacrylat) 1:1 [25806-15-1] còn được gọi là Eudragit L 100, Eudragit L 12,5; Poly(axit metacrylic, etyl acrylat) 1:1 [25212-88-8] còn được gọi là Acryl-EZE 93A, Acryl-EZE

MP, Eudragit L 30 D-55, Eudragit L 100-55, Eastacryl 30D, Kollicoat MAE 30 DP, Kollicoat MAE 100 P; Poly(axit metacrylic, metyl metacrylat) 1:2 [25086-15-1] còn được gọi là Eudragit S 100, Eudragit S 12,5, Eudragit FS 30D; Poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, metacrylic) 7:3:1 [33434-24-1] còn được gọi là Eudragit RL 100, Eudragit RL PO, Eudragit RL 30 D, Eudragit RL 12,5, Eudragit RS 100, Eudragit RS PO, Eudragit RS 30 D, Eudragit RS 12,5. Các polyoxyetylen alkyl ete (polyetylen glycol monocetyl ete [9004-95-9], polyetylen glycol monolauryl ete [9002-92-01], polyetylen glycol monooley [9004-98-2] ete, polyetylen glycol monostearyl ete [9005-00-9]) còn được gọi là Brij, Cremophor A, xyclogol 1000, Emalex, Emulgen, Ethosperse, Genapol, Hetoxol, Hostacerin, Jeecol, Lipocol, Lumulse, Nikkol, Procol, Ritholeth, Ritox với các ví dụ cụ thể như Cetomacrogol 1000 còn được gọi là Cresmer 1000; Polyoxyl 6 xetostearyl ete còn được gọi là Cetareth 6, Cremephor A6; Polyoxyl 20 xetostearyl ete còn được gọi là Brij CS-20, Cetareth 20, Cremephor A20 polyete, Genapol T200, Hetoxol CS-20, Jeecol CS-20, Lipocol SC-20, Lumulse CS-20, Ritacet 20; Polyoxyl 25 xetostearyl ete còn được gọi là Brij CS25, Cetareth 25, Cremephor A25, Hetoxol CS-25; Polyoxyl 2 xetyl ete còn được gọi là Brij C2, Hetoxol CA-2, Jeecol CA-10, Lipocol C-2, Nikkol BC-2, Procol CA-2; Polyoxyl 10 xetyl ete còn được gọi là Brij C10, Jeecol CA-10, Lipocol C-10, Nikkol BC-10TX, Procol CA-10; Polyoxyl 20 xetyl ete còn được gọi là Brij C20, Hetoxol CA-20, Jeecol CA-20, Lipocol C-20, Nikkol BC-20TX; Polyoxyl 26 glyxeryl ete còn được gọi là Ethosperse G-26, Genapol G-260, Glycereth-26, Hetoxide G-26, Jeechem GL-26; Polyoxyl 4 lauryl ete còn được gọi là Brij L4, Ethosperse LA-4, Genapol LA 040, Hetoxol LA-4, Jeecol LA-4, Lipocol L-4, Lumulse L-4, Nikkol BL-4,2, Procol LA-4; Polyoxyl 9 lauryl ete còn được gọi là Brij L9, Hetoxol LA-9, Jeecol LA-9, Nikkol BL-9EX; Polyoxyl 12 lauryl ete còn được gọi là Hetoxol LA-12, Jeecol LA-12, Lipocol L-12, Lumulse L-12, Procol LA-12; Polyoxyl 23 lauryl ete còn được gọi là Brij L23, Ethosperse LA-23, Genapol LA 230, Hetoxol LA-23, Jeecol LA-23, Lipocol L-23, Lumulse L-23, Procol LA-23, Ritox 35; Polyoxyl 2 oleyl ete còn được gọi là Brij O2, Genapol O 020, Jeecol OA-2, Lipocol O-2, Nikkol BO-2V, Procol OA-2, Ritoeth 2; Polyoxyl 10 oleyl ete còn được gọi là Brij O10, Genapol O 100, Hetoxol OA-10, Jeecol OA-10, Lipocol O-10, Nikkol BO-10V, Procol OA-10, Ritoeth 10; Polyoxyl 20 oleyl ete còn được gọi là Brij O20, Genapol O 200, Jeecol OA-

20, Lipocol O-20, Nikkol BO-20V, Procol OA-20, Ritoleth 20; Polyoxyl 2 stearyl ete còn được gọi là Brij S2, Genapol HS 020, Hetoxol STA-2, Jeecol SA-2, Lipocol S-2, Nikkol BS-2, Procol SA-2; Polyoxyl 10 stearyl ete còn được gọi là Brij S10, Hetoxol STA-10, Jeecol SA-10, Lipocol S-10, Procol SA-10; Polyoxyl 20 stearyl ete còn được gọi là Brij S20, Jeecol SA-20, Lipocol S-20; Polyoxyl 21 stearyl ete còn được gọi là Brij S721, Jeecol SA-21, Lipocol S-21, Ritox 721; Polyoxyl 100 stearyl ete còn được gọi là Brij S100, Hetoxol STA-100, Jeecol SA-100. Các dẫn xuất polyoxyetylen dầu thầu dầu (dầu thầu dầu được polyetoxy hóa [61791-12-6]) còn được gọi là Acconon, Etocas, Eumulgin, Jeechem, Kolliphor, Lipocol, Lumulse, Nikkol, Protachem, Simulsol với các ví dụ cụ thể như dầu thầu dầu polyoxyl 5 còn được gọi là Etocas 5, Hetoxide C-5, Jeechem CA-5, Lumulse C0-5; dầu thầu dầu polyoxyl 9 còn được gọi là Jeechem CA-9, Protachem CA-9; dầu thầu dầu polyoxyl 15 còn được gọi là Etocas 15, Jeechem CA-15, Protochem CA-15; dầu thầu dầu polyoxyl 35 còn được gọi là Etocas 35, Super refined Etocas 35, Eumulgin RO 35 PH, Kolliphor EL, Kolliphor ELP; dầu thầu dầu polyoxyl 40 còn được gọi là Acconon CA-40, Croduret 40, Etocas 40, Eumulgin RO 40, Hetoxide C40, Jeechem CA-40, Lumulse CO-40, Marlowet R40, Nikkol CO 40TX, Protochem CA-40; dầu thầu dầu được hydro hóa Polyoxyl 40 còn được gọi là Croduret 40, Eumulgin HRE 40PH, Hetoxide HC40, Jeechem CAH-40, Kolliphor RH 40, Lipocol HCO-40, Lipocol LAV HCO-40, Lumulse HCO 40, Nikkol HCO 40 Pharma, Protachem CAH-40; dầu thầu dầu polyoxyl 60 còn được gọi là Jeechem CA-60, Nikkol CO 60TX; dầu thầu dầu được hydro hóa Polyoxyl 60 còn được gọi là Croduret 60, Eumulgin HRE 60, Hetoxide HC60, Jeechem CAH-60, Kolliphor RH 60, Lipocol HCO-60, Nikkol HCO 60, Protachem CAH-60; dầu thầu dầu polyoxyl 100 còn được gọi là Jeechem CA-100; dầu thầu dầu được hydro hóa Polyoxyl 100 còn được gọi là Jeechem CA-100, Nikkol HCO 100; dầu thầu dầu polyoxyl 200 còn được gọi là Hetoxide C200, Jeechem CA200; dầu thầu dầu được hydro hóa Polyoxyl 200 còn được gọi là Jeechem CAH-200. Este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với các ví dụ cụ thể như Polysorbat 20 (polyoxyetylen 20 sorbitan monolaurat [9005-64-5]), còn được gọi là Alkest TW20, Armotan PML20, Atmer 110, Cremophor PS 20, Crillet 1, Crillet 1 HP, Crillet 1 HPW, Drewmulse, Durfax 20, E432, Eumulgin SML 20, Glyosperse L-20, Hetsorb L-20E, Hodag PSML-20, Kaopan TW L120, Lamsorb SML-20, Liposorb L-

20, Liposorb L-20K, Montanox 20, Nissan Nonion LT-221, Norfox Sorbo T20, POE-SML, Protasorb L-20-K, Ritabate 20, Sorbax PML-20, Sorgen TW-20, T-Maz 20, T-Maz 20K, Protasorb L-20, Tego SML-20, Tween 20, Tween 20HP, Tween 20L; Polysorbat 21 (polyoxyetylen (4) sorbitan monolaurat [9005-64-5]) còn được gọi là Crillet 11, Hodag PSML-4, Protasorb L-5, Tween 21; Polysorbat 40 (polyoxyetylen 20 sorbitan monpalmitate [9005-66-7]) còn được gọi là Atmer 112, Crillet 2, E434, Eumulgin SMP, Glyosperse S-20, Hodag-PSMP-20, Lamesorb SMP-20, Liposorb P-20, Londest SMP-20, Montanax 40, Protosorb P-20, Ritabate 40, Sorbax PMP-20, Tween 40; Polysorbat 60 (polyoxyetylen 20 sorbitan monostearat [9005-67-8]) còn được gọi là Alkest TW 60, Atlas 70K, Atlas Armotan PMS 20, Cremophor PS-60, Crillet 3, Crillet 3HP, Crillet 3 Super, Drewpone 60K, Durfax 60, Durfax 60K, E435, Emrite 6125, Eumulgin SMS, Glyosperse S-20 KFG, Hetsorb S-20E, Hodag PSMS-20, Hodag SVS-18, Kaopan TWS120, Lamsorb SMS-20, Liposorb S-20, Liposorb S-20K, Londest SMS-20, Montanox 60, Nikkol TS-10, Norfox Sorbo T-60, Polycon T60K, Protosorb S-20, Ritabate 60, Sorbax PMS-20, T-Maz 60, T-max 60KHS, Tego SMS60, Tween 60, Tween 60K, Tween 60 Veg, Tween 60 VS; Polysorbat 61 (polyoxyetylen (4) sorbitan monostearat [9005-67-8]) còn được gọi là Crillet 31 L02, Hetsorb S-4, Hodag PSMS-4, Liposorb S-4, Protasorb S-4, Tween 61, Tween 61 N, Tween 61 V, Tween 61 Veg; Polysorbat 65 (polyoxyetylen 20 sorbitan tristearat [9005-71-4]) còn được gọi là Alkamuls PSTS-20, Crillet 35, E436, Glyosperse TS-20 KFG, Hodag-PSTS-20, Lamsorb STS-20, Lanzet STS-20, Liposorb TS-20, Montonax 65, Protasorb STS-20, Sorbax PTS-20, T-Maz 65K, Tween 65, Tween 65K, Tween 65 V; Polysorbat 80 (polyoxyetylen 20 sorbitan monooleat [9005-65-6]) còn được gọi là Alkest TW 80, Atlas E, Atmer 116, Armotan PMO 20, Cremophor PS 80, Crillet 4, Crillet 4 HP, Crillet 4 Super, Crillet 50, Drewmulse POE-SMO, Drewpone 80K, Durfax 80, Durfax 80K, E433, Emrite 6120, Eumulgin SMO, Glyosperse O-20, Hetsorb O-20E, Hodag PSMO-20, Liposorb O-20, Liposorb O-20K, Montanox 80, Olethytan 20, Polysorbat 80, Protasorb O-20, Ritabate 80, Sepitrap 80, Tego SMO-80, Tego SMO-80V, Tween 80, Tween 80 HP, Tween 80K, Tween 80 LM, Tween 80 SP, Tween 80 V, Tween 80 Veg; Polysorbat 81 (polyoxyetylen (5) sorbitan monooleat [9005-65-6]) còn được gọi là Crillet 41, Hetsorb-O5E, Hodag PSMO-5, Protosorb O-5, Sorbax PMO-5, T-Maz 81,

Tego SMO 81, Tween 81, Tween 81N; Polysorbat 85 (polyoxyetylen 20 sorbitan trioleat [9005-70-3]) còn được gọi là Alkamuls PSTO-20, Atmer 118, Crillet 45, Crillet 45LD, Glyosperse TO-20, Hetsorb TO-20E, Hodag PSTO-20, Liposorb TO-20, Lonzest STO-20, Montanox 85, Protasorb TO-20, Sorbax PTO-20, Tego STO 85, Tween 85, Tween 85LM, Tween 85N, Tween 85V; Polysorbat 120 (polyoxyetylen 20 sorbitan monoisostearat [66794-58-9]) còn được gọi là Crillet 6. Polyoxyl 15 hydroxystearat (2-hydroxyetyl-12-hydroxyoctadecanoat [70142-34-6]) còn được gọi là Solutol HS 15. Polyoxylglyxerit với các ví dụ cụ thể như Caprylocaproyl polyoxylglyxerit [73398-61-5; 223129-75-7] còn được gọi là caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit, DUBCARE GPE 810, Labrasol ALF; Lauroyl polyoxylglyxerit [57107-95-6] còn được gọi là lauroyl polyoxyl-6 glyxerit Gelucire 44/14, Labrafil M2130CS; Linoleoyl polyoxylglyxerit [61789-25-1] còn được gọi là linoleoyl polyoxyl-6 glyxerit, Labrafil M2125CS; Oleoyl polyoxylglyxerit [68424-61-3; 9004-96-0] còn được gọi là oleoyl polyoxyl-6 glyxerit, DUBCARE OLGA SF, Labrafil M1944CS; Stearoyl polyoxylglyxerit [1323-83-7; 9005-08-07] còn được gọi là stearoyl polyoxyl-32 glyxerit, Gelucire 50/13, Simulsol L165 PHA. Polyvinyl axetat phthalat [34481-48-6]. Povidon (1-etenyl-2-pyrrolidinon homopolyme [9003-39-8]) còn được gọi là E1201, Kollidon, Plasdone, Povipharm. Propylen glycol dilaurat (2-dodecanoyloxypropyl dodecanoat [22788-19-9]) còn được gọi là Capmul PG-2L, E477, Emalex PG di-L. Propylen glycol monolaurat (1,2-propandiol monolaurat [27194-74-7; 142-55-2]) còn được gọi là Capmul PG-12, Cithrol PGML, E-477, Emalex PGML, Imwitor 412, Lauroglycol 90, Lauroglycol FCC, Schercemol PGML, STELLIESTERS LPG. Pyrolidon (2-pyrrolidinon [616-45-5]) còn được gọi là Kollisolv PYR, Soluphor P. Natri bicarbonat (muối mononatri của axit cacbonic [144-55-8]) còn được gọi là E500, Effer-Soda. Natri lauryl sulfat (muối natri của axit sulfuric với monododexyl este (1:1) [151-21-3]) còn được gọi là Elfan 240, Texapon K12P. Natri polystyren sulfonat (divinylbenzen copolyme với styren, sulfonat hóa, muối natri [63182-08-1]) còn được gọi là AMBERLITE IRP69, Kayexalate, Kionex, Resonium A, Solystat. Este sorbitan với các ví dụ cụ thể như Sorbitan diisostearat (sorbitan diisooctadecanoat [68238-87-9]); Sorbitan dioleat ((Z,Z)-sorbitan di-9-octadecanoat [29116-98-1]); Sorbitan monoisostearat (sorbitan monoisooctadecanoat [71902-01-7]) còn được gọi là Arlacel 987, Crill 6, Montane 70;

Sorbitan monolaurat (sorbitan monododecanoat [1338-39-2]) còn được gọi là Alkamuls SML, Arlacel 20, Armotan ML, Crill 1, Dehymuls SML, E493, Emsorb 2515, Glycomul L, Hodag SML, Liposorb L-80, Montane 20, Protachem SML, Sorbester P12, Sorbirol L, Span 20, Tego SML; Sorbitan monooleat ((Z)-sorbitan mono-9-octadexenoat [1338-43-8]) còn được gọi là Ablunol S-80, Alkamuls SMO, Arlacel 80, Armotan MO, Capmul O, Crill 4, Crill 50, Dehymuls SMO, Drewmulse SMO, Drewsorb 80K, E494, Glycomul O, Emsorb 2500, Glycomul O, Hodag SMO, Lamesorb SMO, Liposorb O, Montane 80, Nikkol SO-10, Nissan nonion OP-80R, Norfox Sorbo S-80, Polycon S80 K, Protosorb SMO, Protachem SMO, S-Maz 80K, Sorbester P17, Sorbirol O, Sorgen 40, Sorgen S-40-H, Span 80, Tego SMO; Sorbitan monopalmitat (sorbitan monohexadecanoat [26266-57-9]) còn được gọi là Ablunol S-40, Arlacel 40, Armotan MP, Crill 2, Dehymuls SMP, E495, Glycomul P, Hodag SMP, Lamesorb SMP, Liposorb P, Montane 40, Nikkol SP-10, Nissan nonion PP-40R, Protachem SMP, Protosorb SMP, Sorbester P16, Sorbirol P, Span 40; Sorbitan monostearat (sorbitan monooctadecanoat [1338-41-6]) còn được gọi là Ablunol S-60, Alkamuls SMS, Arlacel 60, Armotan MS, Atlas 110K, Capmul S, Crill 3, Dehymuls SMS, Drewmulse SMS, Drewsorb 60K, Durtan 60, Durtan 60K, E491, Famodan MS Kosher, Glycomul S FG, Glycomul S KFG, Hodag SMS, Lamesorb SMS, Liposorb S, Liposorb SC, Liposorb S-K, Montane 60, Nikkol SP-60R, Norfox Sorbo S-60FG, Polycon S60K, Protachem SMS, Prote-sorb SMS, S-Maz 60K, S-Maz 60KHS, Sorbester P18, Sorbirol S, Sorgen 50, Span 60, Span 60K, Span 60 VS, Tego SMS; Sorbitan sesquiisostearat (sorbitan sesquioctadecanoat [71812-38-9]) còn được gọi là Protachem SQI; Sorbitan sesquioleat ((Z)-sorbitan sesqui-9-octadecanoat [8007-43-0]) còn được gọi là Arlacel C, Arlacel 83, Crill 43, Glycomul SOC, Hodag SSO, Liposorb SQO, Montane 83, Nikkol SO-15, Nissan nonion OP-83RAT, Protachem SOC, Sorgen 30, Sorgen 30, Sorgen S-30-H; Sorbitan sesquistearat (sorbitan sesquioctadecanoat [51938-44-4]); Sorbitan triisostearat (sorbitan triisooctadecanoat [54392-27-7]); Sorbitan trilaurat (sorbitan tridodecanoat [71217-21-5]) còn được gọi là Span 25; Sorbitan trioleat ((Z,Z,Z)-sorbitan tri-9-octadexenoat [26366-58-0]) còn được gọi là Ablunol S-85, Arlacel 85, Crill 45, Glycomul TO, Hodag STO, Liposorb TO, Montane 85, Nissan nonion OP-85R, Protachem STO, Prote-sorb STO, S-Maz 85K, Sorbester P37, Span 85, Tego STO;

Sorbitan tristearat (sorbitan tri-octadecanoat [26658-19-5]) còn được gọi là Alkamuls STS, Crill 35, Crill 41, Drewsorb 65K, E492, Famodan TS Kosher, Glycomul TS KFG, Hodag STS, Lamesorb STS, Liposorb TS, Liposorb TS-K, Montane 65, Protachem STS, Prote-sorb STS, Sorbester P38, Span 65, Span 65K. Axit stearic (axit octadecanoic [57-11-4]) còn được gọi là Crodacid E570, Cristal G, Cristal S, Dermofat 4919, Dervacid, DUBCARE STEA, E570, Edenor, Emersol, Extra AS, Extra P, Extra S, Extra ST, Hystrene, Industrene, Kortacid 1895, Pearl Steric, Pristerene, Speziol L2SM GF, Stellipress Micro, Tegostearic, TriStar. Sucroza palmitat ([6-[3,4-dihydroxy-2,5-bis(hydroxymethyl)oxlan-2-yl]oxy-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]metyl hexadecanoat [26446-38-8])) còn được gọi là E473, Ryoto, Sisterna PS750-C, STELLIESTERS SE 15P, Surfhope SE Cosme, Surfhope SE Pharma. Sucroza stearat (sucroza monostearat [25168-73-4]; sucroza distearat [27195-16-0]; sucroza tristearat [27923-63-3])) còn được gọi là Crodesta F, E473, Sisterna SP, STELLIESTERS SE 5S, Surfhope SE, Tegosoft TE. Tricaprylin (1,3-di(octanoyloxy)propan-2-yl octanoat [538-23-8]) còn được gọi là Captex 8000, Hest TC, Miglyol 808, Rofetan GTC, Trivent OC-G. Trimetyl- β -xylodextrin (tri-O-metyl- β -xylodextrin [55216-11-0]). Triolein (2,3-bis[[(Z)-octadec-9-enoyl]oxy]propyl (Z)-octadec-9-enoat [122-32-7] còn được gọi là Captex GTO. Vitamin E polyetylen glycol suxinat (4-O-(2-hydroxyetyl-1-O-[2,5,7,8-tetrametyl-2-(4,8,12-trimetyltridexyl)-3,4-dihydrochromen-6-yl]butandioat [9002-96-4; 30999-06-5]) còn được gọi là Speziol TPGS Pharma, VEGS.

Theo một số phương án, chất hòa tan là caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF).

Theo một số phương án, nồng độ của caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF) nằm trong khoảng từ khoảng 70% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99,9% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 75% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99,7% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 80% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 85% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99,2% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 90% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, chất hòa tan là hỗn hợp của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) và dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL).

Theo một số phương án, nồng độ của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) nằm trong khoảng từ khoảng 50% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 55% khối lượng/khối lượng đến khoảng 95% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 60% khối lượng/khối lượng đến khoảng 90% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 65% khối lượng/khối lượng đến khoảng 85% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 67% khối lượng/khối lượng đến khoảng 82% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 69% khối lượng/khối lượng đến khoảng 79% khối lượng/khối lượng. Theo một số phương án, nồng độ của dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL) nằm trong khoảng từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 8% khối lượng/khối lượng đến khoảng 35% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 10% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 12% khối lượng/khối lượng đến khoảng 27% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 14% khối lượng/khối lượng đến khoảng 24% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, chất hòa tan là hỗn hợp của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) và dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL), trong đó nồng độ của monocaprylocaprat (Capmul MCM) nằm trong khoảng từ 67% khối lượng/khối lượng đến 82% và nồng độ của dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL) nằm trong khoảng từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng,

Theo một số phương án, chất hòa tan là hỗn hợp của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) và caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF).

Theo một số phương án, nồng độ của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) nằm trong khoảng từ khoảng 35% khối lượng/khối lượng đến khoảng 95% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 40% khối lượng/khối lượng đến khoảng 90% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 45% khối lượng/khối lượng đến khoảng 85% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 55% khối lượng/khối lượng đến khoảng 80% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 60% khối lượng/khối lượng đến khoảng 75% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 62% khối lượng/khối lượng đến khoảng 72% khối lượng/khối lượng,

lượng/khối lượng. Theo một số phương án, nồng độ của caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF) nằm trong khoảng từ khoảng 10% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 22% khối lượng/khối lượng đến khoảng 37% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 24% khối lượng/khối lượng đến khoảng 34% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, chất hòa tan là hỗn hợp của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) và caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), trong đó nồng độ của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) nằm trong khoảng từ khoảng 40% khối lượng/khối lượng đến khoảng 75% khối lượng/khối lượng và nồng độ của caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF) nằm trong khoảng từ 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, chất hòa tan là hỗn hợp của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) và polysorbat 80 (Tween 80).

Theo một số phương án, nồng độ của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 70% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 35% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 37% khối lượng/khối lượng đến khoảng 47% khối lượng/khối lượng. Theo một số phương án nồng độ của polysorbat 80 (Tween 80) nằm trong khoảng từ khoảng 3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 25% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 4% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 17% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 6% khối lượng/khối lượng đến khoảng 14% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, chất hòa tan là hỗn hợp của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) và polysorbat 80 (Tween 80), trong đó nồng độ của monocaprylocaprat

(Capmul MCM) nằm trong khoảng từ 30% khối lượng/khối lượng đến 42% khối lượng/khối lượng, và nồng độ của polysorbat 80 (Tween 80) nằm trong khoảng từ 9% khối lượng/khối lượng đến 10% khối lượng/khối lượng .

Theo một số phương án, chất hòa tan là hỗn hợp của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM), caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), và polysorbat 80 (Tween 80).

Theo một số phương án, nồng độ của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 32% khối lượng/khối lượng đến khoảng 42% khối lượng/khối lượng. Theo một số phương án, nồng độ của caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF) nằm trong khoảng từ khoảng 3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 25% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 4% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 17% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 6% khối lượng/khối lượng đến khoảng 14% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng. Theo một số phương án, nồng độ của polysorbat 80 (Tween 80) nằm trong khoảng từ khoảng 3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 25% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 4% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 17% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 6% khối lượng/khối lượng đến khoảng 14% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, chất hòa tan là hỗn hợp của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM), caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), và polysorbat 80 (Tween 80), trong đó nồng độ của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) nằm trong khoảng từ 30% khối lượng/khối lượng đến 40% khối lượng/khối lượng, nồng độ của caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF) nằm trong khoảng từ 9% khối

lượng/khối lượng đến 10% khối lượng/khối lượng, nồng độ của polysorbat 80 (Tween 80) nằm trong khoảng từ 9% khối lượng/khối lượng đến 10% khối lượng/khối lượng.

Chất hòa tan theo sáng chế có sẵn trên thị trường. Do vậy, ví dụ, monocaprylocaprat (Capmul MCM) có sẵn từ nhà cung cấp Abitec Corporation, Janesville, WI, USA; caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF) có sẵn từ nhà cung cấp Gattefossé, Saint Priest, France; polysorbat 80 (Tween 80) có sẵn từ nhà cung cấp Croda Inc, Mill Hall, PA, USA; và dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL) có sẵn từ nhà cung cấp BASF SE, Ludwigshafen, Germany.

Chất nhũ hóa

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa chất nhũ hóa.

Theo một số phương án, nồng độ của chất nhũ hóa nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 70% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 35% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 38% khối lượng/khối lượng đến khoảng 48% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của chất nhũ hóa nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 33% khối lượng/khối lượng đến khoảng 43% khối lượng/khối lượng.

Chất nhũ hóa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất nhũ hóa bất kỳ trong hỗn hợp của [với số đăng ký CAS được thể hiện trong ngoặc đơn]: Acacia [9000-01-5]. Thạch [9002-18-0]. Amoni alginat [9005-34-9]. Amoni glycyrrhizat (axit α -D-glucopyranosiduric, muối (3 β ,20 β)-20-carboxy-11-oxo-30-norlean-12-en-3-yl-2-

O- β -D-glucopyranuronosyl-monoamoni; khan [53956-04-0]; (axit α -D-glucopyranosiduric, muối (3 β ,20 β)-20-carboxy-11-oxo-30-norlean-12-en-3-yl-2-O- β -D-glucopyranuronosyl-, monoamoni; pentahydrat [1407-03-0]) còn được gọi là Magnasweet. Canxi alginat [9005-35-0] còn được gọi là Calginate, Kaltostat. Canxi stearat (muối canxi của axit octadecanoic [1592-23-0]) còn được gọi là Ceasit PC, Kemistab EC-F, Synpro. Axit capric [334-48-5]. Carbomer ([9003-01-4] các tên khác (carbomer 934 [9007-16-3]; carbomer homopolymer Type C [9007-17-4]; carbomer 941 [9062-04-08]; carbomer carboxypolymetylen [9007-20-9])) còn được gọi là Acrypol, Acritamer, Carbopol, Pemulen, Tego Carbomer. Ceratonia (carob gum [9000-40-2]) còn được gọi là Meyprofleur. Rượu xetostearyl [67762-27-0; 8005-44-5] còn được gọi là Crodacol CS90, DUB SC 20D, Kolliwax CSA, Lanette O, Speziol C16-18 Pharma, Tego Alkanol 1618, Tego Alkanol 6855. Rượu xetyl (hexadecan-1-ol [36653-82-4]) còn được gọi là Avol, Cachalot, Cetanol, Crodacol C70, Crodacol C90, Crodacol C95, HallStar CO-1695, Hyfatol 16-95, Kessco CA, Lanette 16, Lipocol C, Nacol 16-95, Rita CA, Speziol C16 Pharma, Tego Alkanol 16, Vegarol 1695, Vegarol 1698. Xetyl palmitat (hexadecyl hexadecanoat [540-10-3]) còn được gọi là Crodamol CP, DUBCARE PC, Dynacerin CP, Estol 3694, Hallstar 653, Kessco CP, Palmil C, Pelemol CP, Sabowax CP, Stepan 653. Cholesterol (cholest-5-en-3 β -ol [57-88-5]). Colophony ((2R,3S,4S,5R,6R)-2-(hydroxymetyl)-6-[E]-3-phenylprop-2-enoxyl)oxan-3,4,5-triol [8050-09-7; 8050-10-0]). Dietanolamin (2,2'-iminobisetanol [111-42-2]). Glyxeryl monooleat (axit 9-octadexenoic (Z), monoeste với 1,2,3-propan-triol [25496-72-4]) còn được gọi là Aldo MO, Capmul GMO, Drewmulse GMO, DUB OG, DUBCARE OG, Hallstar GMO, Inwitor 948, Kessco GMO, Ligalub, Monomuls 90-O18, Peceol. Dầu dừa hydro hóa [68514-74-9; 8033-29-2] còn được gọi là Cegesoft, Dynasan P60, Softisan 154. Hydroxypropyl xenluloza (xenluloza, 2-hydroxypropyl ete [9004-62-2]) còn được gọi là Aero Whip, Coatcel, Klucel, Nisso HPC. Tinh bột hydroxypropyl [113894-92-1]). Lanolin (lanolin khan [8006-54-0]) còn được gọi là Coronet, E913, Lanis, Lantrol 1650, Pharmalan, Protalan khan. Lanolin, khan [8020-86-4]. Axit lauric (axit dodecanoic [143-07-7]) còn được gọi là C-1297, axit hydrofol 1255, axit hydrofol 1295, Hystrene 9512, Kortacid 1299, Lunac L70, Neo-fat 12, Neo-fat 12-43, Ninol AA62 Extra, Prifac 2920, Univol U314, Wecoline 1295. Magie oxit [1309-48-4] còn

được gọi là Descote, E530, Magcal, Magchem 100, Magnyox, Marmag, Oxymag. Triglycerit mạch trung bình [438544-49-1] còn được gọi là Bergabest, Captex 300, Captex 355, Coconad, Crodamol GTCC, Delios, Kollisol MCT, Labrafac CC, Labrafac Lipo, Labrafac WL1349, Miglyol 810, Miglyol 812, Myritol, Neobee M5, Nesatol, ProKote 2855, Stelliesters MCT, Waglinol 3/9280. Metylxenluloza (metyl este của xenluloza [9004-67-5] còn được gọi là Benecel, BonuCel, Cellacol, Culminal MC, E461, Mapolose, Methocel, Metolose, Rutocel A 55 RT, Tylose, Viscol. Dầu khoáng [8012-95-1] và rượu lanolin [8027-33-6] còn được gọi là Amerchol L-101, Protalan M-16, Protalan M-26, Vilvanolin. Tinh bột cải biến (bao gồm tinh bột kép axetyl hóa adipat [65996-63-6]; tinh bột ngô nếp xử lý bằng axit [68909-37-5]; tinh bột kép phosphat, trên cơ sở ngô nếp [55963-33-2]; tinh bột ngô nếp được oxy hóa [65996-62-5]; tinh bột natri octenyl suxinat [66829-29-6]) còn được gọi là Amprac, C*Pharm, Capsul, Clearam, Cleargum, E1401-1452, Hi-Cap, Instant Pure-Cote, Lycoat, Pure-Cote, Pure-Gel, Purity, Purity Gum, Uni-Pure. Monoetanolamin (2-aminoetanol [141-43-5]). Axit myristic (axit tetradecanoic [544-63-8] còn được gọi là Edenor C14 98-100. Rượu myristyl (tetradecan-1-ol 112-72-1)) còn được gọi là Dytol R-52, Lanette Wax KS, Lorol C14-95, Loxanol V, Nacol 14-95, Nacol 14-98, Unihydag WAX-14. Octyldodecanol [5333-42-6] còn được gọi là Euthanol G PH, Jarcol 1-20, Jeecol ODD, STELLIESTERS ODOL. Gôm acacia cải biến bằng OSA [455885-22-0]. Axit palmitic (axit hexadecanoic [57-10-13]) còn được gọi là Edenor C16 98-100, Emersol 140, Emersol 143, Hydrofol, Hystrene 9016, Industrene 4516, Lunac P-95. Pectin [9000-69-5]) còn được gọi là E440, Genu, Unipeptine U. Polycarbophil [9003-97-8] còn được gọi là Noveon AA-1. Polyoxyetylen stearat (polyoxyetylen stearat [9004-99-3]; polyoxyetylen distearat [9005-08-7]) còn được gọi là Marlosol với các ví dụ cụ thể như Polyoxyl 2 stearat còn được gọi là Hodag DGS, Lipo DGS, Lipopeg 2-DEGS; Polyoxyl 4 stearat còn được gọi là Acconon 200-MS, Hodag 20-S, Lipopeg 2-DEGS, Protamate 200-DPS; Polyoxyl 6 stearat còn được gọi là Cerasynt 616, DUB SPEG, Kessco PEG 300 Monostearat, Lipal 300S, Lipopeg 3-S, Polystate C, Protamate 300-DPS; Polyoxyl 8 stearat còn được gọi là Acconon 400-MS, Cerasynt 660, Cithrol 4MS, Crodet S8, Emerest 2640, Grocor 400, Hodag 40-S, Kessco PEG-400 Monostearat, Lipopeg 4-S, Myrj 45, Pegosperse 400 MS, Protamate 400-DPS, Ritapeg 400 MS; Polyoxyl 12 stearat

còn được gọi là Hodag 60-S, Kessco PEG-600 Monostearat, Lipopeg 6-S, Pegosperse 600 MS, Protomate 600-DPS; Polyoxyl 20 stearat còn được gọi là Cerasynt 840, Hodag 100-S, Kessco PEG-1000 Monostearat, Lipopeg 10-S, Myrj 49, Pegosperse 1000MS, Protomate 1000-DPS; Polyoxyl 30 stearat còn được gọi là Myrj 51; Polyoxyl 40 stearat còn được gọi là Crodet S40, E431, Emerest 2672, Hodag POE (40) MS, Lipal 395, Lipopeg 39-S, Myrj 52, Protamate 2000-DPS, Ritox 52, Simusol M52; Polyoxyl 50 stearat còn được gọi là Atlas G-2153, Crodet S50, Lipal 505, Myrj 53; Polyoxyl 100 stearat còn được gọi là Lipopeg 100-S, Myrj 59, Protamate 4400-DPS, Ritox 53; Polyoxyl 150 stearat còn được gọi là Hodag 600-S, Ritox 59; Polyoxyl 4 distearat còn được gọi là Hodag 22-S; Polyoxyl 8 distearat còn được gọi là Hodag 42-S, Kessco PEG 400 DS, Protamate 400-DS; Polyoxyl 12 distearat còn được gọi là Hodag 62-S, Kessco PEG 600 Distearat, Protamate 600-DS; Polyoxyl 32 distearat còn được gọi là Hodag 154-S, Kessco PEG 1540 Distearat; Polyoxyl 150 distearat còn được gọi là Hodag 602-S, Kessco PEG 6000 DS, Lipopeg 6000DS, Protamate 6000-DS. Kali alginat [9005-36-1] còn được gọi là Improved Kelmar, Protanal. Propylen glycol alginat [9005-37-2] còn được gọi là E405, Kelcoloid, Kimiloid, Manucol Ester, PGA, Profoam, TIC Pretested. Glyxerit từ cây hoa rum [79982-97-1]. Saponit [1319-41-1] còn được gọi là Afrodít, Invite 1016, Ionite P, Laponite, SapCa-1, Smectiton SA, SMI 200H, Stevensonite, Sumecton 5A, SY 5, Veegum S6198. Natri borat (dinatri tetraborat decahydrat [1303-96-4]) còn được gọi là E285. Natri xitrat dihydrat (trinatri 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat dihydrat [6132-0403]). Natri lactat [72-17-3] còn được gọi là E325, Lacolin, Patlac, Purasal, Ritalac NAL. Natri stearat (natri octadexenoat [822-16-2]) còn được gọi là Kemilub ES, Prodhygiene, STELLIESTERS SE 5S. Rượu stearyl (1-octadecanol [112-92-5]) còn được gọi là Alfol 18, Cachalot, Crodacol S95, Hyfatol 18-95, Hyfatol 18-98, Kolliwax SA, Lanette 18, Lipocol S, Nacol 18-94, Nacol 18-98, Nacol 18-99, Rita SA, Speziol C18 Pharma, Stearol, Stenol, Tego Alkanol 18, Vegarol 1895, Vegarol 1898. Tragacanth (gôm tragacanth [9000-65-1]) còn được gọi là E413. Trietanolin (2,2',2''-nitritrietanol [102-71-6]) còn được gọi là Tealan. Gôm xanthan [11138-66-2] còn được gọi là Grindsted, Keldent, Keltrol, Rhodicare S, Rhodigel, Rhodopol, Satiexane U, Vanzan NF, Xantural.

Theo một số phương án, chất nhũ hóa là glyxeryl monooleat (Pecol).

Theo một số phương án, nồng độ của glyxeryl monooleat (Peceol) nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 70% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 35% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 38% khối lượng/khối lượng đến khoảng 48% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của glyxeryl monooleat (Peceol) nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 33% khối lượng/khối lượng đến khoảng 43% khối lượng/khối lượng.

Chất nhũ hóa theo sáng chế là có sẵn trên thị trường. Do vậy, ví dụ, glyxeryl monooleat (Peceol) có sẵn trên thị trường từ nhà cung cấp Gattefossé, Saint Priest, France.

Chất chống oxy hóa

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa chất chống oxy hóa.

Theo một số phương án, nồng độ của chất chống oxy hóa nằm trong khoảng từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng đến khoảng 4% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1,8% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của chất chống oxy hóa nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng, từ

khoảng 0,01% khối lượng/khối lượng đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,08% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,4% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của chất chống oxy hóa nằm trong khoảng từ khoảng 0,002% khối lượng/khối lượng đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,01% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,03% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,15% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của chất chống oxy hóa nằm trong khoảng từ khoảng 0,0005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,001% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,002% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,01% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,04% khối lượng/khối lượng.

Chất chống oxy hóa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống oxy hóa bất kỳ hoặc hỗn hợp của [số đăng ký CAS được thể hiện trong ngoặc đơn]: Axeton natri bisulfite (axit 2-hydroxy-2-propansulfonic, muối natri [540-92-1]). Alpha tocopherol (hỗn hợp triệt quang ($\pm$)-(2RS,4'RS,8'RS)-2,5,7,8-tetrametyl-2-(4',8',12'-trimethyltridexyl)-6-chroman-6-ol [10191-41-0]) – còn được gọi là DL-alpha tocopherol, và dạng xuất hiện tự nhiên D-alpha tocopherol (2R,4'R,8'R)-alpha-tocopherol)) còn được gọi là Copherol F1300, E307, Vitamin E. Axit ascorbic (axit L-(+)-ascorbic [50-81-7]) còn được gọi là C-97, E300. Ascorbyl palmitat (axit L-ascorbic 6-hexdecanoat [137-66-6]) còn được gọi là E304). Hydroxyanisol butyl hóa (BHA) (2-tert-butyl-4-methoxyphenol [25013-16-5]) còn được gọi là E320, Nipinox BHA, Nipantiox 1-F, Tenox BHA. Hydroxytoluen butyl hóa (BHT) (2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol [128-37-

0] còn được gọi là Agidol, Dalpac, E321, Embanox BHT, Impruvol, Ionol CP, Nipanox BHT, OHS28890, Sustane, Tenox BHT, Topanol, Vianol. Cacbon dioxit [124-38-9] còn được gọi là E290. Axit xitric monohydrat (axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic monohydrat [5949-29-1] còn được gọi là E330. Dodexyl galat (dodexyl 3,4,5-trihydroxybenzoat [1166-52-5]) còn được gọi là E312, Nipagallin LA, Progallin LA. Axit erythorbic (axit D-isoascorbic [89-65-6]) còn được gọi là E315. Etyl oleat (axit (Z)-9-octadexenoic, etyl este [111-62-6]) còn được gọi là Crodamol EO, DUBCARE OE, Kessco EO. Histidin (axit (S)-2-amino-3-(imidazol-4-yl)propanoic [71-00-1]) còn được gọi là Ajipure. Axit malic (axit hydroxybutandioic [6915-15-7; axit (RS)-($\pm$)-hydroxybutandioic [617-48-1]) còn được gọi là E296. D-Manosa ((3S,4S,5S,6R)-6-(hydroxymetyl)oxan-2,3,4,5-tetrol [3458-28-4] còn được gọi là MannoTab. Monothioglyxerol (3-mercapto-1,2-propanediol [96-27-5]). Niacinamit (3-pyridincacboxamit [98-92-0]). Octyl galat (octyl 3,4,5-trihydroxybenzoat [1034-01-1]) còn được gọi là E311. Axit phosphoric (axit orthophosphoric [7664-38-2]) còn được gọi là E338. Kali metabisulfit (dikali pyrosulfit [16731-55-8]) còn được gọi là E224. Axit propionic [79-09-4] còn được gọi là E280. Propyl galat (propyl este của axit 3,4,5-trihydroxybenzoic [121-79-9] còn được gọi là E310, Progallin P, Tenox PG. Natri ascorbat (mononatri L-(+)-ascorbat [134-03-2] còn được gọi là E301, SA-99. Natri formaldehyt sulfoxylat ([149-44-0]; natri formaldehyt sulfoxylat dihydrat [6035-47-8]) còn được gọi là Rongalite. Natri metabisulfit (natri pyrosulfit [7681-57-4]) còn được gọi là E221. Natri sulfit [7757-83-7] còn được gọi là E221. Natri thiosulfat (natri thiosulfat khan [7772-98-7]; natri thiosulfat pentahydat [10102-17-7]) còn được gọi là Ametox, Sodothioliol, Sulfothiorine. Lưu huỳnh dioxit [7446-09-05] còn được gọi là E220. Thymol ([89-83-8]; *m*-thymol [3228-0303]) còn được gọi là Flavinol, Intrazol, Medophyll.

Theo một số phương án, chất chống oxy hóa được chọn từ DL-Alpha tocopherol (Vitamin E), hydroxytoluen butyl hóa (BHT), và hydroxyanisol butyl hóa (BHA), và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, chất chống oxy hóa là hydroxytoluen butyl hóa (BHT).

Theo một số phương án, nồng độ của hydroxytoluen butyl hóa (BHT) nằm trong khoảng từ khoảng 0,0005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1% khối lượng/khối

lượng, từ khoảng 0,001% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,002% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,01% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,04% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, chất chống oxy hóa là hydroxyanisol butyl hóa (BHA).

Theo một số phương án, nồng độ của hydroxyanisol butyl hóa (BHA) nằm trong khoảng từ khoảng 0,0005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,001% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,002% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,01% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,04% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, chất chống oxy hóa là DL-Alpha tocopherol (Vitamin E).

Theo một số phương án, nồng độ của DL-Alpha tocopherol (Vitamin E) nằm trong khoảng từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng đến khoảng 4% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1,8% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng, hoặc từ 0,05% khối lượng/khối lượng đến 1,5% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của DL-alpha tocopherol (Vitamin E) nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,01% khối lượng/khối lượng đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng, từ

khoảng 0,08% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,4% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, nồng độ của DL-alpha tocopherol (Vitamin E) nằm trong khoảng từ khoảng 0,002% khối lượng/khối lượng đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,01% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,03% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,15% khối lượng/khối lượng.

Chất chống oxy hóa theo sáng chế là có sẵn trên thị trường. Theo đó, ví dụ, DL-alpha-tocopherol (Vitamin E) có sẵn từ nhà cung cấp BASF SE, Ludwigshafen, Germany; hydroxyanisol butyl hóa (BHA) có sẵn từ nhà cung cấp Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA; và hydroxytoluen butyl hóa (BHT) có sẵn từ nhà cung cấp Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa:

(a) hợp chất A hoặc muối được dụng của nó; và

(b) chất hòa tan được chọn từ caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM), dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL), polysorbat 80 (Tween 80), và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa:

(a) hợp chất A; và

(b) chất hòa tan được chọn từ caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM), dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL), polysorbat 80 (Tween 80), và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa:

(a) hợp chất A hoặc muối được dụng của nó;

(b) chất hòa tan được chọn từ caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM), dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL), polysorbat 80 (Tween 80), và hỗn hợp của chúng; và

(c) chất chống oxy hóa được chọn từ hydroxytoluen butyl hóa (BHT), hydroxyanisol butyl hóa (BHA), DL-alpha tocopherol (Vitamin E), và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, được phẩm chứa:

(a) hợp chất A;

(b) chất hòa tan được chọn từ caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL), polysorbat 80 (Tween 80), và hỗn hợp của chúng; và

(c) chất chống oxy hóa được chọn từ hydroxytoluen butyl hóa (BHT), hydroxyanisol butyl hóa (BHA), DL-alpha tocopherol (Vitamin E), và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, được phẩm chứa:

(a) hợp chất A hoặc muối được dụng của nó;

(b) chất hòa tan được chọn từ caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM), dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL), polysorbat 80 (Tween 80), và hỗn hợp của chúng;

(c) chất nhũ hóa là glyxeryl monooleat (Peceol); và

(d) chất chống oxy hóa được chọn từ hydroxytoluen butyl hóa (BHT), hydroxyanisol butyl hóa (BHA), DL-alpha tocopherol (Vitamin E), và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, được phẩm chứa:

(a) hợp chất A;

(b) chất hòa tan được chọn từ caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM), dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL), polysorbat 80 (Tween 80), và hỗn hợp của chúng;

(c) chất nhũ hóa là glyxeryl monooleat (Peceol); và

(d) chất chống oxy hóa được chọn từ hydroxytoluen butyl hóa (BHT), hydroxyanisol butyl hóa (BHA), DL-alpha tocopherol (Vitamin E), và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất A, caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), và hydroxytoluen butyl hóa (BHT).

Theo một số phương án, dược phẩm chứa:

(a) hợp chất A có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,8% khối lượng/khối lượng đến khoảng 15% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng;

(b) caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 70% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99,9% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 75% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99,7% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 80% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 85% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99,2% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 90% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99% khối lượng/khối lượng; và

(c) hydroxytoluen butyl hóa (BHT) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,0005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,001% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,002% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,01% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,04% khối lượng/khối lượng

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất A, glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL), và hydroxytoluen butyl hóa (BHT).

Theo một số phương án, dược phẩm chứa:

(a) hợp chất A có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,8% khối lượng/khối lượng đến khoảng 15% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng;

(b1) glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 50% khối lượng/khối lượng đến khoảng 99% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 55% khối lượng/khối lượng đến khoảng 95% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 60% khối lượng/khối lượng đến khoảng 90% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 65% khối lượng/khối lượng đến khoảng 85% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 67% khối lượng/khối lượng đến khoảng 82% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 69% khối lượng/khối lượng đến khoảng 79% khối lượng/khối lượng;

(b2) dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 8% khối lượng/khối lượng đến khoảng 35% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 10% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 12% khối lượng/khối lượng đến khoảng 27% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 14% khối lượng/khối lượng đến khoảng 24% khối lượng/khối lượng; và

(c) hydroxytoluen butyl hóa (BHT) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,0005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,001% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,002% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng, từ

khoảng 0,01% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,04% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất A, glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM), caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), và hydroxylanisol butyl hóa (BHA).

Theo một số phương án, dược phẩm chứa:

(a) hợp chất A có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,8% khối lượng/khối lượng đến khoảng 15% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng;

(b1) glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 35% khối lượng/khối lượng đến khoảng 95% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 40% khối lượng/khối lượng đến khoảng 90% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 45% khối lượng/khối lượng đến khoảng 85% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 55% khối lượng/khối lượng đến khoảng 80% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 60% khối lượng/khối lượng đến khoảng 75% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 62% khối lượng/khối lượng đến khoảng 72% khối lượng/khối lượng;

(b2) caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 10% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 22% khối lượng/khối lượng đến khoảng 37% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 24% khối lượng/khối lượng đến khoảng 34% khối lượng/khối lượng; và

(c) hydroxylanisol butyl hóa (BHA) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,0005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,001% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng, từ

khoảng 0,002% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,01% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,04% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất A, glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM), polysorbat 80 (Tween 80), glyxeryl monooleat (Peceol), và DL-alpha tocopherol (Vitamin E).

Theo một số phương án, dược phẩm chứa:

(a) hợp chất A có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,8% khối lượng/khối lượng đến khoảng 15% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng;

(b1) glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 70% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 35% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 37% khối lượng/khối lượng đến khoảng 47% khối lượng/khối lượng;

(b2) polysorbat 80 (Tween 80) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 25% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 4% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 17% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 6% khối lượng/khối lượng đến khoảng 14% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng;

(c) glyxeryl monooleat (Peceol) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 70% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 35% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 38% khối lượng/khối lượng đến khoảng 48% khối lượng/khối lượng; và

(d) DL-Alpha tocopherol (Vitamin E) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng đến khoảng 4% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1,8% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất A, glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM), caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF), polysorbat 80 (Tween 80), glyxeryl monooleat (Peceol), và DL-alpha tocopherol (Vitamin E).

Theo một số phương án, dược phẩm chứa:

(a) hợp chất A có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,8% khối lượng/khối lượng đến khoảng 15% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng;

(b1) glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng

25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 32% khối lượng/khối lượng đến khoảng 42% khối lượng/khối lượng;

(b2) caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 25% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 4% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 17% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 6% khối lượng/khối lượng đến khoảng 14% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng;

(b3) polysorbat 80 (Tween 80) có mặt với nồng độ từ khoảng 3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 25% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 4% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 17% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 6% khối lượng/khối lượng đến khoảng 14% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng;

(c) glyxeryl monooleat (Peceol) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 33% khối lượng/khối lượng đến khoảng 43% khối lượng/khối lượng; và

(d) DL-Alpha tocopherol (Vitamin E) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng đến khoảng 4% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1,8% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa:

(a) hợp chất A có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,8% khối lượng/khối lượng đến khoảng 15% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng;

(b1) glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 32% khối lượng/khối lượng đến khoảng 42% khối lượng/khối lượng;

(b2) caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 25% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 4% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 17% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 6% khối lượng/khối lượng đến khoảng 14% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng;

(b3) polysorbat 80 (Tween 80) có mặt với nồng độ từ khoảng 3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 25% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 4% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 17% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 6% khối lượng/khối lượng đến khoảng 14% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng;

(c) glyxeryl monooleat (Peceol) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối

lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 33% khối lượng/khối lượng đến khoảng 43% khối lượng/khối lượng; và

(d) DL-Alpha tocopherol (Vitamin E) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,01% khối lượng/khối lượng đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,08% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,4% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa:

(a) hợp chất A có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 30% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,8% khối lượng/khối lượng đến khoảng 15% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng;

(b1) glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 32% khối lượng/khối lượng đến khoảng 42% khối lượng/khối lượng;

(b2) caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 25% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 4% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 17% khối lượng/khối lượng, từ khoảng

6% khối lượng/khối lượng đến khoảng 14% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng;

(b3) polysorbat 80 (Tween 80) có mặt với nồng độ từ khoảng 3% khối lượng/khối lượng đến khoảng 25% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 4% khối lượng/khối lượng đến khoảng 20% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 17% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 6% khối lượng/khối lượng đến khoảng 14% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng;

(c) glyxeryl monooleat (Peceol) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 65% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng/khối lượng đến khoảng 55% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng/khối lượng đến khoảng 50% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 45% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 33% khối lượng/khối lượng đến khoảng 43% khối lượng/khối lượng; và

(d) DL-Alpha tocopherol (Vitamin E) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,002% khối lượng/khối lượng đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,005% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,01% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,02% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng, từ khoảng 0,03% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng, hoặc từ khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,15% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa:

(a) hợp chất A từ khoảng 1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng hoặc từ khoảng 5% khối lượng/khối lượng đến khoảng 10%;

(b1) glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 30% khối lượng/khối lượng đến khoảng 40% khối lượng/khối lượng;

(b2) caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng;

(b3) polysorbat 80 (Tween 80) có mặt với nồng độ từ khoảng 7% khối lượng/khối lượng đến khoảng 13% khối lượng/khối lượng;

(c) glyxeryl monooleat (Peceol) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 33% khối lượng/khối lượng đến khoảng 43% khối lượng/khối lượng; và

(d) DL-Alpha tocopherol (Vitamin E) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% khối lượng/khối lượng đến khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/thể tích đến 1,0% khối lượng/thể tích.

Các tác nhân điều trị bổ sung

Cần hiểu rằng, hợp chất A hoặc muối được dụng được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Do vậy, theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất A hoặc muối được dụng và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung. Theo cách khác, hợp chất A hoặc muối được dụng và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung có thể được phối chế trong các dược phẩm riêng biệt. Theo một số phương án, các dược phẩm riêng biệt có thể được chứa trong một bộ kit dược phẩm.

Ví dụ về tác nhân điều trị bổ sung thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chủ vận α 2-adrenergic và chất chủ vận thụ thể imidazoline như clonidine; chất chống trầm cảm bao gồm chất ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRIs) như citalopram, dapoxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine và sertraline, và chất ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin–norepinephrine (SNRIs) như desvenlafaxine, duloxetine, levomilnacipran, milnacipran và venlafaxine, và chất điều biến và chất kích thích serotonin (SMSs) như vortioxetine và vilazodone, cả chất ức chế tái hấp thu serotonin–noradrenaline–dopamine như tesofensine; thuốc chống béo phì/giảm cân bao gồm chất chủ vận nghịch đối với thụ thể cannabinoid CB1 như rimonabant,

và chất chủ vận thụ thể MC4 như bremelanotide, modimelanotide, PF-00446687, PL-6983, PL-8905, setmelanotide, và các thuốc mà chúng làm cải thiện sự kiểm soát đường huyết như insulin và các dạng tác động kéo dài của hormon này như aspart, detemir, glargine, isophane và lispro, và chất ức chế dipeptidyl peptidaza-4 (DPP-4) như anagliptin, aloglitin, dutogliptin, linagliptin, omarigliptin, saxagliptin, sitagliptin, teneligliptin, trelagliptin và vildagliptin, và chất chủ vận thụ thể GLP-1 như albiglutide, dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide và semaglutide, chất ức chế vận chuyển natri-glucoza kiểu phụ 2 (SGLT-2) như canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin và ipragliflozin, và chất ức chế glycosit hydrolaza như acarbose và miglitol, và meglitinide như repaglinide và nateglinide, và sulfonylure như glibenclamide (glyburide), glibornuride, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone, glisoxepide và glycopyramide, và thiazolidinedione như pioglitazone và rosiglitazone, cũng bằng cách đạt được sự kiểm soát đường huyết bằng cách làm giảm sự sản xuất glucoza ở gan, làm giảm sự hấp thu glucoza và gia tăng sự hấp thu glucoza qua trung gian insulin như metformin, và chất kích thích tâm thần / chống co giật như phentermine/topiramate, và chất ức chế tái hấp thu norepinephrine-dopamine (NDRI), chất đối kháng thụ thể nicotinic / chất đối kháng opiate như bupropion/naltrexone, và chất chủ vận thụ thể chọn lọc serotonin 2c như lorcaserin, và chất ức chế phosphodiesteraza typ-4 như apremilast, cilomilast, ibudilast, piclamilast và roflumilast; chất chủ vận kappa opioid như chất tương tự dynorphin, nalfurafine và pentazocine; chất ức chế men aromataza như anastrozole, exemestane, letrozole và testolactone; chất chủ vận thụ thể hormon giải phóng gonadotropin như leuprolide, buserelin, histrelin, goserelin, deslorelin, nafarelin và triptorelin; chất đối kháng thụ thể hormon giải phóng gonadotropin như ASP1707, elagolix, relugolix và linzagolix (OBE2109); và kháng androgen (chất chẹn thụ thể androgen) như cyproterone axetat, apalutamide, bicalutamide, darolutamide, enzalutamide, flutamide, nilutamide; chất ức chế CYP17A1 như abiraterone, ketoconazole và seviteronel; và chất chẹn thụ thể androgen và chất ức chế CYP17A1 kết hợp như galeterone, và liệu pháp điều trị thay thế hormon như các thuốc chỉ chứa duy nhất estrogen bao gồm estrogen liên hợp, estradiol, estrogen este hóa, estropipate và estrogen liên hợp tổng hợp; các thuốc chỉ chứa progestin bao gồm progesterone micron hóa và medroxyprogesterone axetat; estrogen kết hợp và các thuốc progestin bao

gồm estradiol/ norethindrone axetat, estradiol/ drospirenone, estradiol/ levonorgestrel, ethinyl estradiol/ norethindrone axetat, estradiol/ norgestimate, estrogen liên hợp/ medroxyprogesterone; estrogen kết hợp và SERMS bao gồm estrogen liên hợp/ bazedoxifene; chất điều biến thụ thể chọn lọc estrogen (SERMs) như bazedoxifene, clomifene, xyclofenil, tamoxifen, ormeloxifene, toremifene, raloxifene, lasofoxifene và ospemifene; chất thoái biến thụ thể chọn lọc estrogen (SERDs) như fulvestrant, brilanestrant và elacestrant.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được chọn từ chất ức chế aromataza như anastrozole, exemestane, letrozole và testolactone; chất điều biến thụ thể chọn lọc estrogen (SERMs) như bazedoxifene, clomifene, xyclofenil, tamoxifen, ormeloxifene, ospemifene, toremifene, raloxifene và lasofoxifene; chất thoái biến thụ thể chọn lọc estrogen (SERDs) như fulvestrant, brilanestrant và elacestrant.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được chọn từ thuốc mà chúng làm cải thiện sự kiểm soát đường huyết như insulin và các dạng tác động kéo dài của hormon này như aspart, detemir, glargine, isophane và lispro, và chất ức chế dipeptidyl peptidaza-4 (DPP-4) như anagliptin, aloglitin, dutogliptin, linagliptin, omarigliptin, saxagliptin, sitagliptin, teneligliptin, trelagliptin và vildagliptin, và chất chủ vận thụ thể GLP-1 như albiglutide, dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide và semaglutide, chất ức chế vận chuyển natri-glucoza kiểu phụ 2 (SGLT-2) như canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin và ipragliflozin, và chất ức chế glycosit hydrolaza như acarbose và miglitol, và meglitinide như repaglinide và nateglinide, và sulfonylure như glibenclamide (glyburide), glibornuride, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone, glisoxepide và glycopyramide, và thiazolidinedione như pioglitazone và rosiglitazone, cũng bằng cách đạt được sự kiểm soát đường huyết bằng cách làm giảm sản xuất glucoza ở gan, làm giảm hấp thu glucoza và làm tăng sự hấp thu glucoza qua trung gian insulin như metformin.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được chọn từ các thuốc mà chúng làm cải thiện sự kiểm soát đường huyết như insulin và các dạng tác động kéo dài của hormon này như aspart, detemir, glargine, isophane và lispro, và chất ức chế dipeptidyl peptidaza-4 (DPP-4) như anagliptin, aloglitin, dutogliptin, linagliptin,

omarigliptin, saxagliptin, sitagliptin, teneligliptin, trelagliptin và vildagliptin, và chất chủ vận thụ thể GLP-1 như albiglutide, dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide và semaglutide; và chất ức chế vận chuyển natri-glucoza kiểu phụ 2 (SGLT-2) như canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin và ipragliflozin; và sulfonyleure như glibenclamide (glyburide), glibornuride, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone, glisoxepide và glycopyramide, và làm tăng sự hấp thụ glucoza qua trung gian insulin như metformin.

Các khía cạnh khác của dược phẩm

Dược phẩm theo sáng chế được phối chế để dùng theo đường uống (tức là, dược phẩm uống).

Dược phẩm để dùng theo đường uống theo sáng chế là các viên nang mềm được nạp, chẳng hạn các viên nang gelatin.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra sử dụng các phương pháp và kỹ thuật thông thường được sử dụng trong điều chế các chế phẩm như vậy trong ngành công nghiệp dược phẩm.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế theo cách thông thường, chẳng hạn, bằng cách trộn thích hợp các thành phần trong một hoặc nhiều bình, các thành phần được hòa tan sử dụng các kỹ thuật dược phẩm xác định.

Trong một quy trình điển hình bào chế dược phẩm theo sáng chế, thành phần hoạt tính được hòa tan trong hỗn hợp của các tá dược duy trì nhiệt độ ở trong khoảng từ 30°C đến 40°C trong môi trường khí quyển trơ, chẳng hạn mền bọc khí nitơ, và dưới ánh sáng màu vàng hoặc được bảo vệ tránh ánh sáng, cho tới khi thành phần hoạt tính được hòa tan hoàn toàn và sau đó, được bảo quản trong các đồ chứa gắn kín cho tới khi sử dụng tiếp theo.

Thành phần hoạt tính được chọn từ hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó, hoặc hợp chất A ở dạng tinh thể khan (dạng 1) hoặc thành phần hoạt tính là hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó, hoặc hợp chất A ở dạng tinh thể khan (dạng 1) với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung.

Do vậy, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm theo sáng chế bằng cách hòa tan thành phần hoạt tính trong ít nhất một tá dược.

Theo một số phương án, thành phần hoạt tính là hợp chất A hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, thành phần hoạt tính là hợp chất A.

Theo một số phương án, thành phần hoạt tính là hợp chất A ở dạng tinh thể khan (dạng 1).

Theo một số phương án, thành phần hoạt tính là hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, hoặc hợp chất A ở dạng tinh thể khan (dạng 1) với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung.

Cần hiểu rằng, vỏ nang của viên nang gelatin mềm theo sáng chế có thể được tạo ra thích hợp từ các gelatin như Gelatin, NF, EP và có thể bao gồm các chất dẻo hóa như anidrisorb, glyxerin hoặc sorbitol, nước, chất bảo quản, (các) chất tạo màu, và (các) chất làm mờ đục như titan dioxit.

Nang có thể có hình dạng bất kỳ, tốt hơn nang có thể được kéo thuôn dài như dạng bầu dục, dạng thuôn, dạng trái xoan hoặc hình trụ với các đầu được làm tròn. Theo một số phương án, nang chứa từ khoảng 1 mg đến khoảng 500 mg, từ khoảng 1 mg đến khoảng 250 mg, từ khoảng 1 mg đến khoảng 100 mg, từ khoảng 2 mg đến khoảng 50 mg, từ khoảng 3 mg đến khoảng 40 mg, từ khoảng 4 mg đến khoảng 30 mg, hoặc từ khoảng 5 mg đến khoảng 29 mg hợp chất A. Theo một số phương án, nang chứa khoảng 5 mg, khoảng 6 mg, khoảng 7 mg, khoảng 8 mg, khoảng 9 mg, khoảng 10 mg, khoảng 11 mg, khoảng 12 mg, khoảng 13 mg, khoảng 14 mg, khoảng 15 mg, khoảng 16 mg, khoảng 17 mg, khoảng 18 mg, khoảng 19 mg, khoảng 20 mg, khoảng 21 mg, khoảng 22 mg, khoảng 23 mg, khoảng 24 mg, khoảng 25 mg, khoảng 26 mg, khoảng 27 mg, khoảng 28 mg, hoặc khoảng 29 mg hợp chất A.

Cần hiểu rằng, lượng cần thiết của hợp chất A trong dược phẩm theo sáng chế sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm mức độ trầm trọng của tình trạng cần điều trị và tuổi và tình trạng của đối tượng tiếp nhận và cuối cùng là theo sự quyết định của bác sĩ điều trị.

Nang gelatin mềm có thể chứa các tỷ lệ khác nhau về gelatin, glyxerin, dung dịch sorbitol sorbitan và nước.

Cần hiểu rằng, nang gelatin mềm có thể được điều chế theo các phương pháp và kỹ thuật đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực. Chẳng hạn, nang gelatin mềm có thể được điều chế theo quy trình tạo nang bằng khuôn quay.

Quy trình khuôn quay liên quan đến sự tạo ra liên tục sự hàn kín nhiệt giữa hai băng gelatin, đồng thời với việc dùng liều chất lỏng nạp trong trong mỗi một nang. (*J.P. Stanley, the Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed., 1986, p398-412*).

Cụ thể trong quy trình tạo nang, bể chứa gelatin được đặt ở trên máy tạo nang. Khối gelatin chuyển đổi được cấp nhờ trọng lực qua hai ống gelatin gia nhiệt vào trong các hộp trái gelatin gia nhiệt. Ở đầu của mỗi ống gelatin có một van điều biến. Van điều biến được bố trí một màng ngăn mà nó kết nối với khí nén. Túi lọc mắt lưới 100 micron được gắn ở đầu của van điều biến lọc các hạt bất kỳ từ khối gel. Mức gelatin bên trong hộp trái liệu kích hoạt công tắc gần cho phép khí nén đóng màng ngăn bên trong van điều biến, bằng cách đó làm dừng dòng khối gelatin. Khi mà mức gelatin trong hộp giảm xuống, khí nén được khử kích hoạt cho phép gelatin chảy qua van điều biến. Hộp trái liệu được lắp ở trên trống đúc trên mỗi một phía của máy tạo nang và được bắt chặt bằng các giá lắp. Hộp trái liệu trái khối gelatin lên trên trống đúc đồng đều ở độ dày mong muốn.

Máy tạo nang đúc một băng mỏng gelatin nóng chảy lên trống đúc hình tròn được làm lạnh bằng nước mà trống này quay ở tốc độ tỷ lệ trực tiếp với tốc độ của máy/khuôn. Băng gelatin được làm lạnh trên trống đúc, sau đó được kéo ra và được xuyên qua một chuỗi ống phun, các ống này bôi trơn bên trong và bên ngoài của băng gelatin. Ngay sau khi băng gelatin được bôi trơn, nó chạy qua bộ phận in trực tiếp, bộ phận này phủ lôgô in lên băng. Tiếp theo, băng gelatin được xuyên qua máy tạo nang giữa nệm chèn và khuôn quay. Nệm chèn được bố trí ở mặt trên của băng gelatin và khuôn quay. Nệm chèn được sử dụng để gia nhiệt băng gelatin trước khi khuôn quay cắt vỏ gelatin mềm thành hai nửa. Nhiệt từ nệm chèn được sử dụng để tạo thuận lợi cho việc gắn kín hai nửa vỏ gelatin mềm. Ngoài ra, nệm chèn được dùng trong việc nạp đầy nang gelatin mềm,

thông qua bơm thuốc dịch chuyển dương, bơm này định liều nguyên liệu nạp qua nệm chèn vào trong nang gelatin mềm tạo thành.

Trước khi bắt đầu tạo nang, một số lần khởi động để kiểm tra quy trình được tiến hành. Khi tất cả các thông số nằm trong khoảng chấp nhận được theo bản ghi mề chính (Master Batch Record), quy trình tạo nang được khởi đầu. Các thao tác kiểm tra trong quy trình được tiến hành tại các khoảng thời gian đều đặn trong khi tạo nang để kiểm tra các đáp ứng quy trình và kết quả được ghi lại. Hệ thống dữ liệu điện tử ghi một cách tự động thời gian thu thập mẫu, kết quả trong quy trình và bất kỳ sự sai lệch hoặc các biến cố sản xuất nào trong quá trình tạo nang. Các thao tác kiểm tra trong quy trình bao gồm: khối lượng nạp, khối lượng vỏ, và độ dày mỗi hàn kín (mỗi hàn kín trước và mỗi hàn kín sau). Các thao tác kiểm tra trực quan được tiến hành tại máy, bao gồm hình dạng gelatin mềm và chất lượng in trong quy trình tạo nang. Khối lượng vỏ gelatin mềm được xác định và ghi lại ở cùng thời điểm khối lượng nạp được xác định. Khối lượng nạp và vỏ được ghi lại tại các khoảng giãn cách đều đặn với các thao tác kiểm tra độ dày mỗi hàn kín (mỗi hàn kín trước và mỗi hàn kín sau). Sau khi tạo nang, các nang gelatin mềm được lật nhào cho tới khi chúng có thể được trải lên các khay nông để cho các nang nguội và mất nước. Các khay nông chứa nang gelatin mềm sau đó được sấy khô trong hầm sấy ở điều kiện độ ẩm và nhiệt độ được kiểm soát để làm giảm hàm lượng ẩm của vỏ nang để ngăn chặn sự sinh trưởng của nấm mốc và vi khuẩn, tránh cho các nang không bị dính với nhau và cung cấp độ cứng và hình dạng thích hợp cho nang. Điểm kết thúc sấy khô điển hình được xác định thông qua thử nghiệm về độ cứng. Khi đạt tới đích độ cứng tiêu chuẩn, nang gelatin mềm khi đó được chuyển từ các khay nông vào trong các khay sâu sau khi lấy ra khỏi hầm sấy để đóng gói số lượng lớn.

Việc sản xuất thương mại tuân theo quy trình tương tự nhưng ở quy mô lớn hơn nhiều. Dòng thời gian trong sản xuất một mề đơn ~1000000 nang gelatin mềm có thể nằm trong khoảng từ 4 đến 5 ngày tới trên 14 ngày, phụ thuộc chủ yếu vào giai đoạn thời gian sấy khô nang.

Do vậy, sáng chế đề cập đến phương pháp tạo ra nang gelatin mềm bao gồm các bước tạo ra vỏ nang, trộn kết hợp chế phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một tá dược, và đưa vào trong vỏ nang.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất A.

Theo một số phương án, dược phẩm là dược phẩm lỏng. Theo một số phương án, dược phẩm là dược phẩm lỏng và chứa hợp chất A.

Phương pháp sử dụng

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả dược lý của hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả dược lý của dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, hợp chất A hoặc dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng mỗi ngày một lần.

Theo một số phương án, hợp chất A hoặc dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng hai hoặc nhiều hơn hai lần hàng ngày (ví dụ, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười hoặc hơn mười lần hàng ngày).

Theo một số phương án, bệnh là bệnh phụ thuộc hormon giới tính.

Theo một số phương án, bệnh phụ thuộc hormon giới tính được chọn từ lạc nội mạc tử cung, xơ hóa tử cung, chảy máu kinh nguyệt nặng, hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) và chứng bốc hỏa.

Theo một số phương án, bệnh là chứng bốc hỏa. Theo một số phương án, bệnh là bệnh liên quan đến cân nặng.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh phụ thuộc hormon giới tính, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả dược lý của dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh phụ thuộc hormon giới tính, được chọn từ lạc nội mạc tử cung, xơ hóa tử cung, chảy máu kinh nguyệt nặng, hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) hoặc chứng bốc hỏa, bao

gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả dược lý của dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng bốc hỏa, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả dược lý của dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, bệnh là bệnh liên quan đến leptin.

Theo một số phương án, bệnh là rối loạn thai nghén.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến leptin, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả dược lý của hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn thai nghén, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả dược lý của hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các triệu chứng của tiền mãn kinh, mãn kinh, hoặc sau mãn kinh được chọn từ tăng mỡ thừa trong cơ thể và/hoặc thừa cân bệnh lý, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ và thức đêm, lo âu và trầm cảm, các triệu chứng tiết niệu của tiểu gấp và khó tiểu tiện.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các triệu chứng của tiền mãn kinh, mãn kinh, hoặc sau mãn kinh được chọn từ tăng mỡ thừa trong cơ thể và/hoặc thừa cân bệnh lý, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ và thức đêm, lo âu và trầm cảm, các triệu chứng tiết niệu của tiểu gấp và khó tiểu tiện, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả dược lý của hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các triệu chứng liên quan đến mãn dục nam giới được chọn từ tăng mỡ thừa trong cơ thể và/hoặc thừa cân bệnh lý, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ, thức đêm, lo âu và trầm cảm, các triệu chứng tiết niệu của tiểu gấp và khó tiểu tiện, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả dược lý của hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất A hoặc muối được dụng của nó được dùng ở liều lượng hàng ngày nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg đến khoảng 500 mg, từ khoảng 1 mg đến khoảng 250 mg, từ khoảng 1 mg đến khoảng 100 mg, từ khoảng 2 mg đến khoảng 50 mg, từ khoảng 3 mg đến khoảng 40 mg, từ khoảng 4 mg đến khoảng 30 mg, hoặc từ khoảng 5 mg đến khoảng 29 mg.

Theo một số phương án, hợp chất A hoặc muối được dụng của nó được dùng ở liều lượng hàng ngày khoảng 5 mg, khoảng 6 mg, khoảng 7 mg, khoảng 8 mg, khoảng 9 mg, khoảng 10 mg, khoảng 11 mg, khoảng 12 mg, khoảng 13 mg, khoảng 14 mg, khoảng 15 mg, khoảng 16 mg, khoảng 17 mg, khoảng 18 mg, khoảng 19 mg, khoảng 20 mg, khoảng 21 mg, khoảng 22 mg, khoảng 23 mg, khoảng 24 mg, khoảng 25 mg, khoảng 26 mg, khoảng 27 mg, khoảng 28 mg, hoặc khoảng 29 mg.

Theo một số phương án, liều lượng hàng ngày của hợp chất A hoặc muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 25 mg đến 160 mg/ngày. Cụ thể là 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg và 160 mg/ngày.

Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm việc dùng cho đối tượng cần điều trị một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung.

Theo một số phương án, hợp chất A hoặc muối được dụng của hợp chất này và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được dùng đồng thời.

Theo một số phương án, hợp chất A hoặc muối được dụng của hợp chất này và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được dùng trong một được phẩm đơn.

Theo một số phương án, hợp chất A hoặc muối được dụng của hợp chất này và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được dùng trong các được phẩm riêng biệt.

Theo một số phương án, hợp chất A hoặc muối được dụng của hợp chất này và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được dùng ở trạng thái gần về thời gian.

Theo một số phương án, hợp chất A hoặc muối được dụng của hợp chất này và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được dùng liên tiếp theo thứ tự hoặc theo cách xen kẽ.

Theo một số phương án, hợp chất A hoặc muối được dụng của hợp chất này được dùng trước khi dùng một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được dùng trước khi dùng hợp chất A hoặc muối được dụng của hợp chất này .

Theo một số phương án, dược phẩm và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được dùng đồng thời.

Theo một số phương án, dược phẩm và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được dùng ở trạng thái gần về thời gian.

Theo một số phương án, dược phẩm và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được dùng liên tiếp theo thứ tự hoặc theo cách xen kẽ.

Theo một số phương án, dược phẩm được dùng trước khi dùng một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung được dùng trước khi dùng dược phẩm.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh phụ thuộc hormon giới tính.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh phụ thuộc hormon giới tính được chọn từ lạc nội mạc tử cung, xơ hóa tử cung, chảy máu kinh nguyệt nặng, hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) và chứng bốc hỏa.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa chứng bốc hỏa.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này để sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến tổ hợp của dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh phụ thuộc hormon giới tính. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh phụ thuộc hormon giới tính được chọn từ lạc nội mạc tử cung, xơ hóa tử cung, chảy máu kinh nguyệt nặng, hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) và chứng bốc hỏa.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa chứng bốc hỏa.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng tổ hợp của dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất A hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất A hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến leptin.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất A hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn thai nghén.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất A hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc điều trị hoặc phòng ngừa các triệu chứng của tiền mãn kinh,

mãn kinh, hoặc sau mãn kinh được chọn từ tăng mỡ thừa trong cơ thể và/hoặc thừa cân bệnh lý, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ và thức đêm, lo âu và trầm cảm, các triệu chứng tiết niệu của tiểu gấp và khó tiểu tiện.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất A hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc điều trị hoặc phòng ngừa các triệu chứng liên quan đến mãn dục nam giới được chọn từ tăng mỡ thừa trong cơ thể và/hoặc thừa cân bệnh lý, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ, thức đêm, lo âu và trầm cảm, các triệu chứng tiết niệu của tiểu gấp và khó tiểu tiện.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất A hoặc muối được dụng của nó kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất A hoặc muối được dụng của nó trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến leptin.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn thai nghén.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất A hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa các triệu chứng của tiền mãn kinh, mãn kinh, hoặc sau mãn kinh được chọn từ tăng mỡ thừa trong cơ thể và/hoặc thừa cân bệnh lý, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ và thức đêm, lo âu và trầm cảm, các triệu chứng tiết niệu của tiểu gấp và khó tiểu tiện.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất A hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa các triệu chứng liên quan đến mãn dục nam giới được chọn từ tăng mỡ thừa trong cơ thể và/hoặc thừa cân bệnh lý, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ, thức đêm, lo âu và trầm cảm, các triệu chứng tiết niệu của tiểu gấp và khó tiểu tiện.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất A hoặc muối được dùng của nó kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Trừ khi được quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về lĩnh vực đó. Trong bản mô tả này, dạng số ít cũng bao gồm dạng số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ khác. Mặc dù phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với phương pháp và nguyên liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm sáng chế, song phương pháp và nguyên liệu thích hợp được mô tả dưới đây. Trong trường hợp mâu thuẫn, bản mô tả này, bao gồm các định nghĩa, sẽ kiểm soát. Ngoài ra, các vật liệu, các phương pháp và các ví dụ là chỉ để minh họa và không được dự định giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các dấu hiệu và các ưu điểm khác của sáng chế sẽ được làm rõ hơn dựa vào phần mô tả chi tiết và yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Danh mục các chữ viết tắt được sử dụng:

NF= Dược thư quốc gia (National Formulary); EP= Dược điển châu Âu (European Pharmacopoeia); JP= Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia); USP - Dược điển Mỹ (United States Pharmacopeia)

Ví dụ 1

1.1 Chế phẩm

Nguyên liệu nạp	Lượng (mg)	% khối lượng/khối lượng
Hợp chất A (dạng 1)	25,00	5,00
Glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM)	185,25	37,05

Caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF)	47,50	9,50
Polysorbat 80 (Tween 80)	47,50	9,50
Glyxeryl monooleat - Peceol	190,00	38,00
DL-Alpha tocopherol (Vitamin E)	4,75	0,95
Tổng cộng	500	100

1.2 Phương pháp bào chế

118,75 gam Labrasol ALF (phân loại dược điển), 118,75 gam Tween 80 (Polysorbat 80) (phân loại dược điển), và 475,00 gam Peceol (glyxeryl monooleat, NF, EP) được cân vào trong các đồ chứa bằng thép không gỉ riêng biệt. Peceol được đưa vào trong lò ở nhiệt độ 55°C (nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C) cho tới khi sẵn sàng để sử dụng. Trong môi trường trơ được duy trì nhờ làm sạch bằng nitơ, 62,5 gam hợp chất A (dạng bazơ kết tinh tự do 1) được cân bên trong bộ phận cách ly riêng trực tiếp vào đồ chứa không gỉ riêng biệt được bảo vệ tránh ánh sáng bằng cách sử dụng ánh sáng màu vàng và sau đó, đậy bằng màng mỏng hoặc nắp và để ở bên bộ phận cách ly. Tween 80, EP, NF, JP và Peceol NF, EP được chuyển vào trong Becomix 2,5 L dưới dòng nitơ ổn định. Trong điều kiện làm sạch bằng nitơ ổn định, 463,125 gam Capmul MCM, EP, và 11,875 gam DL-alpha tocopherol (Vitamin E), USP được cân trong bộ phận cách ly trực tiếp vào trong đồ chứa không gỉ riêng biệt trong điều kiện ánh sáng màu vàng và sau đó, đậy bằng màng mỏng hoặc nắp và để ở bên bộ phận cách ly. Cả hai nguyên liệu được kết hợp và trộn bằng tay bằng bay trộn. Đồ chứa có vitamin E, USP được rửa ba lần bằng Capmul MCM, EP để bảo đảm chuyển toàn bộ chất chống oxy hóa này. Bên trong bộ phận cách ly (trong điều kiện làm sạch bằng nitơ), hợp chất A, ở dạng tinh thể khan (dạng 1), được bổ sung vào hỗn hợp của Capmul MCM, EP và Vitamin E, USP một cách từ từ trong khi trộn. Khi hợp chất A phân phối hoàn toàn được chuyển giao, nó được trộn bằng thiết bị trộn trong phòng thí nghiệm ở phía trên bằng lưỡi gạt răng cưa trong thời gian không dưới 15 phút từ thời điểm việc chuyển giao được hoàn thành và cho tới khi được phân phối và làm ẩm thích hợp. Sau đó, hỗn hợp chứa hợp chất A được chuyển vào trong Becomix 2,5 L dưới dòng nitơ ổn định. Labrasol ALF (NF, EP) được

sử dụng để rửa đồ chứa sử dụng cho hỗn hợp hợp chất A (không dưới 3 lần) để bảo đảm sự chuyển dịch hoàn toàn. Sau đó, dòng nitơ được ngắt và môi trường chân không được áp dụng cho hỗn hợp. Hỗn hợp được trộn trong thời gian không dưới 60 phút cho tới khi toàn bộ hợp chất A được nhìn thấy hòa tan, duy trì nhiệt độ ở 30°C đến 40°C. Sản phẩm cuối cùng được rút hết khí trong chân không trong thời gian không dưới 30 phút và sau đó, bảo quản trong đồ chứa gắn kín (được bảo vệ tránh ánh sáng) trong mền nitơ trơ cho tới khi sử dụng tiếp.

Tương tự như ví dụ 1, các chế phẩm sau (ví dụ 1.a-d và 2-7) được bào chế.

Ví dụ 1a

Nguyên liệu nạp	Lượng (mg)	% khối lượng/khối lượng
Hợp chất A (dạng 1)	40,0	5,00
Glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM)	296,4	37,05
Caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF)	76,0	9,50
Polysorbat 80 (Tween 80)	76,0	9,50
Glyxeryl monooleat (Peceol)	304,0	38,00
DL-Alpha tocopherol (Vitamin E)	7,6	0,95
Tổng cộng	800	100

Ví dụ 1b

Nguyên liệu nạp	Lượng (mg)	% khối lượng/khối lượng
Hợp chất A (dạng 1)	60	6,28
Glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM)	351	36,7
Caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF)	90	9,4
Polysorbat 80 (Tween 80)	90	9,4
Glyxeryl monooleat (Peceol)	360	37,7
DL-Alpha tocopherol (Vitamin E)	5	0,52

Tổng cộng	956	100
-----------	-----	-----

Ví dụ 1c

Nguyên liệu nạp	Lượng (mg)	% khối lượng/khối lượng
Hợp chất A (dạng 1)	10,0	6,25
Glycerol monocaprylocaprat (Capmul MCM)	58,5	36,6
Caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF)	15,0	9,4
Polysorbat 80 (Tween 80)	15,0	9,4
Glyxeryl monooleat (Peceol)	60,0	37,5
DL-Alpha tocopherol (Vitamin E)	1,5	0,94
Tổng cộng	160	100

Ví dụ 1d

Nguyên liệu nạp	Lượng (mg)	% khối lượng/khối lượng
Hợp chất A (dạng 1)	25,00	5,05
Glycerol monocaprylocaprat (Capmul MCM)	185,25	37,4
Caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit(Labrasol ALF)	47,50	9,6
Polysorbat 80 (Tween 80)	47,50	9,6
Glyxeryl monooleat (Peceol)	190,00	38,4
Tổng cộng	495,25	100

Ví dụ 2

Nguyên liệu nạp	Lượng (mg)	% khối lượng/khối lượng
-----------------	------------	-------------------------

Hợp chất A (dạng 1)	25,00	5,00
Caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF)	474,85	94,97
Hydroxytoluen butyl hóa (BHT)	0,15	0,03
Tổng cộng	500	100

Ví dụ 3

Nguyên liệu nạp	Lượng (mg)	% khối lượng/khối lượng
Hợp chất A (dạng 1)	25,00	5,00
Glycerol monocaprylocaprat (Capmul MCM)	379,85	75,97
Dầu thần dầu polyoxyl 35 (Kolliphor EL)	95,00	19,00
Hydroxytoluen butyl hóa (BHT)	0,15	0,03
Tổng cộng	500	100

Ví dụ 4

Nguyên liệu nạp	Lượng (mg)	% khối lượng/khối lượng
Hợp chất A (dạng 1)	25,00	5,00
Caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit(Labrasol ALF)	142,35	28,47
Glycerol monocaprylocaprat (Capmul MCM)	332,50	66,50
Hydroxyanisol butyl hóa (BHA)	0,15	0,03
Tổng cộng	500	100

Ví dụ 5

Nguyên liệu nạp	Lượng (mg)	% khối lượng/khối lượng

Hợp chất A (dạng 1)	25,00	5,00
Glyxerol monocaprylocaprat – (Capmul MCM)	209,00	41,80
Polysorbat 80 (Tween 80)	47,50	9,50
Glyxeryl monooleat (Peceol)	213,75	42,75
DL-Alpha tocopherol (Vitamin E)	4,75	0,95
Tổng cộng	500	100

Ví dụ 6

Nguyên liệu nạp	Lượng (mg)	% khối lượng/khối lượng
Hợp chất A (dạng 1)	25,00	5,04
Glyxerol monocaprylocaprat – (Capmul MCM)	185,25	37,34
Caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF)	47,50	9,57
Polysorbat 80(Tween 80)	47,50	9,57
Glyxeryl monooleat (Peceol)	190,00	38,29
DL-Alpha tocopherol (Vitamin E)	0,90	0,18
Tổng cộng	496,15	100

Ví dụ 7

Nguyên liệu nạp	Lượng (mg)	% khối lượng/khối lượng
Hợp chất A (dạng 1)	25,00	5,04
Glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM)	185,25	37,34
Caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (Labrasol ALF)	47,50	9,57
Polysorbat 80 (Tween 80)	47,50	9,57
Glyxeryl monooleat (Peceol)	190,00	38,29
DL-alpha tocopherol (Vitamin E)	0,45	0,091

Tổng cộng	495,70	100
-----------	--------	-----

Ví dụ 7a

Chế phẩm từ các ví dụ 1 đến 7 được tạo nang sử dụng quy trình khuôn quay có sẵn trên thị trường để tạo ra nang gelatin mềm. Nang gelatin có sẵn trên thị trường được sử dụng.

Ví dụ 8. Nghiên cứu dược động học theo đường uống so sánh trên khỉ cái cynomolgus.

Dược động học so sánh của hợp chất A sau khi dùng theo đường uống cho khỉ cái cynomolgus các nang gelatin cứng hiện hành (50 mg/nang) và nang gelatin mềm chứa chế phẩm được mô tả trong ví dụ 1 (25 mg/nang) được đánh giá.

Thành phần của nang gelatin cứng (50 mg/nang) được đưa ra trong bảng 3 của bản mô tả này.

Phương thức nghiên cứu

Sáu con khỉ cái cynomolgus được phân thành hai nhóm mỗi nhóm ba con vật. Việc nhịn ăn qua đêm (đích hướng tới là 8 đến 10 giờ) được yêu cầu trước khi dùng liều, và thức ăn được dùng bốn giờ sau khi dùng liều. Nước được cung cấp tùy ý.

Vào ngày 1, đối với nhóm 1, lượng mong muốn của hợp chất A trong nang gelatin cứng được phân phối ở mức liều 50 mg/con vật (nang/con vật) để dùng theo đường uống.

Đối với nhóm 2, lượng mong muốn của ví dụ 1 trong nang gelatin mềm được phân phối ở mức liều 25 mg/con vật (nang/con vật) để dùng theo đường uống.

Vào ngày 8, đối với nhóm 1, lượng mong muốn của ví dụ 1 trong nang gelatin mềm được phân phối ở mức liều 25 mg/con vật (nang/con vật) để dùng theo đường uống.

Đối với nhóm 2, lượng mong muốn của hợp chất A trong nang gelatin cứng được phân phối ở mức liều 50 mg/con vật (nang/con vật) để dùng theo đường uống.

Các mẫu máu được thu thập vào ngày 1 và ngày 8 trước khi bắt đầu điều trị, sau đó được thu thập 0,5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, và 48 giờ sau khi điều trị.

Kết quả

Profin được động học của hợp chất A từ 6 con khỉ cái cynomolgus đối với nang gelatin cứng và nang gelatin mềm lần lượt được thể hiện trong các Fig. 1 và 2. Như được quan sát thấy trên các Fig, sự hấp thu hợp chất A là nhanh với t_{max} 2 giờ đối với chế phẩm nang gelatin mềm và chậm hơn chút và thay đổi nhiều hơn đối với chế phẩm nang gelatin cứng ($t_{max} = 3,7 \pm 2,4$ giờ). Tỷ lệ phơi nhiễm C_{max} và AUC_{0-x} sử dụng dữ liệu nang gelatin cứng làm tham chiếu được thể hiện trong bảng 4. Sự giảm bất ngờ về độ khả biến được động học liên quan đến việc dùng nang gelatin mềm được quan sát thấy, như được thể hiện bằng sự cải thiện đáng kể về hệ số biến thiên% (CV%) đối với các thông số AUC và C_{max} của nang gelatin mềm so với nang gelatin cứng trong nghiên cứu. CV% của nang gelatin mềm là 37,8% và 49,2% lần lượt đối với AUC và C_{max} , so với CV% vượt trên 210% đối với cả hai thông số này của chế phẩm gelatin cứng. Độ khả biến giảm của hợp chất A phối chế trong nang gelatin mềm cũng rất rõ ràng khi các Fig. 1 và 2 được so sánh.

Bảng 4. Các giá trị C_{max} và AUC chuẩn hóa theo liều lượng sau liều đơn 25 mg ở khỉ đối với chế phẩm nang gelatin mềm mới chứa hợp chất A theo sáng chế so với chế phẩm nang gelatin cứng chứa 50 mg hợp chất A hiện hành.

	AUC _{0-x} /liều (ng.giờ/mL/mg)		C _{max} /liều (ng/mL/mg)	
	Nang gelatin cứng	Nang gelatin mềm	Nang gelatin cứng	Nang gelatin mềm
Trung bình [^]	45,27	174,88	11,68	65,54
CV%	210,84	37,81	217,17	49,20

[^]Dữ liệu thể hiện là các giá trị chuẩn hóa theo liều lượng giải thích cho các liều lượng khác nhau được sử dụng với hai chế phẩm

Ví dụ 9. Nghiên cứu dược động học theo đường uống so sánh ở phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh

Dược động học so sánh của hợp chất A sau khi dùng theo đường uống cho phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh dưới dạng nang gelatin cứng hiện hành (50 mg hợp chất A/nang) và nang gelatin mềm mới chứa thành phần được mô tả trong ví dụ 1 (25 mg/nang) được đánh giá trong một nghiên cứu bắt chéo, ngẫu nhiên, nhãn mở, giai đoạn 1. Thành phần của nang gelatin cứng (50 mg/nang) được đưa ra trong bảng 3 của bản mô tả này.

Phương thức nghiên cứu

Ba mươi sáu phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh tình nguyện, mỗi người nhận chế phẩm chứa hợp chất A ở dạng liều đơn trong các giai đoạn điều trị 1 và 2. Trình tự các giai đoạn 1 và 2 được sắp xếp ngẫu nhiên.

- Giai đoạn 1: Các nang gelatin cứng chứa 100 mg hợp chất A (2 nang 50 mg) hoặc nang gelatin mềm chứa 25 mg được dùng sau khi nhịn ăn qua đêm
- Giai đoạn 2: Các nang gelatin cứng chứa 100 mg hợp chất A (2 nang 50 mg) hoặc nang gelatin mềm chứa 25 mg được dùng sau khi nhịn ăn qua đêm (bất kỳ loại nào họ không tiếp nhận ở giai đoạn 1)

Các liều đơn của hợp chất A được dùng cho đối tượng vào các buổi sáng của ngày 1 (giai đoạn 1) và ngày 8 (giai đoạn 2). Trong cả hai giai đoạn, máu được lấy mẫu để thử nghiệm phân tích hợp chất A trước khi dùng liều và tới 72 giờ sau khi dùng liều.

Kết quả

Đối với cả hai loại nang gelatin mềm 25 mg và nang gelatin cứng 100 mg, các nồng độ hợp chất A trung bình trong huyết tương gia tăng nhanh chóng, với t_{max} trung bình tại 1 giờ sau dùng liều đối với chế phẩm gelatin mềm và 1,5 giờ sau dùng liều đối với gelatin cứng. Dữ liệu dược động học phơi nhiễm C_{max} và AUC_{0-24} đối với cả hai chế phẩm được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5. Các giá trị C_{max} và AUC của chế phẩm nang gelatin mềm chứa hợp chất A mới theo sáng chế khi so với chế phẩm nang gelatin cứng chứa 100 mg hợp chất A hiện hành.

Dạng phát triển		Dạng tinh thể khan (dạng 1)	
Chế phẩm		Nang gelatin cứng	Nang gelatin mềm
Quần thể nghiên cứu		Phụ nữ sau mãn kinh	
Liều được dùng		100 mg	25 mg
N		36	36
AUC ₀₋₂₄	Giá trị trung bình hình học (ng.giờ/mL)	2931	786
	CV%	64,7	42,1
C _{max}	Giá trị trung bình hình học (ng/mL)	997	332
	CV%	69,3	43,1

Dữ liệu chứng minh rằng, sự cải thiện đáng kể về độ khả biến dược động học khi được biểu diễn bằng các giá trị CV% đối với các thông số AUC và C_{max} của nang gelatin mềm so với nang gelatin cứng trong nghiên cứu tiếp tục là rõ ràng. Giá trị CV% của gelatin mềm giảm xuống mức thỏa mãn 42,1% và 43,1% lần lượt đối với AUC và C_{max}, từ các giá trị CV% không thể chấp nhận được lần lượt là 64,7% và 69,3% đối với chế phẩm gelatin cứng.

Ví dụ 10. Nghiên cứu dược động học với chế phẩm gelatin mềm chứa hợp chất A ở phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh với các mức liều lượng khác nhau

Dược động học của hợp chất A sau khi dùng theo đường uống cho phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh, được đánh giá trong một nghiên cứu bất chéo, ngẫu nhiên, nhãn mở, giai đoạn 1 ở bốn mức liều lượng khác nhau sử dụng chế phẩm gelatin mềm mới. Tuy nhiên, đối với nghiên cứu này, hợp chất A được phối chế ở dạng nang 40 mg theo ví dụ 1a.

Phương thức nghiên cứu

Phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh được tuyển dụng trong nghiên cứu gồm 11 đến 13 đối tượng trong mỗi một trong số bốn nhóm được ấn định vào một trong bốn mức liều lượng hợp chất A được phối chế ở dạng nang gelatin mềm như sau: Nhóm 1, 40 mg (1 nang gelatin mềm); nhóm 2, 80 mg (2 nang 40 mg); nhóm 3, 120 mg (3 nang 40 mg); nhóm 4, 160 mg (4 nang 40 mg). Các đối tượng được dùng (các) nang trong các nhóm riêng biệt ở dạng liều đơn vào buổi sáng ngày 1 sau khi nhịn ăn qua đêm. Sau đó, mỗi một đối tượng tiếp nhận liều đơn ở các mức ấn định của mình trong 7 ngày tiếp (ngày 7) để đạt tới trạng thái ổn định. Máu được lấy mẫu để thử nghiệm phân tích hợp chất A trước khi dùng liều và sau khi dùng liều ở cả hai ngày 1 và 7.

Kết quả

Như được quan sát ở trên, các nồng độ hợp chất A trung bình trong huyết tương gia tăng nhanh chóng, với t_{max} trung bình tại 1,0 đến 1,5 giờ sau dùng liều đối với tất cả bốn nhóm dùng gelatin mềm sau khi dùng liều đơn và lặp lại hằng ngày. Dữ liệu về dược động học phơi nhiễm C_{max} và AUC của tất cả các nhóm dùng liều được thể hiện sau khi dùng liều đơn (dữ liệu ngày 1) trong bảng 6 và dùng liều lặp lại hằng ngày (ngày 7) trong bảng 7.

Bảng 6. Các giá trị C_{max} và AUC sau khi dùng theo đường uống liều đơn vào ngày 1 đối với chế phẩm nang gelatin mềm chứa hợp chất A mới theo sáng chế, ở bốn mức liều lượng khác nhau.

Dạng phát triển		Dạng tinh thể khan (dạng 1)			
Chế phẩm		Nang gelatin mềm			
Quần thể nghiên cứu		Phụ nữ sau mãn kinh			
Nhóm dùng liều		40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
Số lượng các nang 40 mg		1	2	3	4
N		12	13	11	12
AUC ₀₋₂₄	Giá trị trung bình hình học (ng.giờ/mL)	1510	3780	7390	10400
	CV%	38,7	35,6	17,3	31,0

C _{max}	Giá trị trung bình hình học (ng/mL)	549	1442	2541	3090
	CV%	42,4	51,9	25,6	37,8

Bảng 7. Các giá trị C_{max} và AUC sau khi dùng theo đường uống liều lặp lại hàng ngày vào ngày 7 đối với chế phẩm nang gelatin mềm chứa hợp chất A mới theo sáng chế, ở bốn mức liều lượng khác nhau.

Dạng phát triển		Dạng tinh thể khan (dạng 1)			
Chế phẩm		Nang gelatin mềm			
Quần thể nghiên cứu		Phụ nữ sau mãn kinh			
Nhóm dùng liều		40 mg (1 nang 40 mg)	80 mg (2 nang 40 mg)	120 mg (3 nang 40 mg)	160 mg (4 nang 40 mg)
N		12	13	11	12
AUC ₀₋₂₄	Giá trị trung bình hình học (ng.giờ/mL)	2000	4950	9080	14100
	CV%	37,7	38,7	26,9	38,4
C _{max}	Giá trị trung bình hình học (ng/mL)	525	1302	2053	2991
	CV%	37,7	37,5	45,7	36,9

Sự gia tăng trên mức tỷ lệ vừa phải về sự phơi nhiễm được quan sát thấy với mức liều lượng gia tăng sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại hằng ngày. Cũng có sự tích lũy vừa phải trong giai đoạn dùng liều 7 ngày. Tuy nhiên, điều đáng lưu ý là sự giảm rõ rệt liên tục về độ khả biến dược động học (các giá trị CV%) đối với cả hai thông số AUC và C_{max} sau liều đơn của nang gelatin mềm (bảng 6); nó đặc biệt được kéo dài khi dùng

liều lặp lại hàng ngày (bảng 7). Các giá trị CV% giảm đạt tới trạng thái ổn định sau khi dùng liều lặp lại một lần hằng ngày trong 7 ngày bằng chế phẩm gelatin mềm thậm chí nổi bật hơn nhiều khi chúng đạt được bất kể nhiều nang gelatin mềm 40 mg được dùng cho các đối tượng mỗi một ngày đối với các liều lượng 80, 120 và 160 mg. Chẳng hạn, liều 160 mg cần 4 nang 40 mg. Các mức được cải thiện về thông số chính của độ khả biến được động học đạt được bằng chế phẩm nang gelatin mềm so với nang gelatin cứng liều bào chế rắn là hoàn toàn rõ ràng như được thể hiện trong ví dụ 11.

Sự cải thiện về thông số dược động học chính khác là độ sinh khả dụng cũng được quan sát với nang gelatin mềm so với nang gelatin cứng. Sự phơi nhiễm đạt được bằng 80 mg hợp chất A mỗi ngày một lần ở dạng nang gelatin mềm ở trạng thái ổn định là tương tự như sự phơi nhiễm đạt được bằng liều 150 mg ‘hiệu quả tối đa’ của hợp chất A ở dạng nang gelatin cứng trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1b/2 ở phụ nữ sau mãn kinh bị các triệu chứng vận mạch từ vừa phải đến nặng được mô tả (bảng 8), chứng minh rằng, mức phơi nhiễm trị liệu mong muốn có thể đạt được bằng chế phẩm gelatin mềm theo sáng chế. Các dữ liệu này cũng chứng minh thêm về độ khả biến được động học được cải thiện bằng chế phẩm nang gelatin mềm so với nang gelatin cứng, như được chứng minh bằng giá trị CV% giảm là 38,7% so với 97,8% không chấp nhận được tương ứng.

Bảng 8. So sánh liều lượng mà có được sự phơi nhiễm như nhau từ việc dùng theo đường uống lặp lại hàng ngày chế phẩm nang gelatin mềm chứa hợp chất A mới theo sáng chế so với nang gelatin cứng trong bảng 2.

Hợp chất	Dạng tinh thể khan (dạng 1)	
Quần thể nghiên cứu	Phụ nữ sau mãn kinh	
Chế phẩm	Nang gelatin mềm	Nang gelatin cứng
Nghiên cứu	Giai đoạn 1	Giai đoạn 1b/2
Nhóm dùng liều	80 mg (2 nang 40 mg (ví dụ 1a))	150 mg (3 nang 50 mg)
N	13	15

AUC _{0- tau}	Giá trị trung bình hình học (ng.giờ/mL)	4950	5164
	CV%	38,7	97,8

Sự cải thiện về sinh khả dụng quan sát thấy với nang gelatin mềm chỉ ra rằng, lượng hợp chất A cần thiết để được phối chế có hiệu quả được kỳ vọng là được giảm xuống tới gần 50% so với chế phẩm gelatin cứng, điều này mang lại lợi thế bổ sung về chi phí hàng hóa thấp hơn để sản xuất hoạt chất thuốc này.

Ví dụ 11. Chứng minh về độ khả biến giảm trong các nghiên cứu liều lặp lại bằng chế phẩm nang gelatin mềm so với chế phẩm nang gelatin cứng liều bào chế rắn

Các giá trị được động học tối thiểu và tối đa trạng thái ổn định (C_{max} và AUC₀₋₂₄) và tỷ lệ của chúng với nhau, từ nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 1b/2 ở phụ nữ sau mãn kinh liên quan đến việc dùng liều lặp lại của chế phẩm nang gelatin cứng chứa hợp chất A dạng tinh thể khan (dạng 1) (xem bảng 3 về chế phẩm), và nghiên cứu giai đoạn 1 được mô tả trong ví dụ 10 liên quan đến việc dùng liều lặp lại ở 4 mức liều khác nhau của nang gelatin mềm trong cùng quần thể đối tượng, được liệt kê trong bảng 9, cùng với các giá trị trung bình hình học và các giá trị CV%.

Bảng 9. Dữ liệu được động học trạng thái ổn định từ các nghiên cứu liều lặp lại với nang gelatin mềm và nang gelatin cứng ở phụ nữ sau mãn kinh thể hiện các giá trị tối thiểu và tối đa và tỷ lệ giữa chúng với nhau và các giá trị CV%

Dạng phát triển: Dạng tinh thể khan (dạng 1)								
Quần thể nghiên cứu: Phụ nữ sau mãn kinh								
Chế phẩm	Thông số được động học	Liều (mg)	N	Giá trị trung bình hình học	CV%	Tối thiểu (Min)	Tối đa (Max)	Tỷ lệ (Max:Min)
		50	15	522	87,9	142	1544	10,9

Liều lượng nang gelatin cứng trạng thái ổn định ngày 14	C _{max} (ng/mL)	100	14	841	107,2	181	3856	21,3
		150	15	1188	131,2	208	5903	28,4
		300	13	2852	116,5	237	8653	36,5
	AUC ₀₋₂₄ (ng.giờ/mL)	50	15	2342	64,7	915	5540	6,1
		100	14	3542	86,3	778	10938	14,1
		150	15	5164	88,7	1564	16163	10,3
		300	13	14823	99,7	2457	79685	32,4
Liều lượng nang gelatin mềm trạng thái ổn định ngày 7	C _{max} (ng/mL)	40	12	525	37,7	294	926	3,1
		80	12	1302	37,5	669	2190	3,3
		120	11	2053	45,7	840	4320	5,1
		160	12	2991	36,9	1910	5780	3,0
	AUC ₀₋₂₄ (ng.giờ/mL)	40	12	2000	37,7	1050	3700	3,5
		80	12	4950	38,7	3180	9200	2,9
		120	11	9080	26,9	4730	11200	2,4
		160	12	14100	38,4	8520	29000	3,4

Dữ liệu thông số dược động học về tỷ lệ tối thiểu và tối đa thể hiện trong bảng 9 xác nhận sự giảm rõ rệt và bất ngờ về độ khả biến của chế phẩm gelatin mềm chứa hợp chất A theo sáng chế so với chế phẩm gelatin cứng liều bào chế rắn. Tính vượt trội này là rõ ràng từ tỷ lệ thấp hơn của các thông số dược động học đối với các nang gelatin mềm mà nằm trong khoảng từ chỉ 2,9 đến 5,1, trong khi đối với các nang gelatin cứng các giá trị này nằm trong khoảng từ 6,1 đến 36,5; tương tự, các giá trị CV% thấp hơn đối với nang gelatin mềm mà nằm trong khoảng từ mức chấp nhận được từ 26,9% đến 45,7% so với từ 64,7% đến 131,2% đối với nang gelatin cứng.

Các dữ liệu này cùng nhau chứng minh rằng, sự phơi nhiễm trị liệu của hợp chất A có thể đạt được, khẳng định rằng, chế phẩm gelatin mềm chứa hợp chất A theo sáng chế hoàn toàn phù hợp để phát triển thêm từ viễn cảnh về thông số được động học.

Ví dụ 12. Các nghiên cứu chứng minh độ ổn định thích hợp của chế phẩm gelatin mềm

Thử nghiệm chính thứ ba mà cần phải đáp ứng đó là chứng minh về độ ổn định lâu dài thích hợp của chế phẩm nang gelatin mềm theo sáng chế. Các nang gelatin mềm mà được tạo ra sử dụng các chế phẩm được mô tả trong các ví dụ 1.1 và 1a, được đánh giá trong buồng đánh giá độ ổn định trong điều kiện độ ổn định được gia tăng, cụ thể là nhiệt độ 40°C/ độ ẩm tương đối 75%. Các nang gelatin mềm từ ví dụ 1.1 được xác định độ ổn định trong các chai polyetylen mật độ cao (HDPE). Các nang trong ví dụ 1a được đóng gói trong các vỉ phòng alu:alu. Cả hai chế phẩm nang gelatin mềm đều thể hiện độ ổn định thích hợp như được chứng minh bằng lượng tạp chất tổng cộng hạn chế trong ví dụ 1.1 trong thời gian tới 6 tháng và trong ví dụ 1a trong thời gian tới 3 tháng, trong đó không có tạp chất nào có thể được phát hiện, trong các điều kiện về độ ổn định được gia tăng này.

Bảng 10. Kết quả thử nghiệm đối với hợp chất A được phối chế ở dạng nang gelatin mềm trong điều kiện độ ổn định được gia tăng

Chế phẩm gelatin mềm	Thời điểm ổn định							
	Thời điểm 0		1 tháng		3 tháng		6 tháng	
	Yêu cầu ghi trên nhãn %	Tổng tạp chất%	% yêu cầu ghi trên nhãn	Tổng tạp chất%	% yêu cầu ghi trên nhãn	Tổng tạp chất%	% yêu cầu ghi trên nhãn	Tổng tạp chất%
Ví dụ 1,1	103,4	0,1	103,0	0,3	100,8	0,2	101,1	0,2
Ví dụ 1a	99,2	LTLOQ	99,6	LTLOQ	98,6	LTLOQ	DNA	DNA

Các chữ viết tắt: LTLOQ – Thấp hơn giới hạn định lượng (Less than the limit of quantitation); DNA – dữ liệu chưa có sẵn (data not yet available)

Việc khảo sát về nang gelatin mềm từ các nghiên cứu này cũng chứng minh không có bằng chứng về sự tái kết tinh, kết tủa, cũng không có sự tách pha.

Do đó, hợp chất A được phối chế ở dạng nang gelatin mềm chứng tỏ độ ổn định rất thích hợp trong môi trường có độ ổn định được gia tăng này, điều này cho thấy tính thích hợp của các chế phẩm này trong sản xuất, phân phối và bảo quản thời gian dài trong các điều kiện môi trường.

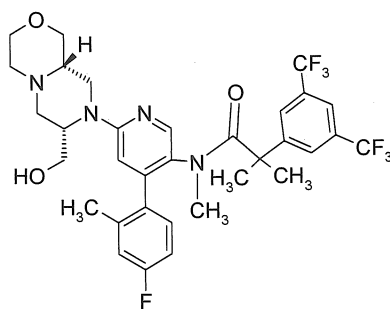
Dữ liệu về dược động học và độ ổn định rõ ràng này khẳng định rằng, chế phẩm mới chứa hợp chất A được khám phá bất ngờ theo sáng chế là hoàn toàn phù hợp để phát triển tiếp trên lâm sàng.

Phần mô tả ở trên bộc lộ đầy đủ sáng chế bao gồm cả các phương án ưu tiên của nó. Không cần giải thích thêm, có thể tin rằng, một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể, dựa vào phần mô tả nêu trên, sử dụng sáng chế trong phạm vi đầy đủ nhất của nó. Do đó, phần ví dụ trong bản mô tả này cần được hiểu chỉ nhằm minh họa sáng chế và không phải là giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế theo cách bất kỳ. Các phương án của sáng chế trong đó đặc tính hoặc đặc quyền riêng biệt được yêu cầu bảo hộ sẽ được xác định như sau.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm nang gelatin mềm chứa:

(a) 2-[3,5-Bis(triflometyl)phenyl]-N-{4-(4-flo-2-metylphenyl)-6-[(7S,9aS)-7-(hydroxymetyl)hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-yl]-3-pyridinyl}-N,2-dimetylpropanamit (hợp chất A):



(hợp chất A)

hoặc muối dược dụng của hợp chất này; và

(b) ít nhất một chất hòa tan được chọn từ caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit, glyxerol monocaprylocaprat, dầu thầu dầu polyoxyl 35, polysorbat 80, hoặc các hỗn hợp của chúng.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất chống oxy hóa.

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này còn chứa chất nhũ hóa.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó lượng hợp chất A trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 10 mg đến 80 mg.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chất hòa tan là hỗn hợp của glyxerol monocaprylocaprat, caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit, và polysorbat 80, trong đó nồng độ của glyxerol monocaprylocaprat nằm trong khoảng từ 30% khối lượng/khối lượng đến 40% khối lượng/khối lượng, nồng độ của caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit nằm trong khoảng từ 9% khối lượng/khối lượng đến

10% khối lượng/khối lượng, nồng độ của polysorbat 80 nằm trong khoảng từ 9% khối lượng/khối lượng đến 10% khối lượng/khối lượng.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 6, trong đó chất nhũ hóa là glyxeryl monooleat.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 7, trong đó chất chống oxy hóa được chọn từ DL-Alpha tocopherol (Vitamin E), hydroxytoluen butyl hóa (BHT), và hydroxyanisol butyl hóa (BHA), và hỗn hợp của chúng.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 8, trong đó chất chống oxy hóa là DL-Alpha tocopherol (Vitamin E) ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05% khối lượng/khối lượng đến 1,5% khối lượng/khối lượng.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất A, glyxerol monocaprylocaprat, polysorbat 80, glyxeryl monooleat, và DL-alpha tocopherol (Vitamin E).

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất A, glyxerol monocaprylocaprat, caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit, polysorbat 80, glyxeryl monooleat, và DL-alpha tocopherol (Vitamin E).

12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó dược phẩm này chứa:

(a) hợp chất A với lượng từ khoảng 1% khối lượng/khối lượng đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng;

(b1) glyxerol monocaprylocaprat có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 30% khối lượng/khối lượng đến 40% khối lượng/khối lượng;

(b2) caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 7% khối lượng/khối lượng đến 13% khối lượng/khối lượng;

(b3) polysorbat 80 có mặt với nồng độ từ 7% khối lượng/khối lượng đến 13% khối lượng/khối lượng;

(c) glyxeryl monooleat có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 33% khối lượng/khối lượng đến 43% khối lượng/khối lượng; và

(d) DL-Alpha tocopherol (Vitamin E) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05% khối lượng/khối lượng đến 1,5% khối lượng/khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 1,0% khối lượng/khối lượng.

13. Phương pháp tạo ra dược phẩm nang gelatin mềm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, bao gồm các bước cung cấp vỏ nang gelatin mềm, trộn chế phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó và ít nhất một tá dược, và đưa chế phẩm này vào bên trong vỏ nang gelatin.

14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó hợp chất A là ở dạng tinh thể khan 1 có 2 góc theta xuất hiện tại $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$ độ.

1/1

