



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

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

(11)



1-0044238

(51)^{2020.01} A61K 9/00; A61P 9/14; A61K 9/14;
A61K 31/7048

(13) B

(21) 1-2021-00326

(22) 19/07/2019

(86) PCT/EP2019/069498 19/07/2019

(87) WO2020/016408 23/01/2020

(30) 18/56769 20/07/2018 FR

(45) 25/03/2025 444

(43) 26/04/2021 397A

(71) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

35 rue de Verdun, 92284 SURESNES, France

(72) MARSAS, Stéphanie (FR); PEAN, Jean-Manuel (FR).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM Ở DẠNG VIÊN NÉN NHAI ĐƯỢC CHỨA DIOSMIN HOẶC
PHÂN ĐOẠN FLAVONOIT VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM NÀY

(21) 1-2021-00326

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm ở dạng viên nén nhai được chứa liều cao của diosmin được micron hóa. Dược phẩm này chứa tỷ lệ phần trăm của diosmin được micron hóa là từ 20% đến 80% tổng khối lượng của dược phẩm. Dược phẩm này được sử dụng trong điều trị bệnh suy tĩnh mạch và bệnh trĩ. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình sản xuất dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm ở dạng viên nén nhai được chứa liều cao của diosmin được micron hóa. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm ở dạng viên nén nhai được chứa liều cao của phân đoạn flavonoid tinh chế được micron hóa (micronised purified flavonoid fraction - MPFF) và quy trình sản xuất dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phân đoạn flavonoid thu được từ dịch chiết Rutaceae (họ Cam). Phân đoạn flavonoid tinh chế được micron hóa được sử dụng trong sáng chế chứa từ 87% đến 93% diosmin và các flavonoid khác kèm theo. Các flavonoid khác này ở lượng khoảng 10% bao gồm từ 2,5% đến 5,0% hesperidin, từ 0,9% đến 2,8% isorhoifolin, từ 0,9% đến 2,8% linarin và ít hơn 1% diosmetin.

Diosmin và phân đoạn flavonoid theo sáng chế được micron hóa. Quá trình micron hóa thành phần hoạt tính làm tăng đáng kể độ sinh khả dụng của nó. Quá trình micron hóa các flavonoid, bao gồm diosmin, đặc biệt có giá trị đối với việc tăng cường sự hấp thụ qua đường tiêu hóa các chất này, mà hòa tan kém trong nước và do đó được hấp thụ kém bởi niêm mạc đường tiêu hóa. Do đó, tốt hơn nếu phát triển các dạng thảo dược bao gồm diosmin được micron hóa hoặc phân đoạn flavonoid được micron hóa để cải thiện độ sinh khả dụng.

Hơn nữa, phân đoạn flavonoid theo sáng chế được sử dụng ở các liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 1000 mg đến 3000 mg để điều trị các triệu chứng của bệnh suy tĩnh mạch mạn tính ở chi dưới. Do việc tăng các liều dùng hàng ngày trong điều trị các chỉ định điều trị chính của phân đoạn flavonoid và diosmin, các thành phần hoạt tính này phải được cho dùng ở liều cao mỗi lần sử dụng chúng. Hơn nữa, các điều trị dựa trên phân đoạn flavonoid là các điều trị dài hạn mà phải dễ uống để khuyến khích sự tuân thủ điều trị ở một bộ phận bệnh nhân. Do đó, tốt hơn nếu phát triển các dạng thảo dược mà có thể dễ uống đối với người già và không bổ sung nước đối với những bệnh nhân dùng chúng ở bên ngoài nhà.

Sử dụng trị liệu của phân đoạn flavonoit được chiết xuất từ Rutaceae theo sáng chế đã được mô tả trong bản mô tả sáng chế EP 0 711 560. Bản mô tả sáng chế này mô tả chế phẩm dạng hạt sỏi bột chứa liều cao 1000 mg phân đoạn flavonoit. Các hạt sỏi bột là để được phân tán trong nước trước khi sử dụng.

Dạng bào chế của viên nén nhai được, viên nén ngậm được hoặc viên nén để nhai chứa diosmin đã được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent quốc tế số WO 2004/032942. Dạng bào chế theo đơn WO 2004/032842 không chứa liều cao của diosmin và không sử dụng thành phần hoạt tính ở dạng được micron hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, sáng chế đề cập đến được phẩm ở dạng viên nén nhai được chứa liều cao của diosmin được micron hóa hoặc phân đoạn flavonoit tinh chế được micron hóa (MPFF).

Dược phẩm dạng viên nén nhai được theo sáng chế có các đặc tính chức năng cụ thể để giải quyết các khó khăn về mặt công nghệ liên quan đến viên nén nhai được chứa liều cao của thành phần hoạt tính được micron hóa.

Thực vậy, dược phẩm cần ép được vừa đủ đồng thời tránh được hiện tượng tách rời và vỡ. Tỷ lệ thành phần hoạt tính rất cao và tỷ lệ các tá dược rất nhỏ, để không làm tăng khối lượng cuối của viên nén nhai được có ảnh hưởng tiêu cực đến các tính chất cơ học mong muốn của viên nén nhai được.

Hơn nữa, hiệu quả của việc micron hóa thành phần hoạt tính dạng bột là để làm giảm độ chảy của bột này do việc tăng các lực giữa các hạt. Cỡ hạt là yếu tố thiết yếu ở khả năng chảy tràn ra của bột, mà còn có thể bị ảnh hưởng bởi hình dạng của hạt và/hoặc độ ẩm.

Sáng chế đề xuất được phẩm ở dạng viên nén nhai được chứa liều cao của phân đoạn flavonoit tinh chế được micron hóa bao gồm diosmin, hesperidin, isorhoifolin, linarin và diosmetin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ tiếng Pháp "comprimé à croquer" được hiểu theo sáng chế có nghĩa là dạng bào chế đã biết trong tiếng Anh bởi thuật ngữ "chewable tablet" nghĩa là "viên nén nhai được". Viên nén "nhai được" hoặc viên nén "để nhai" ở đây để chỉ các dạng bào chế tương đương.

Dạng bào chế nhai được được bệnh nhân chấp nhận rất tốt và cải thiện sự tuân thủ của họ mặc dù thực tế là các dạng nhai được này là các viên nén lớn với khối lượng đơn vị ít nhất là 3000 mg.

Diosmin và phân đoạn flavonoit được micron hóa trong dược phẩm theo sáng chế. Sự micron hóa là quy trình có thể làm giảm cỡ hạt của bột. Sự micron hóa thành phần hoạt tính như diosmin hoặc phân đoạn flavonoit có thể được thực hiện bằng các hệ thống micron hóa khác nhau. Các hệ thống micron hóa này có thể là máy nghiền, máy nghiền khí nén hoặc máy micron hóa nghiền bi, trong đó áp suất của luồng không khí hoặc tốc độ cấp bột thay đổi theo cỡ hạt được dự kiến của thành phần hoạt tính được micron hóa.

Cỡ hạt là đặc điểm đặc biệt quan trọng của nguyên liệu dạng bụi như bột. Việc xác định đặc điểm của cỡ hạt được thực hiện theo đường kính của nó hoặc đường kính của các hình cầu tương đương nếu hạt có hình dạng không đều. Đường kính hạt được xác định bằng máy đo kích thước hạt nhiễu xạ laze cho phép xác định đặc điểm sự phân bố cỡ hạt hoặc phép đo độ hạt d_{50} , d_{90} (sự phân bố kích thước của hạt).

Trong sáng chế, " d_{50} nhỏ hơn X μm " nghĩa là ít nhất 50% số hạt của sản phẩm được micron hóa có kích thước nhỏ hơn X μm . Trong sáng chế, " d_{90} nhỏ hơn X μm " nghĩa là ít nhất 90% số hạt của sản phẩm được micron hóa có kích thước nhỏ hơn X μm .

Theo một phương án, d_{90} của thành phần hoạt tính được micron nhỏ hơn 5 μm . d_{90} nhỏ hơn 5 μm bao gồm d_{50} nhỏ hơn 4 μm , 3 μm , 2 μm , 1,8 μm , 1,6 μm , 1,5 μm .

Theo một phương án, d_{50} của thành phần hoạt tính được micron nhỏ hơn 5 μm . d_{50} nhỏ hơn 5 μm bao gồm d_{50} nhỏ hơn 4 μm , 3 μm , 2 μm , 1,8 μm , 1,6 μm , 1,5 μm .

Theo một số phương án, diosmin được micron hóa hoặc phân đoạn flavonoit tinh chế được micron hóa được xác định đặc điểm bằng phép đo độ hạt sau đây:

- d_{50} nhỏ hơn 2 μm , tốt hơn là nhỏ hơn 1,6 μm , và/hoặc

- d_{90} nhỏ hơn 5 μm , tốt hơn là nhỏ hơn 2 μm , tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1,6 μm .

Đường kính trung bình của hạt của thành phần hoạt tính được micron hóa trong dược phẩm theo sáng chế hoàn toàn nhỏ hơn 5 μm , tốt hơn là nhỏ hơn 1,6 μm .

Tỉ lệ phần trăm của diosmin được micron hóa hoặc phân đoạn flavonoid tinh chế được micron hóa trong dược phẩm là từ 20% đến 80% khối lượng của chế phẩm. Tốt hơn là, tỉ lệ phần trăm của thành phần hoạt tính được micron hóa là từ 30% đến 60% tổng khối lượng của chế phẩm. Dược phẩm theo sáng chế cho phép sử dụng lượng lớn các flavonoid qua đường uống cho mỗi liều đơn vị. Dược phẩm "liều cao" được hiểu có nghĩa là các chế phẩm chứa ít nhất 20% thành phần hoạt tính. Lượng diosmin hoặc phân đoạn flavonoid trong dược phẩm là từ 1000 mg đến 3000 mg, bao gồm 2000 mg, 1500 mg, 2500 mg.

Dược phẩm ở dạng viên nén nhai được liều cao chứa từ 30% đến 60% khối lượng diosmin được micron hóa hoặc phân đoạn flavonoid tinh chế được micron hóa, tính trên tổng khối lượng chế phẩm, và từ 40% đến 70% khối lượng các rượu đa chức, tính trên tổng khối lượng của chế phẩm.

Để giải quyết các hạn chế công nghệ vốn có trong quá trình sản xuất viên nén nhai được chứa thành phần hoạt tính được micron hóa ở liều cao, cần thiết phải chọn các tá dược mà giúp khắc phục các hạn chế công nghệ này. Tá dược phải được hiểu là hợp chất bất kỳ tạo thành bộ phận của chế phẩm mà được dự tính để hoạt động đơn giản như chất hỗ trợ, nghĩa là không nhằm để có hoạt tính sinh học.

Dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một rượu đa chức đóng vai trò là chất pha loãng.

Chất pha loãng dùng để thu được thể tích bột đủ để sản xuất viên nén có kích thước mong muốn và các đặc tính vật lý mà tương thích với các quy trình sản xuất, ví dụ bằng cách ép trực tiếp. Một hoặc nhiều rượu đa chức được sử dụng làm chất pha loãng. Rượu đa chức được sử dụng, tốt hơn là sorbitol. Có thể có ưu điểm khi sử dụng hai rượu đa chức khác nhau, và tốt hơn là hỗn hợp của mannitol và sorbitol. Các rượu đa chức làm chất pha loãng có ưu điểm là tạo ra vị ngọt và có các tính chất vượt trội về sự liên kết và khả năng ép. Có khả năng thay thế mannitol hoặc sorbitol bằng rượu đa chức khác, đặc biệt là xylitol hoặc maltitol.

Trong dược phẩm theo sáng chế, tỉ lệ khối lượng của rượu đa chức hoặc các rượu đa chức so với khối lượng của thành phần hoạt tính là hoàn toàn nhỏ hơn 2, tốt hơn nếu tỉ lệ này nhỏ hơn 1,6.

Ngoài thành phần hoạt tính được micron hóa và rượu đa chức hoặc các rượu đa chức, dược phẩm theo sáng chế còn chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng. Ví dụ, sáng chế có thể đề xuất dược phẩm chứa thành phần hoạt tính được micron hóa, (a) (các) rượu đa chức và chất gắn kết, hoặc dược phẩm chứa thành phần hoạt tính được micron hóa, (a) (các) rượu đa chức, chất gắn kết và chất làm trơn.

Các chất gắn kết hoặc các chất kết dính là các chất mà vai trò của nó là để liên kết các hạt khác nhau của dược phẩm với nhau. Các chất gắn kết có thể bao gồm maltodextrin và povidon. Mục đích của chất làm trơn là để tránh hiện tượng làm tắc, sự kết dính và sự cố kết trong các quy trình công nghiệp khác nhau. Chất làm trơn, không kể những thứ khác, được chọn từ axit stearic, magie stearat hoặc đá talc.

Các tá dược được dụng khác có thể được bổ sung vào dược phẩm theo sáng chế, như các hương liệu hoặc các chất tạo ngọt.

Ví dụ về các tá dược có thể bao gồm:

chất tạo hương vị hoặc hương liệu, mục đích của các chất này là để dấu vị khó chịu và làm giảm các độ quánh như đất: hương cam, hương chanh, hương caramen nhẹ, hương vani/chanh;

chất tạo ngọt làm tăng vị ngọt của chế phẩm: aspartam, axesulfam kali, sacarin natri, kali xyclamat; và

chất chảy như silic dioxit keo khan.

Chế phẩm theo sáng chế có thể là dược phẩm giải phóng tức thì, giải phóng kéo dài hoặc giải phóng chậm. Chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là chế phẩm giải phóng tức thì.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình bào chế viên nén nhai được như được mô tả trên đây bằng cách tạo hạt ướt, trong đó quy trình này bao gồm ít nhất các bước sau đây:

a) trộn diosmin được micron hóa hoặc phân đoạn flavonoid tinh chế được micron hóa, các rượu đa chức, các chất gắn kết, các hương liệu và các chất tạo ngọt;

b) sau khi trộn, tiến hành làm ướt. Khối lượng ướt thu được, sau đó được tạo hạt, được làm khô và sau đó được xếp loại;

c) làm trơn các hạt thu được ở bước b) bằng silic dioxid keo và magie stearat;

d) ép hỗn hợp đã làm trơn này.

Theo phương án được ưu tiên, viên nén nhai được theo sáng chế được bào chế bằng quy trình ép trực tiếp bao gồm ít nhất các bước sau đây:

a) trộn diosmin được micron hóa hoặc phân đoạn flavonoid tinh chế được micron hóa, các rượu đa chức, các chất gắn kết, các hương liệu và các chất tạo ngọt;

b) làm trơn hỗn hợp thu được ở bước a) bằng silic dioxid keo và magie stearat;

c) ép trực tiếp hỗn hợp đã làm trơn này.

Theo một phương án cũng được ưu tiên, viên nén nhai được theo sáng chế được bào chế bằng quy trình tạo hạt nén hoặc tạo hạt khô bao gồm ít nhất các bước sau đây:

a) trộn diosmin được micron hóa hoặc phân đoạn flavonoid tinh chế được micron hóa, các rượu đa chức, các chất gắn kết, các hương liệu và các chất tạo ngọt;

b) sau khi trộn, tiến hành nén để tạo thành hạt;

c) làm trơn các hạt thu được ở bước b) bằng silic dioxid keo và magie stearat;

d) ép hỗn hợp đã làm trơn này.

Tốt hơn là, các viên nén nhai được thu được khi kết thúc quy trình này mà độ cứng của chúng, được đo bằng cách nghiền theo đường kính, là từ 180 N đến 220 N (N = newton). Tốt hơn là, viên nén nhai được có độ cứng từ 180 N đến 200 N.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế trong điều trị bệnh tĩnh mạch, cụ thể hơn là bệnh suy tĩnh mạch như chân nặng, chứng đau, hội chứng chân không nghỉ, giãn mao mạch, và điều trị bệnh trĩ. Các dược phẩm này được sử dụng làm chất bảo vệ tĩnh mạch và mạch.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Dược phẩm của viên nén nhai được

Thành phần	Lượng (mg)	Hàm lượng (%)
MPFF	1000,0	33,3
- Diosmin 90%	900,0	30
- Các flavonoit 10%	100,0	3,3
Mannitol	409,13	13,6
Sorbitol	1227,37	40,9
Maltodextrin	300	10
Hương cam	33	1,1
Axesulfam kali	2	0,06
Magie stearat	22,5	0,75
Silic dioxid keo khan	6	0,2
Khối lượng cuối	3000,0	

Thành phần	Lượng (mg)	Hàm lượng (%)
Diosmin được micron hóa	1000,0	33,3
Mannitol	409,13	13,6
Sorbitol	1227,37	40,9
Maltodextrin	300	10
Hương cam	33	1,1
Axesulfam kali	2	0,06
Magie stearat	22,5	0,75
Silic dioxid keo khan	6	0,2
Khối lượng cuối	3000,0	

Sản xuất viên nén nhai được của Ví dụ 1:

Diosmin được micron hóa hoặc phân đoạn flavonoit tinh chế được micron hóa được trộn cẩn thận với các tá dược của pha phân tán, tức là mannitol, sorbitol, maltodextrin, hương cam, axesulfam kali. Hỗn hợp này được làm ướt bằng nước tinh khiết bằng bình điều áp và sau đó được tạo hạt.

Các hạt được làm khô để thu được độ ẩm dư mà tuân theo các thông số kỹ thuật, mà là độ ẩm dư xấp xỉ 2%. Các hạt này sau đó được phân cấp, được đồng nhất hóa và sau đó được làm trơn bằng magie stearat. Các hạt này cuối cùng được sàng qua sàng có kích thước mắt là 0,8 mm và sau đó được ép bằng chày dập.

Các viên nén nhai được của diosmin được micron hóa và phân đoạn flavonoit tinh chế được micron hóa theo Ví dụ 1 có độ cứng lần lượt là 196 N và 192 N (N = newton).

Ví dụ 2: Các tính chất chảy của dược phẩm theo sáng chế

Khả năng chảy tràn ra của bột là khả năng chảy tự do của nó theo cách đều đặn và không đổi ở dạng các hạt riêng lẻ. Do đó, độ chảy của bột xác định hiệu suất và sự vận hành chính xác của các quy trình sản xuất và đóng vai trò trong chất lượng của thành phẩm. Do đó, bột có khả năng chảy tràn ra tốt sẽ chảy mà không cần sự trợ giúp. Ngược lại, bột kết dính có khả năng chảy tràn ra kém và thiết bị cơ học (sự đảo trộn, sự rung lắc) hoặc thiết bị hóa học (lớp phủ) phải được cung cấp để tạo thuận lợi cho sự di chuyển của nó.

Khả năng chảy tràn ra của bột và hạt chứa liều cao của diosmin được micron hóa và liều cao của phân đoạn flavonoit tinh chế được micron hóa theo sáng chế được đo bằng cách phương pháp khác nhau (chỉ số Carr, tỉ lệ Hausner và hàm dòng Schultze) chỉ ra rằng dược phẩm theo sáng chế rất có hiệu quả trong các quy trình sản xuất viên nén nhai được. Dù cho các yếu tố rất bất lợi đối với hiệu suất của các quy trình sản xuất, như quá trình micron hóa thành phần hoạt tính và/hoặc liều cao của thành phần hoạt tính, thì khả năng chảy tràn ra của dược phẩm theo sáng chế vẫn đáp ứng các yêu cầu của công nghiệp và quy định.

Chỉ số Carr (Ic) mô tả dòng chảy của lớp bột dưới dạng hàm số theo tỉ trọng. Chỉ số này được xác định bằng phương trình dưới đây:

$$Ic = (\rho_{\text{riêng hạt}} - \rho_{\text{khối}}) / \rho_{\text{riêng hạt}}$$

trong đó ρ là tỉ trọng và I_c là đại lượng vật lý không thứ nguyên.

Các giá trị chỉ số Carr được giải thích như sau:

$I_c < 0,15$ khả năng chảy tràn ra tốt

$0,15 < I_c < 0,25$ khả năng chảy tràn ra trung bình

$I_c > 0,25$ khả năng chảy tràn ra kém

Tỉ lệ Hausner (H_r) mô tả khả năng ép và dòng chảy của bột dựa trên các phép đo tỉ trọng (ρ). Tỉ lệ này được tính bằng tỉ lệ của tỉ trọng riêng hạt ($\rho_{\text{riêng hạt}}$) so với tỉ trọng khối ($\rho_{\text{khối}}$) theo phương trình:

$$H_r = \rho_{\text{riêng hạt}} / \rho_{\text{khối}}$$

H_r là đại lượng vật lý không thứ nguyên. Nếu H_r nằm giữa 1,0 và 1,2, bột có khả năng ép nhỏ, độ dính kết lỏng và có độ chảy tốt; nếu H_r nằm giữa 1,2 và 1,4, bột nén được, dính kết và có độ chảy kém.

Cuối cùng, thiết bị Schultze là ô cắt để đo hàm dòng (flow function - FFC). Dòng chảy tốt được đặc trưng bởi FFC nằm giữa 4 và 10 và dòng chảy tự do được đặc trưng bởi FFC lớn hơn 10.

Các phương pháp	Bột hoặc hạt	
	diosmin được micron hóa	phân đoạn flavonoit tinh chế được micron hóa
I_c	0,12-0,25 (khả năng chảy tràn ra từ trung bình đến tốt)	
H_r	1,1-1,3 (khả năng chảy tràn ra từ tốt đến khá)	
FFC	7-13 (dòng chảy từ dễ đến tự do)	

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm ở dạng viên nén nhai được chứa 1000 mg diosmin được micron hóa là thành phần hoạt tính, đặc trưng ở chỗ:

- đường kính trung bình của diosmin được micron hóa, được đo bằng máy đo kích thước hạt nhiễu xạ laze, là dưới 5 μm ,
- dược phẩm chứa ít nhất một rượu đa chức,
- dược phẩm chứa từ 30% đến 60% khối lượng diosmin được micron hóa, tính trên tổng khối lượng của dược phẩm.

2. Dược phẩm ở dạng viên nén nhai được chứa, ở dạng thành phần hoạt tính, 1000 mg phân đoạn flavonoid tinh chế được micron hóa bao gồm từ 87% đến 93% diosmin và các flavonoid khác một cách đồng thời, bao gồm từ 2,5% đến 5,0% hesperidin, từ 0,9% đến 2,8% isorhoifolin, từ 0,9% đến 2,8% linarin và ít hơn 1% diosmetin, đặc trưng ở chỗ:

- phân đoạn flavonoid thu được từ dịch chiết Rutaceae (họ Cam),
- đường kính trung bình của phân đoạn flavonoid được tinh chế được micron hóa, được đo bằng máy đo kích thước hạt nhiễu xạ laze, là dưới 5 μm ,
- dược phẩm chứa ít nhất một rượu đa chức,
- dược phẩm chứa từ 30% đến 60% khối lượng của phân đoạn flavonoid được tinh chế được micron hóa, tính trên tổng khối lượng của dược phẩm.

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ dược phẩm này chứa:

- từ 40% đến 70% khối lượng của các rượu đa chức, tính trên tổng khối lượng của dược phẩm.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, đặc trưng ở chỗ tỷ lệ của khối lượng của rượu đa chức hoặc các rượu đa chức so với khối lượng của thành phần hoạt tính là hoàn toàn nhỏ hơn 2.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó rượu đa chức là sorbitol.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này chứa rượu đa chức và chất gắn kết.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó dược phẩm này chứa rượu đa chức, chất gắn kết và chất làm trơn.
8. Quy trình sản xuất dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, đặc trưng ở chỗ quy trình này là quy trình tạo hạt ướt, tạo hạt khô hoặc ép trực tiếp.