



(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)



1-0049154

(51)^{2020.01} A61K 9/24; A61K 31/00

(13) B

(21) 1-2021-07329

(22) 06/11/2019

(86) PCT/EP2019/080413 06/11/2019

(87) WO/2020/224795 12/11/2020

(30) 19382340.8 06/05/2019 EP

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/04/2022 409A

(73) FERRER INTERNACIONAL, S.A. (ES)

Gran vía Carles III, 94, 08028 BARCELONA, ES

(72) FERNÁNDEZ MOLLAR, Berta (ES); MARTÍN SÁIZ, Pablo (ES).

(74) Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH)

(54) CHẾ PHẨM DẠNG LIỀU RẮN, NHIỀU LỚP LÀM THỰC PHẨM CHỨC NĂNG
HOẶC DƯỢC PHẨM CHỨA DẪN XUẤT PYRIMIDIN VÀ VITAMIN B, QUY
TRÌNH BẢO CHẾ CHÚNG

(21) 1-2021-07329

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm chứa ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và ít nhất một vitamin nhóm B. Sáng chế cũng đề cập đến ba phương pháp sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm này.

Lĩnh vực kĩ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm chứa ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và ít nhất một vitamin nhóm B, mà có ưu điểm tạo ra các lượng dẫn xuất pyrimidin và/hoặc purin cao trong khi đồng thời đảm bảo tăng cường độ ổn định hóa học của chế phẩm dạng liều rắn đối với các điều kiện độ ẩm và/hoặc axit. Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm này.

Hơn nữa, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng trong trị liệu các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm đã nêu, cụ thể là dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thần kinh ngoại biên.

Tình trạng kĩ thuật của sáng chế

Đau thần kinh là do thương tổn tiền phát hoặc tổn thương đến hệ thần kinh trung ương hoặc ngoại biên. Cụ thể, các chấn thương hệ thần kinh ngoại biên (Peripheral Nervous System - PNS) liên quan đến tổn thương sợi trục, do đó không chỉ cần phải loại bỏ tổn thương để phục hồi hoàn toàn mà còn cần phải phục hồi cấu trúc và chức năng. Tuy nhiên, trái ngược với các sợi trục của hệ thần kinh trung ương (Central Nervous System - CNS), các sợi trục của PNS không thể tái tạo tự phát (Huebner, E.A.; Strittmatter, S.M. *Cell Biology of the Axon* 2009; Springer Berlin Heidelberg; 305-60).

Về vấn đề các sợi trục của hệ thần kinh ngoại biên, đã biết rằng, không giống như việc sửa chữa tế bào ở các khu vực khác trên cơ thể con người, chấn thương dây thần kinh ngoại biên không liên quan đến sự nguyên phân và tăng sinh tế bào (Burnett, M.G.; Zager, E.L. *Neurosurg. Focus* 2004; 16(5):E1). Hơn

nữa, những tiến bộ trong sinh học phân tử chứng minh rằng phản ứng của dây thần kinh ngoại biên đối với chấn thương vượt ra ngoài vị trí bị tổn thương và thực sự liên quan đến các tế bào thần kinh trong tủy sống và hạch. Do đó, dây thần kinh ngoại biên bị chấn thương sẽ nỗ lực bù đắp cho các chức năng đã mất bằng cách củng cố và lập trình lại các đường dẫn không bị chấn thương (Burnett, M.G.; Zager, E.L. *Neurosurg. Focus* 2004; 16(5):E1), mặc dù cơ chế phục hồi đầy đủ thực tế vẫn chưa được biết.

Các dẫn xuất pyrimidin và/hoặc purin, cụ thể là các nucleosit và các nucleotit của pyrimidin và/hoặc purin, là các tiền chất đã biết của các axit nucleic, tương tác với các thụ thể màng và kích hoạt nhiều con đường truyền tín hiệu nội bào. Cụ thể hơn, đã biết trong tình trạng kỹ thuật là các nucleotit của pyrimidin đóng một số vai trò cơ bản trong quá trình trao đổi chất của tế bào, ngoài vai trò là các thành phần ADN và tham gia vào quá trình phiên mã và dịch mã bộ gen, bao gồm truyền năng lượng cho liên kết hóa học, dẫn truyền thần kinh và chuyển các gốc sinh hóa từ quá trình trao đổi chất trung gian.

Cụ thể, xytidin và uridin cần thiết cho quá trình tổng hợp các glycolipit, phospholipit và glycoprotein, là các thành phần đã biết của các màng dây thần kinh. Chúng đã được chứng minh là có các vai trò thiết yếu trong một số quá trình như tổng hợp màng, phiên mã, dịch mã, phân chia tế bào và tái tạo dây thần kinh ngoại biên.

Các dẫn xuất uridin, cụ thể là các nucleotit của uridin, đã được chứng minh là đóng vai trò đồng kích thích thiết yếu trong các quá trình chữa lành vết thương, cũng như trong việc kích hoạt và điều chỉnh các yếu tố sinh trưởng, điều này khẳng định tầm quan trọng vốn có của các nucleotit trong quá trình tái tạo mô.

Các dẫn xuất xytidin, cụ thể là các nucleotit của xytidin, cũng đã được chứng minh là có lợi cho việc điều trị các bệnh lý khác nhau của hệ thần kinh trung ương cũng như các bệnh thoái hóa thần kinh.

Tuy nhiên, đã biết rằng các sợi trục của hệ thần kinh ngoại biên không thể tổng hợp các nucleotit cần thiết để sửa chữa các tổn thương, cụ thể là các nucleotit của pyrimidin. Vì lý do này, việc sử dụng các nucleotit ngoại sinh sau khi PNS bị tổn thương trở nên quan trọng để phục hồi cấu trúc và chức năng.

Vai trò quan trọng của các nucleotit của purin trong cả hệ thần kinh ngoại biên và trung ương cũng được chú ý nhiều hơn kể từ khi sự dẫn truyền thần kinh purinergic được đề xuất vào năm 1972 sau khi xác định adenosin 5'-triphosphat (adenosine 5'-triphosphate - ATP) là chất dẫn truyền trong các dây thần kinh ức chế không adrenergic, không cholinergic ở dải dọc kết tràng của chuột lang (Burnstock G. *Pharmacol Rev.* 1972, 24, 509-581). Adenosin và các nucleotit được phosphoryl hóa của nó hoạt động như các chất dẫn truyền thần kinh hoặc các chất dinh dưỡng trong hệ thần kinh, và các vai trò tương tự cũng tồn tại đối với guanosin và các nucleotit của nó.

Mặt khác, các phức hợp vitamin B, cụ thể là, vitamin B₁, vitamin B₆ và vitamin B₁₂ đã được chứng minh là có các vai trò quan trọng trong nhiều con đường sinh học để duy trì chức năng thần kinh bình thường (Corinne, G.; Mizisin, L.M.; Austin, N.B. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 612; 41-47). Thực tế, sự thiếu hụt một số vitamin B có liên quan mật thiết đến số lượng đáng kể các bệnh thần kinh, vì vậy việc bổ sung các vitamin này ngày càng trở nên quan trọng ở những bệnh nhân được chẩn đoán mắc các tình trạng bệnh này.

Bằng cách minh họa, bằng chứng sinh hóa cho thấy rằng việc bổ sung các liều cao methylcobalamin có thể tăng cường điều chỉnh quá trình phiên mã gen và theo đó là sự tổng hợp protein, do đó góp phần tăng cường sự tái tạo dây thần kinh ngoại biên (Watanabe; T.E. *J Neurol Sci.* 1994; 12; 140-143).

Đồng thời, do mức độ nghiêm trọng của một số bệnh thần kinh liên quan đến vitamin B₆, việc hấp thụ lượng vitamin này trong chế độ ăn uống trở nên quan trọng, do thực tế là nó được chuyển đổi thành pyridoxal phosphat (dạng hoạt tính của pyridoxin) sau hấp thụ, là đồng yếu tố quan trọng trong nhiều phản

ứng trao đổi chất, và cũng bởi vì con người không thể tổng hợp nó. Sự thiếu hụt vitamin này làm giảm các điện thế hoạt động của dây thần kinh cảm giác (sensory nerve action potentials - SNAPs) nghiêm trọng và có thể dẫn đến thoái hóa sợi trục của các sợi nhỏ và lớn được myelin hóa.

Vitamin B₁ cũng được biết đến là chất đóng góp có giá trị cho sức khỏe PNS vì vitamin này tham gia vào quá trình tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh axetylcholin. Thiamin cũng tạo điều kiện thuận lợi cho việc dẫn truyền các xung thần kinh qua các dây thần kinh ngoại biên, và được công nhận là công cụ sản xuất myelin.

Có nhiều chế phẩm phối chế hiện có bán sẵn bao gồm các hỗn hợp của các nucleotit và các vitamin nhằm mục đích điều trị đau dây thần kinh, tất cả chúng đều bao gồm các hỗn hợp trực tiếp của các nucleotit và các vitamin. Tuy nhiên, các tác giả đã phát hiện ra rằng các dẫn xuất pyrimidin và/hoặc purin, cụ thể là các thành phần nucleotit và nucleosit, thường bao gồm các lượng nước đáng kể, gây ra sự thoái biến của các vitamin B₁, B₆ và B₁₂ do tiếp xúc mật thiết với chúng. Các điều kiện axit cũng được phát hiện có tác động tiêu cực đến độ ổn định của vitamin. Về vấn đề này, phát hiện đáng ngạc nhiên là độ ổn định của các chế phẩm bao gồm các dẫn xuất pyrimidin và/hoặc purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó, cụ thể là các nucleotit hoặc các nucleosit hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và các vitamin nhóm B được tăng cường theo sáng chế.

Các chế phẩm phối chế được bán trên thị trường hiện nay bao gồm nhiều chất bảo quản, và ngay cả trong các trường hợp đó, chúng yêu cầu các điều kiện bảo quản nghiêm ngặt dưới 25°C, và cũng liên quan đến việc sử dụng vật liệu hút ẩm trong bao bì của chúng, ví dụ các lọ nhựa HDPE với chất hút ẩm silic dioxid dạng gel.

Các tác giả đã nhận ra rằng các vấn đề về độ ổn định đặc biệt hạn chế khi lượng các dẫn xuất pyrimidin và/hoặc purin, cụ thể là, các nucleotit hoặc các nucleosit của pyrimidin và/hoặc purin tăng lên. Thực tế, các chế phẩm phối chế

hiện có chỉ bao gồm lượng được làm giảm của các nucleotit, đây là hạn chế đáng kể để đạt được các kết quả tối đa về phục hồi chấn thương dây thần kinh, vì cần các lượng của các dẫn xuất pyrimidin và/hoặc purin, cụ thể hơn, của các nucleotit hoặc các nucleosit của pyrimidin và/hoặc purin cao hơn.

Do đó, trong tình trạng kỹ thuật, có nhu cầu tăng lên nhằm tìm ra giải pháp kỹ thuật mới có thể khắc phục các vấn đề về độ ổn định nêu trên mà liên quan đến các điều kiện độ ẩm và/hoặc axit, đồng thời tạo ra các chế phẩm dạng liều liều cao mới của các dẫn xuất pyrimidin và/hoặc purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó cũng bao gồm các vitamin nhóm B, mà có thể giúp điều trị các bệnh thần kinh ngoại biên theo cách hiệu quả hơn, cụ thể là, các chế phẩm dạng liều liều cao mới chứa nucleotit và vitamin nhóm B.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm:

- lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó; và
- lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B.

Theo các khía cạnh thứ hai, thứ ba và thứ tư, sáng chế đề xuất ba phương pháp sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, cụ thể là, các chế phẩm dạng liều rắn, hai lớp hoặc ba lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Theo khía cạnh thứ năm của sáng chế, đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế mà có thể thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ hai của sáng chế.

Theo khía cạnh thứ sáu của sáng chế, đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế mà có thể thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ ba của sáng chế.

Theo khía cạnh thứ bảy của sáng chế, đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế mà có thể thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ tư của sáng chế.

Theo khía cạnh thứ tám của sáng chế, đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế để sản xuất sản phẩm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo cách tương ứng, dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thần kinh ngoại biên.

Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thần kinh ngoại biên.

Theo khía cạnh thứ mười của sáng chế, đề xuất việc sử dụng chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thần kinh ngoại biên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một vitamin nhóm B, cụ thể là, ít nhất một dẫn xuất pyrimidin và ít nhất một vitamin nhóm B, mà có ưu điểm tạo ra độ ổn định hóa học được tăng cường đối với các điều kiện độ ẩm và/hoặc axit, cụ thể là, độ ổn định hóa học của vitamin B được tăng cường đối với các điều kiện độ ẩm và/hoặc axit. Kết quả là, các chế phẩm dạng liều rắn được tạo ra ở đây yêu cầu ít hơn hoặc không cần các chất bảo quản, đồng thời, cần các điều kiện lưu trữ ít bị hạn chế hơn so với các

chế phẩm phối chế hiện có về các điều kiện nhiệt độ, độ ẩm tương đối và đóng gói.

Cách diễn đạt “các điều kiện axit”, như được sử dụng ở đây, có thể chỉ đến sự có mặt của một số lượng của hợp chất hóa học ở dạng axit, như dẫn xuất pyrimidin hoặc purin ở dạng axit (ví dụ UMP hoặc CMP ở dạng axit).

Như được sử dụng ở đây, cách diễn đạt “chế phẩm dạng liều rắn làm thực phẩm chức năng” được hiểu nghĩa là chế phẩm phối chế tạo ra các lợi ích sức khỏe tổng thể, hoặc kích hoạt phản ứng sinh lý. Các chế phẩm phối chế như vậy cũng có thể được gọi là các chất bổ sung chế độ ăn uống, còn được gọi là các chất bổ sung thực phẩm hoặc các chất bổ sung dinh dưỡng, và thường nhằm hỗ trợ thêm cho chế độ ăn uống và cung cấp các chất dinh dưỡng có thể bị thiếu hoặc có thể không được hấp thụ với số lượng đủ trong chế độ ăn uống của một người.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm:

- lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó; và
- lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B.

Các dẫn xuất pyrimidin của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở, uridin, các este uridin, các uridin phosphat, xytidin, các este xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các este thymidin và các thymidin phosphat. Các dẫn xuất purin của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở, adenosin, các este adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các este guanosin, các guanosin phosphat, inosin (nucleosit của hypoxanthin), các este inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các este xanthosin và các xanthosin phosphat.

Các dẫn xuất pyrimidin phosphat (ví dụ các uridin phosphat, các xytidin

phosphat, các thymidin phosphat) và các dẫn xuất purin phosphat (ví dụ các adenosin phosphat, các guanosin phosphat, các inosin phosphat và các xanthosin phosphat) cũng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng làm các nucleotit và bao gồm ít nhất ba đơn vị con, cụ thể là, gốc đường chứa năm cacbon mà thường là riboza, bazơ nitơ mà thường là purin hoặc pyrimidin, và ít nhất một nhóm phosphat. Đối với nhóm phosphat, các nucleotit có thể là các nucleotit có mono-, di- hoặc tri-phosphat tùy thuộc vào số lượng nhóm phosphat có trong phân tử.

Các ví dụ cụ thể về các uridin phosphat bao gồm nhưng không giới hạn ở, các uridin monophosphat, cụ thể uridin 5'-monophosphat (uridine 5'-monophosphate - UMP); uridin diphosphat (uridine diphosphate - UDP) và uridin triphosphat (uridine triphosphate - UTP). Các ví dụ cụ thể về các xytidin phosphat bao gồm nhưng không giới hạn ở, các xytidin monophosphat, cụ thể xytidin 5'-monophosphat (cytidine 5'-monophosphate - CMP); xytidin diphosphat (cytidine diphosphate - CDP) và xytidin triphosphat (cytidine triphosphate - CTP). Các ví dụ cụ thể về các thymidin phosphat bao gồm nhưng không giới hạn ở, các thymidin monophosphat, cụ thể thymidin 5'-monophosphat (thymidine 5'-monophosphate - TMP); thymidin diphosphat (thymidine diphosphate - TDP) và thymidin triphosphat (thymidine triphosphate - TTP). Các ví dụ về các dẫn xuất purin phosphat của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở, adenosin 5'-monophosphat (adenosine 5'-monophosphate - AMP); adenosin diphosphat (adenosine diphosphate - ADP), adenosin triphosphat (adenosine triphosphate - ATP), guanosin 5'-monophosphat (guanosine 5'-monophosphate - GMP); guanosin diphosphat (guanosine diphosphate - GDP); guanosin triphosphat (guanosine triphosphate - GTP); inosin 5'-monophosphat (inosine 5'-monophosphate - IMP); inosin diphosphat (inosine diphosphate - IDP); inosin triphosphat (inosine triphosphate - ITP); xanthosin 5'-monophosphat (xanthosine 5'-monophosphate - XMP); xanthosin diphosphat (xanthosine diphosphate - XDP) và xanthosin triphosphat

(xanthosine triphosphate - XTP).

Mặt khác, trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng đã biết là, các dẫn xuất pyrimidin và purin là uridin, xytidin, thymidin, adenosin, guanosin, inosin và xanthosin làm các nucleosit, và bao gồm ít nhất hai đơn vị con, cụ thể là, gốc đường chứa năm cacbon mà thường là riboza và bazơ nitơ mà thường là purin hoặc pyrimidin.

Theo phương án ưu tiên, ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các este uridin, các uridin phosphat, xytidin, các este xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các este thymidin, các thymidin phosphat, adenosin, các este adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các este guanosin, các guanosin phosphat, inosin, các este inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các este xanthosin, các xanthosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó. Tốt hơn nữa là, ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat, adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các guanosin phosphat, inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các xanthosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó. Còn tốt hơn nữa là, ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat, adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các guanosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó. Vẫn thậm chí tốt hơn nữa là, ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat, adenosin, các adenosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

Các ví dụ về các muối dẫn xuất pyrimidin hoặc các muối dẫn xuất purin phù hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở các muối kim loại kiềm (ví dụ các muối natri hoặc kali); các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ các muối canxi, magie

hoặc bari); các muối axit amin bazơ (ví dụ các muối arginin hoặc lysin); các muối amoni (ví dụ các muối amoni hoặc trixyclohexylamoni); các muối alkanolamin (ví dụ các muối monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, monoisopropanolamin, diisopropanolamin hoặc triisopropanolamin) hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm:

- lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó; và
- lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B.

Theo phương án ưu tiên, ít nhất một dẫn xuất pyrimidin được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các este uridin, các uridin phosphat, xytidin, các este xytidin và các xytidin phosphat. Tốt hơn nữa là, ít nhất một dẫn xuất pyrimidin được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin và các xytidin phosphat.

Theo phương án ưu tiên, ít nhất một vitamin có mặt trong lớp thứ hai của chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin B₁, B₆ và B₁₂. Tốt hơn là, lớp thứ hai của chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế bao gồm vitamin B₁₂; tốt hơn nữa là, lớp thứ hai của chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế bao gồm ít nhất hai vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin B₁, B₆ và B₁₂. Theo phương án ưu tiên khác, lớp thứ hai của chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế bao gồm vitamin B₁ và vitamin B₁₂. Còn tốt hơn nữa là, lớp thứ hai của chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của

sáng chế bao gồm các vitamin B₁, B₆ và B₁₂.

Vitamin B₁, còn được gọi là thiamin, có thể được bao gồm trong các chế phẩm phối chế của sáng chế ở dạng phù hợp bất kỳ như thiamin hydroclorua, thiamin nitrat, thiamin pyrophosphat hoặc thiamin monophosphat clorua dihydrat. Tốt hơn là, ở dạng thiamin hydroclorua hoặc thiamin nitrat. Tốt hơn nữa là, vitamin B₁ ở dạng thiamin nitrat.

Tương tự, vitamin B₆ có thể được bao gồm trong các chế phẩm dạng liều rắn của sáng chế ở dạng phù hợp bất kỳ như pyridoxin hydroclorua hoặc dạng hoạt tính của pyridoxin, tức là pyridoxal phosphat.

Đối với vitamin B₁₂, vitamin này cũng có thể được bao gồm trong các chế phẩm dạng liều rắn của sáng chế ở dạng phù hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng như xyanocobalamin, hydroxycobalamin hoặc metylcobalamin. Tốt hơn là, vitamin B₁₂ là xyanocobalamin hoặc hydroxycobalamin; tốt hơn nữa là, vitamin B₁₂ là xyanocobalamin.

Theo phương án ưu tiên về các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế, lớp thứ hai bao gồm vitamin B₁₂ như xyanocobalamin. Tốt hơn nữa là, lớp thứ hai bao gồm vitamin B₁₂ như xyanocobalamin và vitamin B₆ như pyridoxin hydroclorua. Theo phương án thay thế, lớp thứ hai có thể bao gồm vitamin B₁₂ như xyanocobalamin và vitamin B₁ như thiamin hydroclorua hoặc thiamin nitrat; tốt hơn nữa là, lớp thứ hai có thể bao gồm vitamin B₁₂ như xyanocobalamin và vitamin B₁ như thiamin nitrat. Theo phương án ưu tiên, lớp thứ hai của các chế phẩm dạng liều rắn của sáng chế có thể bao gồm vitamin B₁₂ như xyanocobalamin, vitamin B₆ như pyridoxin hydroclorua và vitamin B₁ như thiamin hydroclorua hoặc thiamin nitrat. Tốt hơn là, lớp thứ hai của các chế phẩm dạng liều rắn của sáng chế có thể bao gồm vitamin B₁₂ như xyanocobalamin, vitamin B₆ như pyridoxin hydroclorua và vitamin B₁ như thiamin nitrat.

Tùy chọn là, các vitamin B₁ và B₆ có thể được tạo ra ở dạng được bọc trong vi nang để đảm bảo vẫn chống chịu thêm được sự thoái biến. Trong ngữ cảnh của sáng chế, người có trình độ sẽ hiểu rõ là vitamin B₁ hoặc B₆ được bọc trong vi nang phù hợp bất kỳ có bán sẵn trên thị trường có thể sẵn sàng được kết hợp vào chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế. Bằng cách minh họa, các vitamin B₁ và B₆ có thể được tạo ra ở dạng được bọc trong nang với các vỏ nang bao gồm maltodextrin và các mono- và/hoặc diglyxerit của dầu cọ, như các sản phẩm được bọc trong vi nang có bán sẵn trên thị trường “CapsuDar® B₁-33 LP nitrate” hoặc “CapsuDar® B₆-33 LP nitrate”, mà chứa thiamin mononitrat hoặc pyridoxin hydroclorua, theo cách tương ứng, và maltodextrin và các mono- và diglyxerit từ dầu cọ làm các chất phủ.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm:

- lớp thứ nhất bao gồm dẫn xuất pyrimidin thứ nhất hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và dẫn xuất pyrimidin thứ hai hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó; và
- lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B.

Theo phương án ưu tiên hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm:

- lớp thứ nhất bao gồm ít nhất hai dẫn xuất pyrimidin được chọn từ uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó; và
- lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin nhóm B được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin B₁, B₆ và B₁₂.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm:

- lớp thứ nhất bao gồm ít nhất hai dẫn xuất pyrimidin được chọn từ uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó; và
- lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin nhóm B được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin B₁, B₆ và B₁₂.

Vẫn theo phương án ưu tiên hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm:

- lớp thứ nhất bao gồm ít nhất hai dẫn xuất pyrimidin được chọn từ các uridin phosphat, các xytidin phosphat, các thymidin phosphat hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó; và
- lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin nhóm B được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin B₁, B₆ và B₁₂.

Vẫn theo phương án thậm chí ưu tiên hơn nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm:

- lớp thứ nhất bao gồm ít nhất hai dẫn xuất pyrimidin được chọn từ các uridin phosphat, các xytidin phosphat hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó; và
- lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin nhóm B được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin B₁, B₆ và B₁₂.

Theo phương án thậm chí ưu tiên hơn nữa, lớp thứ nhất của chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm để sử dụng theo đường uống có thể bao gồm ít nhất hai dẫn xuất pyrimidin mà có thể là, ví dụ, uridin phosphat và muối xytidin; uridin phosphat và muối xytidin phosphat; muối uridin và xytidin phosphat; muối uridin phosphat và xytidin phosphat;

uridin phosphat và xytidin phosphat; hoặc muối uridin và muối xytidin; muối uridin phosphat và muối xytidin phosphat. Còn tốt hơn nữa là, lớp thứ nhất của chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống có thể bao gồm uridin monophosphat và xytidin monophosphat, mỗi chất trong số chúng ở dạng muối (ví dụ UMP·2Na hoặc CMP·2Na) hoặc dạng axit.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm:

- lớp thứ nhất bao gồm ít nhất hai dẫn xuất pyrimidin được chọn từ các uridin phosphat, các xytidin phosphat hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó; và
- lớp thứ hai bao gồm vitamin B₁₂.

Chế phẩm dạng liều rắn ưu tiên này có thể còn tốt hơn là bao gồm vitamin B₁ và/hoặc vitamin B₆ trong lớp thứ hai. Theo phương án ưu tiên khác, chế phẩm dạng liều rắn này có thể bao gồm vitamin B₁ và vitamin B₁₂.

Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế có thể được tạo ra ở một vài dạng khác nhau như viên nén nhiều lớp, mà có thể là viên nén nhiều lớp được tạo lớp (như viên nén hai lớp hoặc ba lớp) hoặc viên nén nhiều lớp đồng tâm (còn được gọi là viên nén trong viên nén) hoặc viên nén được phủ phần nén; hạt được tạo lớp đồng tâm; hoặc viên nén được phủ màng, hạt, hạt nhỏ hoặc viên nhỏ. Tốt hơn là, chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế được tạo ra ở dạng viên nén nhiều lớp được tạo lớp.

Mặt khác, người có trình độ cũng hiểu rõ là chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm không bị giới hạn ở việc chỉ có hai lớp (tức là chế phẩm dạng liều rắn, hai lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm), mà có thể được điều chỉnh một cách đơn giản để chứa số lớp nhiều hơn hai.

Bằng cách minh họa, theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm:

- lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó;
- lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B; và
- lớp thứ ba bao gồm ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp theo cách tương ứng.

Theo phương án làm ví dụ này của sáng chế, lớp thứ ba có thể được đặt ở vị trí liền kề với lớp thứ nhất hoặc lớp thứ hai, hoặc theo cách khác, có thể được đặt liền kề với cả hai.

Thuật ngữ “tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm”, như được sử dụng ở đây, cần hiểu là chất bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng như các chất pha loãng, các chất kết dính, các chất tạo màu, các chất tạo mùi, các chất hoạt động bề mặt, các chất bôi trơn/các chất làm dính hoặc các chất tạo dẻo cho các chế phẩm dùng làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm, theo cách tương ứng.

Người có trình độ cũng sẽ hiểu rõ là lớp bất kỳ trong số các lớp có mặt trong các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế có thể tùy chọn là bao gồm ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, theo cách tương ứng, như được xác định ở trên.

Các ví dụ về các tá dược phù hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở, các chất kết dính phù hợp, trong số đó các chất kết dính khô được ưu tiên, và có thể bao gồm bột xenluloza và xenluloza vi tinh thể. Các chất siêu rải phù hợp là ví dụ tinh bột natri glycolat, crospovidon, croscarmelloza, natri carboxymetylxenluloza và tinh bột ngô khô. Lactoza (ví dụ lactoza khan) có thể

cũng được sử dụng làm chất độn phù hợp.

Các chất kết dính phù hợp và các chất mang có thể còn bao gồm, trong số các loại khác, bột xenluloza, xenluloza vi tinh thể, các dẫn xuất xenluloza như hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và hydroxypropylmetylxenluloza, dibazơ canxi phosphat, tinh bột ngô, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ và polyvinyl pyrrolidon (povidon). Các chất bôi trơn như axit stearic, magie stearat, natri stearyl fumarat và glyxerol tribehenat, có thể cũng được sử dụng một cách có lợi.

Các tá dược khác phù hợp mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm dạng liều rắn của sáng chế bao gồm, theo cách không làm giới hạn ở: các chất kiểm soát dòng như silic dioxit dạng keo (còn được gọi là silica dạng keo; ví dụ AEROSIL®) hoặc đá tan; các chất tạo màu bao gồm các chất nhuộm và các chất màu như oxit sắt đỏ hoặc vàng hoặc titan dioxit; các chất kiểm soát độ pH như axit xitric, axit tartaric, axit fumaric, natri xitrat, dibazơ canxi phosphat, dibazơ natri phosphat, vv...

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó. Tốt hơn là, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các este uridin, các uridin phosphat, xytidin, các este xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các este thymidin, các thymidin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các este adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các este guanosin, các guanosin phosphat, inosin, các este inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các este xanthosin, các xanthosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

Tốt hơn nữa là, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các guanosin phosphat, inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các xanthosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó. Còn tốt hơn nữa là, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các guanosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó. Vẫn thậm chí tốt hơn nữa là, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó. Vẫn thậm chí tốt hơn nữa là, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc

solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó. Tốt hơn là, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các este adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các este guanosin, các guanosin phosphat, inosin, các este inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các este xanthosin, các xanthosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó. Tốt hơn nữa là, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các guanosin phosphat, inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các xanthosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó. Còn tốt hơn nữa là, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các guanosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó. Vẫn thậm chí tốt hơn nữa là, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

Các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm được tạo ra ở đây có ưu điểm tạo ra các lượng cao của các dẫn xuất

pyrimidin và/hoặc các dẫn xuất purin, cụ thể là, các nucleotit hoặc các nucleosit của pyrimidin và/hoặc purin, để có thể đạt được cách tiếp cận tối ưu cho việc sửa chữa các chấn thương dây thần kinh ngoại biên. Do thực tế này, các chế phẩm dạng liều rắn theo sáng chế cũng góp phần vào việc làm giảm sự thiếu tuân thủ của bệnh nhân trong các trường hợp trong đó, do mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, cần phải có các lượng lớn các nucleotit hoặc các nucleosit và các vitamin B, và lượng thay đổi của các viên nén mỗi ngày cho tình trạng bệnh đó thường được kê đơn.

Theo phương án ưu tiên, các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm được mô tả ở trên của sáng chế bao gồm tổng lượng là ít nhất 200 mg, tốt hơn nữa là tổng lượng nằm trong khoảng từ 200 mg đến 450 mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 mg đến 430 mg, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 300 mg đến 420 mg, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 350 mg đến 410 mg (các) dẫn xuất pyrimidin, (các) dẫn xuất purin đã nêu và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, trong đó tổng lượng được tính bằng cách xem xét (các) dạng bazơ đương lượng tương ứng của mỗi trong số (các) dẫn xuất pyrimidin, (các) dẫn xuất purin đã nêu và (các) muối hoặc (các) solvat của nó.

Theo phương án cụ thể, các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm được mô tả ở trên của sáng chế có thể bao gồm tổng lượng là ít nhất 200 mg, tốt hơn nữa là tổng lượng nằm trong khoảng từ 200 mg đến 450 mg, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 mg đến 450 mg, thậm chí còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 mg đến 430 mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 300 mg đến 420 mg, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 350 mg đến 410 mg (các) dẫn xuất pyrimidin, (các) dẫn xuất purin đã nêu và muối, hoặc solvat bất kỳ của nó, trong đó tổng lượng được tính bằng cách xem xét (các) dạng bazơ đương lượng tương ứng của mỗi trong số (các) dẫn xuất pyrimidin đã nêu và (các) muối hoặc (các) solvat của nó.

Đồng thời, theo phương án khác, các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp

làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm được mô tả ở trên của sáng chế có thể bao gồm tổng lượng là ít nhất 200 mg, tốt hơn nữa là tổng lượng nằm trong khoảng từ 200 mg đến 450 mg, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 mg đến 450 mg, thậm chí còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 mg đến 430 mg, tốt hơn nhiều nữa là nằm trong khoảng từ 300 mg đến 420 mg, và thậm chí tốt hơn nhiều nữa là nằm trong khoảng từ 350 mg đến 410 mg (các) dẫn xuất purin đã nêu và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, trong đó tổng lượng được tính bằng cách xem xét (các) dạng bazơ đương lượng tương ứng của mỗi trong số (các) dẫn xuất purin đã nêu và (các) muối hoặc (các) solvat của nó.

Theo phương án ưu tiên theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm là ổn định sau khi được lưu trữ ở 25°C và 60% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 3 tháng, tốt hơn là trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng, tốt hơn nữa là trong khoảng thời gian ít nhất 12 tháng.

Theo phương án ưu tiên khác, chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm được tạo ra theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế là ổn định sau khi được lưu trữ ở 40°C và 75% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 3 tháng, tốt hơn là trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng.

Theo phương án ưu tiên khác nữa, chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế là ổn định sau khi được lưu trữ ở 25°C và 60% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 3 tháng, tốt hơn nữa là ở 25°C và 60% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng, còn tốt hơn nữa là ở 25°C và 60% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 12 tháng, khi được đóng gói trong vỉ PVC/PVDC (tức là polyvinylclorua/polyvinylidiclorua) trong lá nhôm.

Sáng chế đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm có khả năng chống chịu các điều kiện ẩm và/hoặc axit

được tăng cường, có ưu điểm là yêu cầu các điều kiện lưu trữ ít bị hạn chế hơn, do đó cho phép lưu trữ sản phẩm ở các nhiệt độ và độ ẩm tương đối cao hơn so với các đặc tính tương ứng của các chế phẩm phối chế hiện bán trên thị trường. Về vấn đề này, giải pháp kỹ thuật của sáng chế tạo ra các kết quả ổn định ưu việt ngay cả khi sử dụng các vỉ PVC/PVDC trong lá nhôm, mà đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng là có thể thấm một phần hơi ẩm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "ổn định" chỉ đến tổn hao vitamin B tương đối, dưới các điều kiện xét nghiệm độ ổn định được định nghĩa ở trên, bằng hoặc nhỏ hơn 15% đối với mỗi vitamin B có mặt trong chế phẩm; tốt hơn là tổn hao vitamin B tương đối dưới các điều kiện xét nghiệm độ ổn định bằng hoặc nhỏ hơn 10% đối với mỗi vitamin B có mặt trong chế phẩm. Tổn hao vitamin B đã nêu có thể được xác định bằng phân tích HPLC. Theo phương án ưu tiên, các điều kiện xét nghiệm độ ổn định là 25°C và 60% độ ẩm tương đối trong ít nhất 3 tháng, và tốt hơn nữa là, 25°C và 60% độ ẩm tương đối trong ít nhất 6 tháng. Theo phương án ưu tiên khác, các điều kiện xét nghiệm độ ổn định là 40°C và 75% độ ẩm tương đối trong ít nhất 3 tháng, và tốt hơn nữa là, 40°C và 75% độ ẩm tương đối trong ít nhất 6 tháng. Theo phương án ưu tiên khác nữa, các điều kiện xét nghiệm độ ổn định còn bao gồm chế phẩm dạng liều rắn làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế mà được đóng gói trong vỉ Alu-Alu hoặc vỉ PVC/PVDC trong lá nhôm; tốt hơn nữa là, các điều kiện xét nghiệm độ ổn định còn bao gồm chế phẩm dạng liều rắn làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế mà được đóng gói trong vỉ PVC/PVDC trong lá nhôm.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Theo khía cạnh thứ hai này, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, phương pháp này bao gồm:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B bằng cách sàng ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất; và

(iii) bước nén một hỗn hợp trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai, và sau đó nén hỗn hợp còn lại trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai trên hoặc quanh lớp hỗn hợp trước đó để tạo thành chế phẩm dạng viên rắn làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các chế phẩm dạng viên rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, phương pháp này bao gồm:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp bằng cách sàng ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất; và

(iii) bước nén một hỗn hợp trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai, và sau đó nén hỗn hợp còn lại trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai trên hoặc quanh lớp trước đó để tạo thành chế phẩm dạng liều rắn làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm.

Người có trình độ sẽ hiểu rõ là quá trình nén trong bước (iii) có thể được thực hiện theo cách thông thường bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, ví dụ sử dụng máy ép quay tốc độ cao, hoặc máy tạo viên nén nhiều lớp, và cũng hiểu là quy trình ở trên có thể được điều chỉnh dễ dàng cho các phương án khác nhau của sáng chế, do đó cũng bao gồm khả năng bổ sung các lớp khác để tạo ra chế phẩm dạng liều nhiều lớp.

Theo phương án tùy chọn, trong đó có thể sử dụng nhiều hơn một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp cho mỗi lớp, việc sàng và trộn hỗn hợp thu được trong mỗi bước của quy trình có thể được thực hiện tuần tự sau khi bổ sung từng tá riêng lẻ được hoặc nhóm tá dược.

Theo phương án ưu tiên khác, trong đó chế phẩm dạng liều rắn, ba lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế được tạo ra, phương pháp theo khía cạnh thứ hai của sáng chế bao gồm bước nữa trong đó lớp thứ ba bao gồm ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp mà là tá dược trợ được tạo ra. Nghĩa là, theo phương án cụ thể này, phương pháp theo khía cạnh thứ hai của sáng chế bao gồm các bước sau đây:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B bằng cách sàng ít nhất một vitamin

được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá được dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(iii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ ba bao gồm ít nhất một tá được dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp; và

(iv) bước nén một hỗn hợp trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai và sau đó nén hỗn hợp lớp thứ ba trên hoặc quanh lớp trước đó, sau đó nén hỗn hợp còn lại trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai trên hoặc quanh hỗn hợp lớp thứ ba.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất phương pháp khác sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, phương pháp này bao gồm:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá được dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B bằng cách sàng ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và sau đó cho hỗn hợp này trải qua sự tạo hạt với sự có mặt của nước; và

(iii) bước nén một hỗn hợp trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai, và sau đó nén hỗn hợp còn lại trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai trên hoặc quanh lớp hỗn hợp trước đó để tạo thành chế phẩm dạng liều rắn làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm.

Bước (ii) của quy trình có thể tùy chọn là còn bao gồm việc trộn hạt thu được với ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp cho đến khi đồng nhất.

Người có trình độ sẽ hiểu rõ là quá trình nén trong bước (iii) có thể được thực hiện theo cách thông thường bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, ví dụ sử dụng máy ép quay tốc độ cao, hoặc máy tạo viên nén nhiều lớp, và cũng hiểu là quy trình ở trên có thể được điều chỉnh dễ dàng cho các phương án khác nhau của sáng chế, do đó cũng bao gồm khả năng bổ sung các lớp khác để tạo ra chế phẩm dạng viên nhiều lớp.

Theo phương án tùy chọn, trong đó có thể sử dụng nhiều hơn một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp cho mỗi lớp, việc sàng và trộn hỗn hợp thu được trong mỗi bước có thể được thực hiện tuần tự sau khi bổ sung từng tá dược riêng lẻ được hoặc nhóm tá dược.

Theo phương án ưu tiên khác, trong đó chế phẩm dạng viên rắn, ba lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế được tạo ra, phương pháp theo khía cạnh thứ ba của sáng chế bao gồm các bước sau đây:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B bằng cách sàng ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và sau đó cho hỗn hợp này trải qua sự tạo hạt với sự có mặt của nước;

(iii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ ba bao gồm ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp; và

(iv) bước nén một hỗn hợp trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai và sau đó nén hỗn hợp lớp thứ ba trên hoặc quanh lớp trước đó, sau đó nén hỗn hợp còn lại trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai trên hoặc quanh hỗn hợp lớp thứ ba.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất phương pháp khác sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, trong đó các lớp thứ hai và lớp tiếp theo được áp lên trên lớp thứ nhất bằng các phương pháp phủ.

Theo khía cạnh thứ tư này, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, phương pháp này bao gồm:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất, và tiếp theo là nén hỗn hợp thu được để tạo ra nhân;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, trong đó các thành phần được phân tán hoặc được hòa tan trong nước hoặc dung môi hữu cơ để tạo ra hệ phân tán hoặc dung dịch chứa nước hoặc hữu cơ, theo cách tương ứng; và

(iii) bước áp hệ phân tán hoặc dung dịch thu được của bước (ii) lên trên nhân thu được trong bước (i) bằng cách sử dụng phương tiện phủ.

Người có trình độ sẽ hiểu rõ là quá trình nén trong bước (i) có thể được thực hiện theo cách thông thường bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, ví dụ bằng cách sử dụng máy tạo viên nén quay. Bước phủ (iii) có thể cũng được thực hiện bằng cách sử dụng phương tiện phủ tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh

vực kỹ thuật tương ứng, như chảo phủ.

Người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng cũng hiểu rõ là quy trình phủ ở trên có thể được điều chỉnh dễ dàng cho các phương án khác nhau của sáng chế, do đó cũng bao gồm khả năng bổ sung các lớp khác để tạo ra chế phẩm dạng liều nhiều lớp.

Cụ thể, theo khía cạnh thứ tư này, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn, ba lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, phương pháp này bao gồm:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất, và tiếp theo là nén hỗn hợp thu được để tạo ra nhân;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ ba bao gồm ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp; tốt hơn là, bao gồm ít nhất một chất tạo màng, mà tốt hơn nữa được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylmethylxenluloza, rượu polyvinyl và rượu polyvinyl được thủy phân một phần; trong đó hỗn hợp lớp thứ ba được áp lên trên nhân thu được trong bước (i) bằng cách sử dụng phương tiện phủ;

(iii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, trong đó các thành phần được phân tán hoặc được hòa tan trong nước hoặc dung môi hữu cơ để tạo ra hệ phân tán hoặc dung dịch chứa nước hoặc hữu cơ, theo cách tương ứng; và

(iv) bước áp hệ phân tán hoặc dung dịch thu được của bước (iii) lên trên lớp thứ ba thu được trong bước (ii) bằng cách sử dụng phương tiện phủ.

Theo khía cạnh thứ năm của sáng chế, chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp

làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế có thể thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ hai của sáng chế. Theo phương án cụ thể, chế phẩm dạng liều rắn, hai lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế có thể thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ hai của sáng chế. Theo phương án khác, chế phẩm dạng liều rắn, ba lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế có thể thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ hai của sáng chế.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ hai của sáng chế. Theo phương án cụ thể, chế phẩm dạng liều rắn, hai lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ hai của sáng chế. Theo phương án khác, chế phẩm dạng liều rắn, ba lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ hai của sáng chế.

Theo khía cạnh thứ sáu của sáng chế, chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế có thể thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ ba của sáng chế. Theo phương án cụ thể, chế phẩm dạng liều rắn, hai lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế có thể thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ ba của sáng chế. Theo phương án khác, chế phẩm dạng liều rắn, ba lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế có thể thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ ba của sáng chế.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ ba của sáng chế. Theo phương án cụ thể, chế phẩm dạng liều rắn, hai lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ ba của

sáng chế. Theo phương án khác, chế phẩm dạng liều rắn, ba lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ ba của sáng chế.

Theo khía cạnh thứ bảy của sáng chế, chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế có thể thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ tư của sáng chế. Theo phương án cụ thể, chế phẩm dạng liều rắn, hai lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế có thể thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ tư của sáng chế. Theo phương án khác, chế phẩm dạng liều rắn, ba lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế có thể thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ tư của sáng chế.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ tư của sáng chế. Theo phương án cụ thể, chế phẩm dạng liều rắn, hai lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ tư của sáng chế. Theo phương án khác, chế phẩm dạng liều rắn, ba lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế thu được bằng quy trình theo khía cạnh thứ tư của sáng chế.

Theo khía cạnh thứ tám của sáng chế, đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế để sản xuất sản phẩm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm, theo cách tương ứng, dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thần kinh ngoại biên.

Thuật ngữ “bệnh thần kinh ngoại biên”, cần được hiểu là tình trạng bệnh bất kỳ trong đó hệ thần kinh ngoại biên bị tổn thương, như bệnh đa dây thần kinh ngoại biên, bệnh rễ thần kinh ngoại biên, chứng hỏa thống và loạn dưỡng thần kinh giao cảm phản xạ, đau dây thần kinh sau phẫu thuật cắt bỏ vú, đau và đau dây thần kinh sau phẫu thuật, viêm tiền đình âm hộ, đau chi ma, hội chứng

đôi thị (đau trung ương sau đột quỵ), hội chứng khớp thái dương hàm dưới, đau nhức xương bàn chân (đau dây thần kinh Morton) và đau thần kinh do chèn ép dây thần kinh gây bởi, ví dụ, đĩa đệm bị sa hoặc các hội chứng ống xương cổ tay và xương cổ chân.

Theo khía cạnh thứ chín của sáng chế, đề xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thần kinh ngoại biên.

Theo khía cạnh thứ mười của sáng chế, đề xuất việc sử dụng chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thần kinh ngoại biên.

Các khía cạnh và các phương án khác của sáng chế được mô tả trong các mệnh đề sau ở dưới:

1. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm:

- lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó; và
- lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B.

2. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo mệnh đề 1, trong đó:

- lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó; và
- lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B.

3. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc

được phẩm theo mệnh đề 1 hoặc 2, trong đó ít nhất một dẫn xuất pyrimidin được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các este uridin, các uridin phosphat, xytidin, các este xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các este thymidin và các thymidin phosphat.

4. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó ít nhất một dẫn xuất pyrimidin được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin và các thymidin phosphat.

5. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó ít nhất một dẫn xuất pyrimidin được chọn từ nhóm bao gồm các uridin phosphat, các xytidin phosphat và các thymidin phosphat.

6. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó ít nhất một dẫn xuất pyrimidin là uridin phosphat được chọn từ nhóm bao gồm các uridin monophosphat, các uridin diphosphat và các uridin triphosphat, hoặc ít nhất một dẫn xuất pyrimidin là xytidin phosphat được chọn từ nhóm bao gồm các xytidin monophosphat, các xytidin diphosphat và các xytidin triphosphat, hoặc ít nhất một dẫn xuất pyrimidin là thymidin phosphat được chọn từ nhóm bao gồm các thymidin monophosphat, các thymidin diphosphat và các thymidin triphosphat.

7. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó ít nhất một dẫn xuất purin được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các este adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các este guanosin, các guanosin phosphat,

inosin, các este inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các este xanthosin và các xanthosin phosphat.

8. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó ít nhất một dẫn xuất purin được chọn từ nhóm bao gồm các adenosin phosphat, các guanosin phosphat, các inosin phosphat và các xanthosin phosphat.

9. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó ít nhất một dẫn xuất purin là adenosin phosphat được chọn từ nhóm bao gồm các adenosin monophosphat, các adenosin diphosphat và các adenosin triphosphat, hoặc ít nhất một dẫn xuất purin là guanosin phosphat được chọn từ nhóm bao gồm các guanosin monophosphat, các guanosin diphosphat và các guanosin triphosphat, hoặc ít nhất một dẫn xuất purin là inosin phosphat được chọn từ nhóm bao gồm các inosin monophosphat, các inosin diphosphat và các inosin triphosphat, hoặc ít nhất một dẫn xuất purin là xanthosin phosphat được chọn từ nhóm bao gồm các xanthosin monophosphat, các xanthosin diphosphat và các xanthosin triphosphat.

10. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 1, trong đó ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các este uridin, các uridin phosphat, xytidin, các este xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các este thymidin, các thymidin phosphat, adenosin, các este adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các este guanosin, các guanosin phosphat, inosin, các este inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các este xanthosin, các xanthosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

11. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 10, trong đó ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat, adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các guanosin phosphat, inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các xanthosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

12. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 10 hoặc 11, trong đó ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat, adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các guanosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

13. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 10 đến 12, trong đó ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat, adenosin, các adenosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

14. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một muối dẫn xuất pyrimidin và/hoặc ít nhất một muối dẫn xuất purin mà được chọn từ nhóm bao gồm các muối kim loại kiềm, các muối kim loại kiềm thổ, các muối axit amin bazơ, các muối amoni, các muối alkanolamin hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

15. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một muối dẫn xuất pyrimidin và/hoặc ít nhất một muối dẫn xuất purin mà được chọn từ nhóm bao gồm các muối kim loại kiềm, các muối kim loại kiềm thổ, các muối axit amino bazơ, các muối amoni hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

16. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một muối dẫn xuất pyrimidin và/hoặc ít nhất một muối dẫn xuất purin mà được chọn từ nhóm bao gồm các muối kim loại kiềm, các muối kim loại kiềm thổ hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

17. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một muối dẫn xuất pyrimidin và/hoặc ít nhất một muối dẫn xuất purin mà là muối kim loại kiềm.

18. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một muối dẫn xuất pyrimidin mà là muối kim loại kiềm được chọn từ nhóm bao gồm xytidin monophosphat mononatri, xytidin diphosphat dinatri, xytidin triphosphat trinatri, uridin monophosphat mononatri, uridin diphosphat dinatri, uridin triphosphat trinatri, thymidin monophosphat mononatri, thymidin diphosphat dinatri và thymidin triphosphat trinatri.

19. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một muối dẫn xuất purin mà là muối kim loại kiềm được

chọn từ nhóm bao gồm adenosin monophosphat mononatri, adenosin diphosphat dinatri, adenosin triphosphat trinatri, guanosin monophosphat mononatri, guanosin diphosphat dinatri, guanosin triphosphat trinatri, inosin monophosphat mononatri, inosin diphosphat dinatri, inosin triphosphat trinatri, xanthosin monophosphat mononatri, xanthosin diphosphat dinatri và xanthosin triphosphat trinatri.

20. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁, B₆ hoặc B₁₂.

21. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁₂.

22. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin, hydroxycobalamin hoặc metylcobalamin.

23. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin hoặc hydroxycobalamin.

24. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó ít nhất

một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin.

25. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 21 đến 24, trong đó lớp thứ hai còn bao gồm vitamin B₁.

26. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó vitamin B₁ ở dạng thiamin hydroclorua, thiamin nitrat, thiamin pyrophosphat hoặc thiamin monophosphat clorua dihydrat.

27. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 25 hoặc 26, trong đó vitamin B₁ là thiamin nitrat.

28. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 21 đến 27, trong đó lớp thứ hai còn bao gồm vitamin B₆.

29. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó vitamin B₆ ở dạng pyridoxin hydroclorua hoặc pyridoxal phosphat.

30. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 20, trong đó lớp thứ hai bao gồm các vitamin B₁, B₆ và B₁₂.

31. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ hai bao gồm vitamin B₁₂

ở dạng xyanocobalamin, vitamin B₆ ở dạng pyridoxin hydroclorua và vitamin B₁ ở dạng thiamin hydroclorua hoặc thiamin nitrat.

32. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ hai bao gồm vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin, vitamin B₆ ở dạng pyridoxin hydroclorua và vitamin B₁ ở dạng thiamin nitrat.

33. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 3, trong đó lớp thứ nhất bao gồm dẫn xuất pyrimidin thứ nhất hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và dẫn xuất pyrimidin thứ hai hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

34. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó các dẫn xuất pyrimidin thứ nhất và thứ hai được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

35. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 33 hoặc 34, trong đó các dẫn xuất pyrimidin thứ nhất và thứ hai được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

36. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 33 đến 35, trong đó các dẫn xuất pyrimidin thứ nhất và thứ hai được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm các uridin phosphat, các xytidin phosphat hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

37. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 33 đến 36, trong đó các dẫn xuất pyrimidin thứ nhất và thứ hai là uridin phosphat và muối xytidin phosphat.

38. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 33 đến 36, trong đó các dẫn xuất pyrimidin thứ nhất và thứ hai là muối uridin phosphat và xytidin phosphat.

39. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 33 đến 36, trong đó các dẫn xuất pyrimidin thứ nhất và thứ hai là muối uridin phosphat và muối xytidin phosphat.

40. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 33 đến 36, trong đó các dẫn xuất pyrimidin thứ nhất và thứ hai là uridin phosphat và xytidin phosphat.

41. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó các dẫn xuất pyrimidin thứ nhất và thứ hai là uridin monophosphat và xytidin monophosphat, trong đó mỗi chất trong số chúng ở dạng muối hoặc dạng axit.

42. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 40 hoặc 41, trong đó các dẫn xuất pyrimidin thứ nhất và thứ hai là uridin monophosphat dinatri và xytidin monophosphat ở dạng axit.

43. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 40 hoặc 41, trong đó các dẫn xuất pyrimidin thứ nhất và thứ hai là uridin monophosphat dinatri và xytidin monophosphat dinatri.

44. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 33 đến 43, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁, B₆ hoặc B₁₂.

45. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 33 đến 44, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁₂.

46. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 33 đến 45, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin, hydroxycobalamin hoặc metylcobalamin.

47. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 33 đến 46, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin hoặc hydroxycobalamin.

48. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 33 đến 47, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin.

49. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 45 đến 48, trong đó lớp thứ hai còn bao gồm vitamin B₁.

50. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó vitamin B₁ ở dạng thiamin hydroclorua, thiamin nitrat, thiamin pyrophosphat hoặc thiamin monophosphat clorua dihydrat.

51. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 49 hoặc 50, trong đó vitamin B₁ là thiamin nitrat.

52. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 45 đến 51, trong đó lớp thứ hai còn bao gồm vitamin B₆.

53. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó vitamin B₆ ở dạng pyridoxin hydroclorua hoặc pyridoxal phosphat.

54. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 44, trong đó lớp thứ hai bao gồm các vitamin B₁, B₆ và B₁₂.

55. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ hai bao gồm vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin, vitamin B₆ ở dạng pyridoxin hydroclorua và vitamin B₁ ở dạng thiamin hydroclorua hoặc thiamin nitrat.

56. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ hai bao gồm vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin, vitamin B₆ ở dạng pyridoxin hydroclorua và vitamin B₁ ở dạng thiamin nitrat.

57. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo mệnh đề 1 hoặc 2, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

58. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo mệnh đề 57, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các este uridin, các uridin phosphat, xytidin, các este xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các este thymidin, các thymidin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các este adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các este guanosin, các guanosin phosphat, inosin, các este inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các este xanthosin, các xanthosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

59. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo mệnh đề 57 hoặc 58, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các guanosin phosphat, inosin, các

inosin phosphat, xanthosin, các xanthosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

60. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 57 đến 59, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các guanosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

61. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 57 đến 60, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

62. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 57 đến 61, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

63. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 1, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

64. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 63, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các este adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các este guanosin, các guanosin phosphat, inosin, các este inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các este xanthosin, các xanthosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

65. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 63 hoặc 64, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các guanosin phosphat, inosin, các inosin phosphat, xanthosin, các xanthosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

66. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 63 đến 65, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat, guanosin, các guanosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

67. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 63 đến 66, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó mà được chọn từ nhóm bao gồm adenosin, các adenosin phosphat và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

68. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 57 đến 67, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁, B₆ và B₁₂.

69. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 57 đến 68, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁₂.

70. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 57 đến 69, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin, hydroxycobalamin hoặc methylcobalamin.

71. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 57 đến 70, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin hoặc hydroxycobalamin.

72. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 59 đến 71, trong đó ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B của lớp thứ hai là vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin.

73. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 69 đến 72, trong đó lớp

thứ hai còn bao gồm vitamin B₁.

74. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó vitamin B₁ ở dạng thiamin hydroclorua, thiamin nitrat, thiamin pyrophosphat hoặc thiamin monophosphat clorua dihydrat.

75. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 73 hoặc 74, trong đó vitamin B₁ là thiamin nitrat.

76. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 69 đến 75, trong đó lớp thứ hai còn bao gồm vitamin B₆.

77. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó vitamin B₆ ở dạng pyridoxin hydroclorua hoặc pyridoxal phosphat.

78. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 68 đến 77, trong đó lớp thứ hai bao gồm các vitamin B₁, B₆ và B₁₂.

79. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ hai bao gồm vitamin B₁₂ ở dạng xyanocobalamin, vitamin B₆ ở dạng pyridoxin hydroclorua và vitamin B₁ ở dạng thiamin hydroclorua hoặc thiamin nitrat.

80. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ hai bao gồm vitamin B₁₂

ở dạng xyanocobalamin, vitamin B₆ ở dạng pyridoxin hydroclorua và vitamin B₁ ở dạng thiamin nitrat.

81. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó chế phẩm dạng liều rắn là viên nén nhiều lớp.

82. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó chế phẩm dạng liều rắn là viên nén nhiều lớp được tạo lớp hoặc viên nén nhiều lớp đồng tâm.

83. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó chế phẩm dạng liều rắn là hạt được tạo lớp đồng tâm.

84. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, còn bao gồm lớp thứ ba bao gồm ít nhất một tá được dùng cho thực phẩm chức năng hoặc được phẩm phù hợp.

85. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ ba được đặt ở vị trí liền kề với lớp thứ nhất hoặc lớp thứ hai, hoặc được đặt liền kề với cả hai.

86. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một tá được dùng cho thực phẩm chức năng hoặc được phẩm phù hợp.

87. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó lớp thứ hai bao gồm ít nhất một tá được dùng cho thực phẩm chức năng hoặc được phẩm phù hợp.

88. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, mà bao gồm tổng lượng là ít nhất 200 mg (các) dẫn xuất pyrimidin đã nêu và muối, solvat và solvat muối bất kỳ của chúng, trong đó tổng lượng được tính bằng cách xem xét (các) dạng bazơ đương lượng tương ứng của mỗi trong số (các) dẫn xuất pyrimidin đã nêu và (các) muối hoặc (các) solvat của nó.

89. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, mà bao gồm tổng lượng nằm trong khoảng từ 200 mg đến 450 mg, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 mg đến 450 mg, thậm chí còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 mg đến 430 mg, tốt hơn nhiều nữa là nằm trong khoảng từ 300 mg đến 420 mg, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 350 mg đến 410 mg (các) dẫn xuất pyrimidin, (các) dẫn xuất purin đã nêu và muối, hoặc solvat bất kỳ của nó, trong đó tổng lượng được tính bằng cách xem xét (các) dạng bazơ đương lượng tương ứng của mỗi trong số (các) dẫn xuất pyrimidin đã nêu và (các) muối hoặc (các) solvat của nó.

90. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 87, mà bao gồm tổng lượng là ít nhất 200 mg (các) dẫn xuất pyrimidin đã nêu và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, trong đó tổng lượng được tính bằng cách xem xét (các) dạng bazơ đương lượng tương ứng của mỗi trong số (các) dẫn xuất pyrimidin,

(các) dẫn xuất purin đã nêu và (các) muối hoặc (các) solvat của nó.

91. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, mà bao gồm tổng lượng nằm trong khoảng từ 200 mg đến 450 mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 mg đến 430 mg, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 300 mg đến 420 mg, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 350 mg đến 410 mg, và thậm chí còn tốt hơn nữa là 400 mg, của (các) dẫn xuất pyrimidin, (các) dẫn xuất purin đã nêu và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, trong đó tổng lượng được tính bằng cách xem xét (các) dạng bazơ đương lượng tương ứng của mỗi trong số (các) dẫn xuất pyrimidin, (các) dẫn xuất purin đã nêu và (các) muối hoặc (các) solvat của nó.

92. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 87, mà bao gồm tổng lượng là ít nhất 200 mg (các) dẫn xuất pyrimidin đã nêu và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, trong đó tổng lượng được tính bằng cách xem xét (các) dạng bazơ đương lượng tương ứng của mỗi trong số (các) dẫn xuất purin, (các) dẫn xuất purin đã nêu và (các) muối hoặc (các) solvat của nó.

93. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo các mệnh đề đã nêu, mà bao gồm tổng lượng nằm trong khoảng từ 200 mg đến 450 mg, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 mg đến 450 mg, thậm chí còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 250 mg đến 430 mg, tốt hơn nhiều nữa là nằm trong khoảng từ 300 mg đến 420 mg, và thậm chí tốt hơn nhiều nữa là nằm trong khoảng từ 350 mg đến 410 mg (các) dẫn xuất purin đã nêu và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, trong đó tổng lượng được tính bằng cách xem xét (các) dạng bazơ đương lượng tương ứng của mỗi trong số (các) dẫn xuất purin đã nêu và (các) muối hoặc (các) solvat của nó.

94. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó chế phẩm dạng liều rắn đã nêu là ổn định sau khi được lưu trữ ở 25°C và 60% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 3 tháng, tốt hơn là trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng.

95. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó chế phẩm dạng liều rắn đã nêu là ổn định sau khi được lưu trữ ở 40°C và 75% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 3 tháng, tốt hơn nữa là ở 40°C và 75% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng.

96. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó chế phẩm dạng liều rắn đã nêu là ổn định sau khi được lưu trữ ở 25°C và 60% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 3 tháng, tốt hơn là ở 25°C và 60% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng, tốt hơn nữa là ở 40°C và 75% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 3 tháng, và còn tốt hơn nữa là ở 40°C và 75% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng.

97. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề đã nêu, trong đó chế phẩm dạng liều rắn đã nêu là ổn định sau khi được lưu trữ ở 25°C và 60% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 3 tháng, tốt hơn là ở 25°C và 60% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng, tốt hơn nữa là ở 25°C và 60% độ ẩm tương đối ở 40°C và 75% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 3 tháng, và còn tốt hơn nữa là ở 40°C và 75% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng, khi được đóng gói trong vỉ PVC/PVDC trong lá nhôm.

98. Phương pháp sản xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 97, phương pháp này bao gồm:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp bằng cách sàng ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất; và

(iii) bước nén một hỗn hợp trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai, và sau đó nén hỗn hợp còn lại trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai trên hoặc quanh lớp trước đó để tạo thành chế phẩm dạng liều rắn làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm.

99. Phương pháp sản xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 97, phương pháp này bao gồm:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc được phẩm phù hợp bằng cách sàng ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc được phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất; và

(iii) bước nén một hỗn hợp trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai, và sau đó nén hỗn hợp còn lại trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai trên hoặc quanh lớp hỗn hợp trước đó để tạo thành chế phẩm dạng liều rắn làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm.

100. Phương pháp sản xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 97, phương pháp này bao gồm:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc được phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B bằng cách sàng ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc được phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(iii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ ba bao gồm ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc được phẩm phù hợp mà là thành phần trợ; và

(iv) bước nén một hỗn hợp trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai và sau đó nén hỗn hợp lớp thứ ba trên hoặc quanh lớp trước đó, sau đó nén hỗn hợp

còn lại trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai trên hoặc quanh hỗn hợp lớp thứ ba.

101. Phương pháp sản xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 97, phương pháp này bao gồm:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B bằng cách sàng ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(iii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ ba bao gồm ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp mà là thành phần trợ; và

(iv) bước nén một hỗn hợp trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai và sau đó nén hỗn hợp lớp thứ ba trên hoặc quanh lớp trước đó, sau đó nén hỗn hợp còn lại trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai trên hoặc quanh hỗn hợp lớp thứ ba.

102. Phương pháp sản xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 97, phương pháp này bao gồm:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất

pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất, và tiếp theo là nén hỗn hợp thu được để tạo ra nhân;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, trong đó các thành phần được phân tán hoặc được hòa tan trong nước hoặc dung môi hữu cơ để tạo ra hệ phân tán hoặc dung dịch chứa nước hoặc hữu cơ, theo cách tương ứng; và

(iii) bước áp hệ phân tán hoặc dung dịch thu được của bước (ii) lên trên nhân thu được trong bước (i) bằng cách sử dụng phương tiện phù.

103. Phương pháp sản xuất chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 97, phương pháp này bao gồm:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất, và tiếp theo là nén hỗn hợp thu được để tạo ra nhân;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ ba bao gồm ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp; tốt hơn là, bao gồm ít nhất một chất tạo màng, mà tốt hơn nữa được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylmethylxenluloza, rượu polyvinyl và rượu polyvinyl được thủy phân một phần; trong đó hỗn hợp lớp thứ ba được áp lên trên nhân thu được trong bước (1) bằng cách sử dụng phương tiện phù;

(iii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, trong đó các thành phần được phân tán hoặc được hòa tan trong nước hoặc dung môi hữu cơ để tạo ra hệ phân tán hoặc dung dịch chứa nước hoặc hữu cơ, theo cách tương ứng; và

(iv) bước áp hệ phân tán hoặc dung dịch thu được của bước (iii) lên trên lớp thứ ba thu được trong bước (ii) bằng cách sử dụng phương tiện phủ.

104. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 97 mà có thể thu được bằng quy trình theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 98 đến 103.

105. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 97 mà thu được bằng quy trình theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 98 đến 103.

106. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 97 để sử dụng trong sản xuất sản phẩm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm, theo cách tương ứng, dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thần kinh ngoại biên.

107. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo mệnh đề 106, trong đó bệnh thần kinh ngoại biên được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đa dây thần kinh ngoại biên, bệnh rễ thần kinh ngoại biên, chứng hỏa thống và loạn dưỡng thần kinh giao cảm phản xạ, đau dây thần kinh sau phẫu thuật cắt bỏ vú, đau và đau dây thần kinh sau phẫu thuật, viêm tiền đình âm hộ, đau chi ma, hội chứng đôi thị (đau trung ương sau đột quỵ), hội chứng khớp thái dương hàm dưới, đau nhức xương bàn chân (đau dây thần kinh Morton), và đau thần kinh do chèn ép dây thần kinh.

108. Việc sử dụng chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 97 trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thần kinh ngoại biên.

109. Việc sử dụng theo mệnh đề 108, trong đó bệnh thần kinh ngoại biên được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đa dây thần kinh ngoại biên, bệnh rễ thần kinh ngoại biên, chứng hỏa thống và loạn dưỡng thần kinh giao cảm phản xạ, đau dây thần kinh sau phẫu thuật cắt bỏ vú, đau và đau dây thần kinh sau phẫu thuật, viêm tiền đình âm hộ, đau chi ma, hội chứng đôi thị (đau trung ương sau đột quỵ), hội chứng khớp thái dương hàm dưới, đau nhức xương bàn chân (đau dây thần kinh Morton), và đau thần kinh do chèn ép dây thần kinh.

110. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề bất kỳ trong số các mệnh đề từ 1 đến 97 để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh thần kinh ngoại biên.

111. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo mệnh đề 110, trong đó bệnh thần kinh ngoại biên được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đa dây thần kinh ngoại biên, bệnh rễ thần kinh ngoại biên, chứng hỏa thống và loạn dưỡng thần kinh giao cảm phản xạ, đau dây thần kinh sau phẫu thuật cắt bỏ vú, đau và đau dây thần kinh sau phẫu thuật, viêm tiền đình âm hộ, đau chi ma, hội chứng đôi thị (đau trung ương sau đột quỵ), hội chứng khớp thái dương hàm dưới, đau nhức xương bàn chân (đau dây thần kinh Morton), và đau thần kinh do chèn ép dây thần kinh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế bây giờ sẽ được mô tả chi tiết hơn có tham chiếu đến các ví dụ sau đây, nhưng không nên hiểu các ví dụ này theo cách làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1 - Các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm làm ví dụ của sáng chế

Các chế phẩm dạng liều rắn chung làm minh họa sau đây mà bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, dẫn xuất purin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó, và các vitamin B có thể được bào chế sẵn bằng cách sử dụng các quy trình của sáng chế (như được lấy ví dụ trong các Ví dụ 2 và 7):

	Các dạng kết hợp	Các dạng kết hợp	Các dạng kết hợp	Các dạng kết hợp
Lớp 1	UMP·2Na CMP·2Na	UMP·2Na CMP dạng axit	UMP·dạng axit CMP·2Na	UMP·dạng axit CMP dạng axit
Lớp 2	xyanocobalamin Tùy chọn với: Thiamin nitrat Pyridoxin HCl	xyanocobalamin Tùy chọn với: Thiamin nitrat Pyridoxin HCl	xyanocobalamin Tùy chọn với: Thiamin nitrat Pyridoxin HCl	xyanocobalamin Tùy chọn: Thiamin nitrat Pyridoxin HCl

	Các dạng kết hợp	Các dạng kết hợp	Các dạng kết hợp	Các dạng kết hợp
Lớp 1	UMP·2Na CMP·2Na	UMP·2Na CMP dạng axit	UMP·dạng axit TMP·2Na	UMP·dạng axit TMP·2Na
Lớp 2	hydroxycobalamin Tùy chọn với: Thiamin nitrat Pyridoxin HCl	hydroxycobalamin Tùy chọn với: Thiamin HCl Pyridoxin HCl	hydroxycobalamin Tùy chọn với: Thiamin nitrat Pyridoxin HCl	hydroxycobalamin Tùy chọn: Thiamin nitrat Pyridoxin HCl

	Các dạng kết hợp	Các dạng kết hợp	Các dạng kết hợp	Các dạng kết hợp
Lớp 1	UMP·2Na AMP·2Na	UMP·2Na IMP·2Na	AMP·2Na CMP·2Na	AMP·2Na CMP dạng axit
Lớp 2	hydroxycobalamin Tùy chọn với: Thiamin nitrat Pyridoxin HCl	hydroxycobalamin Tùy chọn với: Thiamin HCl Pyridoxin HCl	hydroxycobalamin Tùy chọn với: Thiamin nitrat Pyridoxin HCl	hydroxycobalamin Tùy chọn với: Thiamin HCl Pyridoxin HCl

Ví dụ 2 - Quy trình làm ví dụ bào chế chế phẩm dạng liều rắn, hai lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế theo khía cạnh thứ hai của sáng chế

Sản xuất lớp 1: các nguyên liệu thô (tức là UMP·2Na, CMP·2Na hoặc CMP ở dạng axit, xenluloza vi tinh thể và silic dioxit dạng keo) được cân theo công thức tính phối liệu, sau đó được sàng qua sàng có mắt lưới cỡ trung bình và sau đó được trộn trong máy trộn đến khi đồng nhất. Sau đó, magie stearat được sàng bằng cách sử dụng sàng có mắt lưới cỡ nhỏ và được trộn với hỗn hợp trước đó cho đến khi quan sát thấy sự đồng nhất.

Sản xuất lớp 2: các nguyên liệu thô (tức là vitamin B₁, vitamin B₆, vitamin B₁₂, manitol, sắt oxit, xenluloza vi tinh thể và silic dioxit dạng keo) được cân theo công thức tính phối liệu, sau đó được sàng qua sàng có mắt lưới cỡ trung bình và sau đó được trộn trong máy trộn đến khi đồng nhất. Phần pha trộn thu được sau đó được sàng qua mắt lưới cỡ trung bình và sau đó được trộn lại. Sau đó, magie stearat được cân theo công thức tính phối liệu, được sàng bằng cách sử dụng sàng có mắt lưới cỡ nhỏ và sau đó được trộn với hỗn hợp trước đó cho đến khi quan sát thấy sự đồng nhất.

Tạo viên nén: trước tiên, lớp 1 được nén trong máy tạo viên nén nhiều

lớp, và sau đó lớp 2 được đưa lên lớp 1 và tiếp theo là được nén để tạo ra viên nén hai lớp theo các trọng lượng làm ví dụ sau:

- Lớp 1: 650 mg
- Lớp 2: 200 mg
- Tổng trọng lượng: 850 mg

Ví dụ 3 - Các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo sáng chế (UMP·2Na, CMP·2Na/CMP ở dạng axit, thiamin nitrat, pyridoxin HCl, xyanobalamin)

Các viên nén hai lớp làm ví dụ (các mẻ DG186106B1, DG186108B1 và 18631N1101) được bào chế với các thành phần sau đây và theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 2:

	DG186106B1	DG186108B1	18631N1101
Lớp 1 (tổng trọng lượng 650 mg)			
	Trọng lượng	Trọng lượng	Trọng lượng
UMP·2Na	386,487 mg ¹	386,487 mg ¹	393,185 mg ⁴
CMP·2Na	127,994 mg ²	---	130,208 mg ⁵
CMP ở dạng axit	----	103,918 mg ³	---
Xenluloza vi tinh thể	122,519 mg	146,595 mg	113,607 mg
Silic dioxid dạng keo Aerosil®	6,500 mg	6,500 mg	6,500 mg
Magie stearat	6,500 mg	6,500 mg	6,500 mg
Lớp 2 (tổng trọng lượng 200 mg)			
	Trọng lượng	Trọng lượng	Trọng lượng
Thiamin nitrat	1,493 mg	1,493 mg	1,493 mg
Pyridoxin HCl	2,042 mg	2,042 mg	---

Xyanocobalamin	2,640 µg	2,640 µg	2,640 µg
Manitol	2,637 mg	2,673 mg	2,637 mg
Oxit sắt đỏ E-172	0,250 mg	0,250 mg	0,250 mg
Xenluloza vi tinh thể	189,575 mg	189,539 mg	191,617 mg
Silic dioxid dạng keo Aerosil®	2,000 mg	2,000 mg	2,000 mg
Magie stearat	2,000 mg	2,000 mg	2,000 mg

¹ 386,487 mg thực tế tương ứng với 264,200 mg UMP ở dạng bazơ sau khi xem xét hàm lượng nước.

² 127,994 mg thực tế tương ứng với 88,000 mg CMP ở dạng bazơ sau khi xem xét hàm lượng nước.

³ 103,918 mg thực tế tương ứng với 100,000 mg CMP ở dạng bazơ sau khi xem xét hàm lượng nước.

⁴ 379,747 mg thực tế tương ứng với 264,200 mg UMP ở dạng bazơ sau khi xem xét hàm lượng nước.

⁵ 129,441 mg thực tế tương ứng với 88,000 mg CMP ở dạng bazơ sau khi xem xét hàm lượng nước.

Ví dụ 4 - Việc kiểm tra độ ổn định của các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo sáng chế (UMP·2Na, CMP·2Na, thiamin nitrat, pyridoxin HCl, xyanocobalamin)

Việc kiểm tra độ ổn định của hai trong số các chế phẩm dạng liều rắn, hai lớp của Ví dụ 3 (mẻ viên nén hai lớp DG186106B1 - UMP·2Na, CMP·2Na, thiamin nitrat, pyridoxin HCl và xyanocobalamin; mẻ viên nén hai lớp DG186108B1 - UMP·2Na, CMP ở dạng axit, thiamin nitrat, pyridoxin HCl và xyanocobalamin), được bào chế theo Ví dụ 2, trong vỏ PVC/PVDC trong lá nhôm, được thực hiện. Các kết quả có thể được tóm tắt như sau (các kết quả xét nghiệm tại t = 1,5 và 3,0 tháng được biểu diễn so với trị số thực tế tại thời điểm t

= 0, mà ở đây đã được coi là 100%; % mẫu xét nghiệm được tính bởi HPLC):

DG186106B1			
THÀNH PHẦN	Mẫu xét nghiệm (%) t = 0	Mẫu xét nghiệm (%) t = 3 tháng	
		25°C / 60% độ ẩm tương đối	40°C / 75% độ ẩm tương đối
Thiamin nitrat	100,0	102,1	101,7
Pyridoxin HCl	100,0	98,3	92,3
Xyanocobalamin	100,0	100,3	98,5

DG186108B1				
THÀNH PHẦN	Mẫu xét nghiệm (%) t = 0	Mẫu xét nghiệm (%) t = 1,5 tháng	Mẫu xét nghiệm (%) t = 3 tháng	Mẫu xét nghiệm (%) t = 3 tháng
		40°C / 75% độ ẩm tương đối	25°C / 60% độ ẩm tương đối	40°C / 75% độ ẩm tương đối
Thiamin nitrat	100,0	99,5	100,3	95,9
Pyridoxin HCl	100,0	105,1	102,6	97,5
Xyanocobalamin	100,0	98,3	94,7	87,5

Ví dụ 5 - Quy trình làm ví dụ bào chế các chế phẩm dạng liều rắn, hai lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm của sáng chế theo khía cạnh thứ ba của sáng chế

Sản xuất lớp 1: các nguyên liệu thô (tức là UMP·2Na, CMP·2Na hoặc CMP ở dạng axit, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropylxenluloza và silic dioxit

dạng keo) được cân theo công thức tính phối liệu, sau đó được sàng qua sàng có mắt lưới cỡ trung bình và sau đó được trộn trong máy trộn đến khi đồng nhất. Sau đó, magie stearat được sàng bằng cách sử dụng sàng có mắt lưới cỡ nhỏ và được trộn với hỗn hợp trước đó cho đến khi quan sát thấy sự đồng nhất.

Sản xuất lớp 2: các nguyên liệu thô (tức là vitamin B₁, vitamin B₆, vitamin B₁₂, manitol, sắt oxit, xenluloza vi tinh thể và hydroxypropylxenluloza) được cân theo công thức tính phối liệu, sau đó được sàng qua sàng có mắt lưới cỡ trung bình và được tạo hạt với sự có mặt của nước. Silic dioxit dạng keo, cùng với xenluloza vi tinh thể ở lượng tương ứng với 2,7% trọng lượng đối với tổng lượng của xenluloza vi tinh thể, được sàng bằng cách sử dụng sàng có mắt lưới cỡ nhỏ và sau đó được trộn với hỗn hợp trước đó cho đến khi quan sát thấy sự đồng nhất. Sau đó, magie stearat cũng được cân, được sàng bằng cách sử dụng sàng có mắt lưới cỡ nhỏ và sau đó được bổ sung lên trên phân pha trộn thu được và được trộn đến khi đạt được sự đồng nhất.

Tạo viên nén: trước tiên, lớp 1 được nén trong máy tạo viên nén nhiều lớp, và sau đó lớp 2 được đưa lên lớp 1 và được nén để tạo ra viên nén hai lớp theo các trọng lượng làm ví dụ sau:

Lớp 1:	650 mg	Lớp 2:	200 mg	Tổng trọng lượng:	850 mg
--------	--------	--------	--------	-------------------	--------

Ví dụ 6 - Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm theo sáng chế (UMP·2Na, CMP·2Na/CMP ở dạng axit, thiamin nitrat, xyanobalamin)

Các viên nén hai lớp làm ví dụ (các mẻ DG186070A1 và DG186072A1) được bào chế với các thành phần sau đây và theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 5:

	Mẻ DG186070A1	Mẻ DG186072A1
Lớp 1 (tổng trọng lượng 650 mg)		
	Trọng lượng	Trọng lượng
UMP·2Na	386,487 mg ¹	386,487 mg ¹
CMP·2Na	127,994 mg ²	---
CMP ở dạng axit	----	103,386 mg ³
Xenluloza vi tinh thể	103,019 mg	127,627 mg
Hydroxypropyl xenluloza	19,500 mg	19,500 mg
Silic dioxit dạng keo Aerosil®	6,500 mg	6,500 mg
Magie stearat	6,500 mg	6,500 mg
Lớp 2 (tổng trọng lượng 200 mg)		
Thiamin nitrat	1,493 mg	1,493 mg
Pyridoxin HCl	2,042 mg	2,042 mg
Xyanocobalamin	2,640 µg	2,640 µg
Hydroxypropyl xenluloza	4,000 mg	4,000 mg
Oxit sắt đỏ E-172	0,250 mg	0,250 mg
Xenluloza vi tinh thể	190,212 mg	190,212 mg
Silic dioxit dạng keo Aerosil®	1,000 mg	1,000 mg
Magie stearat	1,000 mg	1,000 mg

¹ 386,487 mg thực tế tương ứng với 264,200 mg UMP ở dạng bazơ sau khi xem xét hàm lượng nước.

² 127,994 mg thực tế tương ứng với 88,000 mg CMP ở dạng bazơ sau khi

xem xét hàm lượng nước.

³ 103,386 mg thực tế tương ứng với 100,000 mg CMP ở dạng bazơ sau khi xem xét hàm lượng nước.

Ví dụ 7 - Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo sáng chế (UMP·2Na, CMP·2Na, thiamin nitrat, pyridoxin HCl, xyanobalamin)

Các viên nén ba lớp làm ví dụ (các mẻ DG186087A1 và DG186089A1) được bào chế với các thành phần được mô tả ở dưới và theo quy trình của khía cạnh thứ ba của sáng chế, nghĩa là:

Sản xuất lớp 1: các nguyên liệu thô (tức là UMP·2Na, CMP·2Na hoặc CMP ở dạng axit, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropylxenluloza và silic dioxit dạng keo Aerosil®) được cân theo công thức tính phối liệu, sau đó được sàng qua sàng có mắt lưới cỡ trung bình và sau đó được trộn trong máy trộn đến khi đồng nhất. Sau đó, magie stearat được cân, được sàng bằng cách sử dụng sàng có mắt lưới cỡ nhỏ và được trộn với hỗn hợp trước đó cho đến khi quan sát thấy sự đồng nhất.

Sản xuất lớp 2: các nguyên liệu thô (tức là vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, hydroxypropylxenluloza, oxit sắt đỏ E-172 và xenluloza vi tinh thể) được cân theo công thức tính phối liệu, sau đó được sàng qua sàng có mắt lưới cỡ trung bình và được tạo hạt với sự có mặt của nước. Silic dioxit dạng keo, cùng với xenluloza vi tinh thể ở lượng tương ứng với 2,7% trọng lượng đối với tổng lượng của xenluloza vi tinh thể, được sàng bằng cách sử dụng sàng có mắt lưới cỡ nhỏ và sau đó được trộn với hỗn hợp trước đó cho đến khi quan sát thấy sự đồng nhất. Sau đó, magie stearat cũng được cân, được sàng bằng cách sử dụng sàng có mắt lưới cỡ nhỏ và sau đó được bổ sung lên trên phần pha trộn thu được và được trộn đến khi đạt được sự đồng nhất.

Sản xuất lớp 3 (lớp trơ): Xenluloza vi tinh thể ở lượng là 20% trọng lượng đối với tổng lượng của xenluloza vi tinh thể, cùng với oxit sắt đỏ E-172, được

cân theo công thức tính phối liệu và sau đó được sàng qua sàng có mắt lưới cỡ trung bình và được trộn cho đến khi đồng nhất. Khi đó, 80% trọng lượng còn lại của xenluloza vi tinh thể cũng được sàng theo cùng cách và sau đó được bổ sung vào phần pha trộn trước đó, và sau đó, magie stearat cũng được sàng theo đó và sau đó được bổ sung vào phần pha trộn trước đó. Hỗn hợp thu được được trộn cho đến khi đồng nhất.

Tạo viên nén: trước tiên, lớp 1 được nén trong máy tạo viên nén nhiều lớp, và sau đó lớp 3 được đưa lên lớp 1 và được nén để tạo ra viên nén hai lớp. Sau đó, lớp 2 được đưa lên lớp 3 và được nén để tạo ra viên nén ba lớp tương ứng theo các trọng lượng làm ví dụ sau:

- Lớp 1: 650 mg
- Lớp 2: 200 mg
- Lớp 3: 200 mg
- Tổng trọng lượng: 1050 mg

Thành phần của các viên nén ba lớp (tức là các mẻ DG186087A1 và DG186089A1) như sau:

	Mẻ DG186087A1	Mẻ DG186089A1
Lớp 1 (tổng trọng lượng 650 mg)		
	Trọng lượng	Trọng lượng
UMP·2Na	386,487 mg ¹	386,487 mg ¹
CMP·2Na	127,994 mg ²	---
CMP ở dạng axit	----	103,386 mg ³
Xenluloza vi tinh thể	103,019 mg	127,627 mg
Hydroxypropyl xenluloza	19,500 mg	19,500 mg

Silic dioxit dạng keo Aerosil®	6,500 mg	6,500 mg
Magie stearat	6,500 mg	6,500 mg
Lớp 2 (tổng trọng lượng 200 mg)		
Thiamin nitrat	1,493 mg	1,493 mg
Pyridoxin HCl	2,042 mg	2,042 mg
Xyanocobalamin	2,640 µg	2,640 µg
Hydroxypropyl xenluloza	4,000 mg	4,000 mg
Oxit sắt đỏ E-172	0,250 mg	0,250 mg
Xenluloza vi tinh thể	190,212 mg	190,212 mg
Silic dioxit dạng keo Aerosil®	1,000 mg	1,000 mg
Magie stearat	1,000 mg	1,000 mg
Lớp 3 (tổng trọng lượng 200 mg)		
Xenluloza vi tinh thể	197,875 mg	197,875 mg
Oxit sắt đỏ E-172	0,125 mg	0,125 mg
Magie stearat	2,000 mg	2,000 mg

¹ 386,487 mg thực tế tương ứng với 264,200 mg UMP ở dạng bazơ sau khi xem xét hàm lượng nước.

² 127,994 mg thực tế tương ứng với 88,000 mg CMP ở dạng bazơ sau khi xem xét hàm lượng nước.

³ 103,386 mg thực tế tương ứng với 100,000 mg CMP ở dạng bazơ sau khi xem xét hàm lượng nước.

Ví dụ so sánh 1 - Chế phẩm dạng liều rắn, một lớp bao gồm UMP·2Na, CMP·2Na, thiamin nitrat, pyridoxin HCl và xyanobalamin

Viên nén một lớp (mẻ DG186075A1) được bào chế cho các mục đích so sánh theo cách sau đây:

UMP·2Na, CMP·2Na, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropylxenluloza và silic dioxit dạng keo được cân theo công thức tính phối liệu, sau đó được sàng qua sàng có mắt lưới cỡ trung bình và sau đó được trộn trong máy trộn đến khi đồng nhất. Sau đó, magie stearat được sàng bằng cách sử dụng sàng có mắt lưới cỡ nhỏ và được trộn với hỗn hợp trước đó cho đến khi quan sát thấy sự đồng nhất.

Cùng với đó, vitamin B₁, vitamin B₆, vitamin B₁₂, manitol, sắt oxit, xenluloza vi tinh thể và hydroxypropylxenluloza được cân theo công thức tính phối liệu, sau đó được sàng qua sàng có mắt lưới cỡ trung bình và được tạo hạt với sự có mặt của nước. Silic dioxit dạng keo, cùng với xenluloza vi tinh thể ở lượng tương ứng với 2,7% trọng lượng đối với tổng lượng của xenluloza vi tinh thể, được sàng bằng cách sử dụng sàng có mắt lưới cỡ nhỏ và sau đó được trộn với hỗn hợp trước đó cho đến khi quan sát thấy sự đồng nhất. Sau đó, magie stearat cũng được cân, được sàng bằng cách sử dụng sàng có mắt lưới cỡ nhỏ và sau đó được bổ sung lên trên phần pha trộn thu được và được trộn đến khi đạt được sự đồng nhất. Phần pha trộn thứ hai này sau đó được bổ sung vào phần pha trộn thứ nhất mà chứa UMP·2Na và CMP·2Na, và phần pha trộn thu được sau đó được trộn cho đến khi đồng nhất và sau đó được nén trong máy tạo viên nén làm viên nén một lớp.

Thành phần của chế phẩm dạng liều rắn này giống hệt với một trong số các chế phẩm dạng liều rắn trước đó của Ví dụ 6, cụ thể là, chế phẩm này tương ứng với mẻ viên nén hai lớp DG186070A1, chỉ khác là ở dạng các viên nén một lớp thay vì các viên nén hai lớp.

	Mẻ DG186075A1
	Trọng lượng
UMP·2Na	386,487 mg ¹
CMP·2Na	127,994 mg ²
Xenluloza vi tinh thể	103,019 mg
Hydroxypropyl xenluloza	19,500 mg
Silic dioxit dạng keo Aerosil [®]	6,500 mg
Magie stearat	6,500 mg
Thiamin nitrat	1,493 mg
Pyridoxin HCl	2,042 mg
Xyanocobalamin	2,640 µg
Hydroxypropyl xenluloza	4,000 mg
Oxit sắt đỏ E-172	0,250 mg
Xenluloza vi tinh thể	190,212 mg
Silic dioxit dạng keo Aerosil [®]	1,000 mg
Magie stearat	1,000 mg

¹386,487 mg thực tế tương ứng với 264,200 mg UMP ở dạng bazơ sau khi xem xét hàm lượng nước.

²127,994 mg thực tế tương ứng với 88,000 mg CMP ở dạng bazơ sau khi xem xét hàm lượng nước.

Ví dụ 8 - Kiểm tra độ ổn định của các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc được phẩm của các Ví dụ 6, 7 và Ví dụ so sánh 1

Việc kiểm tra độ ổn định của các chế phẩm dạng liều rắn sau đây được thực hiện:

- Các viên nén hai lớp của Ví dụ 6 (các mẻ DG186070A1 và DG186072A1);
- Các viên nén ba lớp của Ví dụ 7 (các mẻ DG186087A1 và DG186089A1); và
- Các viên nén một lớp của Ví dụ so sánh 1 (mẻ DG186075A1).

Các kết quả thu được đã được tóm tắt trong bảng dưới đây (các kết quả xét nghiệm tại $t = 1,5$ tháng được biểu diễn so với trị số thực tế tại thời gian $t = 0$, mà ở đây đã được coi là 100%; % mẫu xét nghiệm được tính bởi HPLC):

		DG186070A1	DG186072A1	DG186087A1	DG186089A1	DG186075A1
THÀNH PHẦN	Mẫu xét nghiệm (%) $t = 0$	Mẫu xét nghiệm (%) $t = 1,5$ tháng; 40°C / 75% độ ẩm tương đối; Alu-Alu vi				
Thiamin nitrat	100,0	97,7	105,3	104,1	97,4	94,2
Pyridoxin HCl	100,0	95,1	108,7	106,0	101,5	99,9
Xyanocobalamin	100,0	86,6	85,1	93,3	85,3	62,3
UMP·2Na	100,0	99,9	99,3	97,8	98,1	100,3
CMP·2Na	100,0	98,3	---	98,9	---	101,7
CMP ở dạng axit	100,0	---	104,4	---	101,6	---

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm để sử dụng theo đường uống bao gồm:

- lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó; và

- lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B;

trong đó ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó được chọn từ nhóm bao gồm uridin, các uridin phosphat, xytidin, các xytidin phosphat, thymidin, các thymidin phosphat, và muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

2. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo điểm 1, trong đó lớp thứ nhất bao gồm ít nhất hai dẫn xuất pyrimidin.

3. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo điểm 2, trong đó hai dẫn xuất pyrimidin được chọn từ các uridin phosphat, các xytidin phosphat hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó.

4. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo điểm 3, trong đó hai dẫn xuất pyrimidin là uridin monophosphat và xytidin monophosphat, trong đó mỗi chất trong số chúng ở dạng muối hoặc dạng axit.

5. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo điểm 3 hoặc 4, trong đó hai dẫn xuất pyrimidin là uridin monophosphat ở dạng muối và xytidin monophosphat ở dạng muối hoặc dạng axit.

6. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ít nhất một vitamin được

chọn từ nhóm bao gồm các vitamin B₁, B₆ và B₁₂.

7. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo điểm 6, trong đó lớp thứ hai bao gồm các vitamin B₁ và B₁₂.

8. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, mà bao gồm tổng lượng là ít nhất 200 mg (các) dẫn xuất pyrimidin đã nêu, và muối hoặc solvat bất kỳ của nó, trong đó tổng lượng được tính bằng cách xem xét (các) dạng bazơ đương lượng tương ứng của mỗi trong số (các) dẫn xuất pyrimidin đã nêu, và (các) muối hoặc (các) solvat của nó.

9. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm dạng liều rắn đã nêu ổn định sau khi được lưu trữ ở 40°C và 75% độ ẩm tương đối trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng.

10. Phương pháp sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B bằng cách sàng ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn

hợp thu được cho đến khi đồng nhất; và

(iii) bước nén một hỗn hợp trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai, và sau đó nén hỗn hợp còn lại trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai trên hoặc quanh lớp hỗn hợp trước đó để tạo thành chế phẩm dạng liều rắn làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm.

11. Phương pháp sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

(i) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ nhất bao gồm ít nhất một dẫn xuất pyrimidin hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó bằng cách sàng ít nhất một dẫn xuất pyrimidin, hoặc muối hoặc solvat bất kỳ của nó và tùy chọn là ít nhất một tá dược dùng cho thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm phù hợp, và sau đó trộn hỗn hợp thu được cho đến khi đồng nhất;

(ii) bước tạo ra hỗn hợp lớp thứ hai bao gồm ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B bằng cách sàng ít nhất một vitamin được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin nhóm B và sau đó cho hỗn hợp này trải qua sự tạo hạt với sự có mặt của nước; và

(iii) bước nén một hỗn hợp trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai, và sau đó nén hỗn hợp còn lại trong số hỗn hợp lớp thứ nhất hoặc thứ hai trên hoặc quanh lớp hỗn hợp trước đó để tạo thành chế phẩm dạng liều rắn làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm.

12. Chế phẩm dạng liều rắn, nhiều lớp làm thực phẩm chức năng hoặc dược phẩm có thể thu được bằng quy trình như được xác định theo điểm 10 hoặc 11.