(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) **1-0051965**

(51)[2020.01] **A61K 47/32**; A61K 9/48; A61K 47/44 (13) **B**

(21) 1-2021-01830 (22) 09/09/2019
(86) PCT/US2019/050213 09/09/2019 (87) WO2020/051585 A1 12/03/2020
(30) 62/728,359 07/09/2018 US
(45) 25/09/2025 450 (43) 25/06/2021 399A
(73) R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC (US)
112 North Curry Street, Carson City, NV 89703, United States of America
(72) LAZARO, Monica (US); MCGUFFY, Irena (US); BUSH, Derek (US); FONKWE, Linus, Gomsi (CM).
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Trần & Trần (TRAN & TRAN CO., LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP LÀM ỔN ĐỊNH PROFIN GIẢI PHÓNG CỦA DẠNG LIỀU VÀ PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ DẠNG LIỀU DỰA TRÊN LIPIT RẮN HOẶC BÁN RẮN THÔNG QUA VIỆC ĐÓNG RẮN VÀ BỔ SUNG (CÁC) CHẤT HOẠT ĐỘNG BỀ MẶT CÓ HLB THẤP

(21) 1-2021-01830

(57) Sáng chế đề cập đến các dạng liều bao gồm lipit rắn hoặc bán rắn có đặc tính giải phóng tức thì và/hoặc có đặc tính giải phóng kéo dài. Các dạng liều được bộc lộ ở đây có thể có profin giải phóng thành phần có dược tính (active pharmaceutical ingredient, API) của chúng được làm ổn định thông qua việc đóng rắn và/hoặc thông qua việc bổ sung chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm ổn định profin giải phóng của dạng liều này và phương pháp bào chế dạng liều này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực dược phẩm được đóng rắn mà bao gồm thành phần có dược tính được phân tán trong chất nền là lipit lipit rắn hoặc bán rắn và chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế và phương pháp sử dụng dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất nền lipit rắn và bán rắn có thể thể hiện các thay đổi về profin giải phóng hòa tan trong thời gian sử dụng của chúng do sự thay đổi về dạng tinh thể lipit. Kết quả là, một sản phẩm dược có thể có một profin giải phóng và sau một năm bảo quản, cùng sản phẩm dược này lại có thể có profin giải phóng khác. Các thay đổi của profin như vậy có thể rất nguy hiểm cho đối tượng. Ví dụ, nếu profin giải phóng diễn ra chậm sau một năm, bệnh nhân có thể không nhận được đủ thành phần có dược tính theo cách kịp thời. Theo cách khác, nếu profin giải phóng tăng tốc sau một năm, bệnh nhân có thể nhận quá nhiều thành phần có dược tính theo cách quá nhanh và có thể bị quá liều.

Các phương pháp khác nhau đã được khảo sát để làm ổn định profin giải phóng của các dạng liều bao gồm các chất nền lipit rắn hoặc bán rắn. Một phương pháp khảo sát phương án đóng rắn dạng liều bằng cách cho nó tiếp xúc với nhiệt độ tăng trong khoảng thời gian kéo dài. Một phương pháp khác khảo sát phương án sử dụng các chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB thấp hơn 10 hoặc các chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB lớn hơn 10 để làm ổn định profin giải phóng của thành phần có dược tính trong dạng liều này. Tuy

nhiên, không có phương pháp nào tạo ra các dạng liều bao gồm chất nền lipit rắn hoặc bán rắn có profin giải phóng thành phần có dược tính ổn định.

Hiện tại, đang có nhu cầu về dạng liều bao gồm các chất nền lipit rắn hoặc bán rắn và duy trì được profin giải phóng thành phần có dược tính ổn định trong khoảng thời gian kéo dài.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của các phương án nhất định của sáng chế là đề xuất dạng liều bao gồm chất nền lipit rắn hoặc bán rắn mà duy trì được profin giải phóng của thành phần có dược tính của nó trong khoảng thời gian nhất định.

Mục đích khác của các phương án nhất định của sáng chế là đề xuất phương pháp làm ổn định profin giải phóng thành phần có dược tính của dạng liều bao gồm chất nền lipit rắn hoặc bán rắn trong khoảng thời gian nhất định.

Mục đích khác của các phương án nhất định của sáng chế là đề xuất phương pháp bào chế dạng liều bao gồm chất nền lipit rắn hoặc bán rắn mà duy trì được profin giải phóng của thành phần có dược tính của nó trong khoảng thời gian nhất định.

Mục đích khác nữa của các phương án nhất định của sáng chế là bào chế dạng liều mà tối đa hóa được lượng nguyên liệu tăng cường độ tan và/hoặc tăng cường độ sinh khả dụng được sử dụng và làm giảm đến mức tối thiểu lượng tá dược bổ sung không có giá trị, trong khi đó vẫn đảm bảo chất lượng sản phẩm dược ổn định cho bệnh nhân.

Các mục đích nêu trên của sáng chế và các mục đích khác có thể đạt được bởi sáng chế mà kết hợp việc đưa chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10 vào dạng liều bao gồm lipit rắn hoặc bán rắn và việc đóng rắn dạng liều này. Việc kết hợp chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10 và việc đóng rắn được cho thấy là làm ổn định profin giải phóng thành phần có dược tính của dạng liều bao gồm chất nền lipit rắn hoặc bán rắn.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dạng liều bao gồm thành phần có dược tính được phân tán trong chất nền đồng nhất của chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10 và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định profin giải phóng thành phần có dược tính của dạng liều. Phương pháp này có thể bao gồm bước đưa chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10 và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn vào dạng liều và đóng rắn dạng liều này. Profin giải phóng của thành phần có dược tính ra khỏi dạng liều được làm ổn định theo phương pháp này sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có thể so sánh được với profin giải phóng của nó trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc (ví dụ, profin giải phóng của thành phần có dược tính sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có thể có hệ số tương tự (f2) không nhỏ hơn 50 khi so với profin giải phóng của thành phần có dược tính trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dạng liều. Theo các phương án nhất định, phương pháp này có thể bao gồm bước trộn thành phần có dược tính với chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10 và với ít nhất một lipit rắn hoặc bán rắn để tạo ra hỗn hợp. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước gia nhiệt hỗn hợp này để làm nóng chảy ít nhất một lipit rắn hoặc bán rắn để tạo ra hỗn hợp nóng chảy. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước tạo hình hỗn hợp nóng chảy hỗn hợp nóng chảy này thành dạng liều và đóng rắn dạng liều này. Bước tạo hình hỗn hợp đã nóng chảy thành dạng liều có thể bao gồm việc định liều hỗn hợp nóng chảy vào trong khoang của vỉ bấm được tạo hình trước hoặc bao nang hỗn hợp nóng chảy này trong nang vỏ cứng hoặc nang vỏ mềm.

Theo các phương án nhất định, phương pháp bào chế có thể bao gồm bước trộn thành phần có dược tính với chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10 và với ít nhất một lipit rắn hoặc bán rắn trong máy ép đùn. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước ép đùn thành phần có dược tính, chất hoạt động bề mặt, và ít nhất một lipit rắn hoặc bán rắn để tạo ra dạng liều. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước đóng rắn dạng liều.

Theo các phương án nhất định, phương pháp bào chế có thể bao gồm bước hòa tan thành phần có dược tính, chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10, và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn trong dung môi. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước sấy phun hoặc kết đông phun thành phần có dược tính, chất hoạt động bề mặt, và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn đã hòa tan để tạo ra bột. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước đóng rắn bột.

Profin giải phóng của thành phần có dược tính của dạng liều được bào chế theo các phương pháp được bộc lộ ở đây sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có thể so sánh với profin giải phóng của nó trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc (ví dụ, profin giải phóng của thành phần có dược tính sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có hệ số tương tự (f2) không nhỏ hơn 50 khi so với profin giải phóng của thành phần có dược tính trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu về mặt điều trị của dạng liều bất kỳ trong số các dạng liều được bộc lộ ở đây.

Các định nghĩa

Khi được sử dụng ở đây, dạng số ít sẽ bao gồm các viện dẫn số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác. Do đó, ví dụ, viện dẫn đến "thành phần có dược tính" sẽ bao

gồm một thành phần có dược tính duy nhất cũng như hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần có dược tính khác nhau, và viện dẫn đến "tá dược" sẽ bao gồm một tá dược duy nhất cũng như hỗn hợp của hai hoặc nhiều tá dược khác nhau, và các viện dẫn tương tự.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "khoảng" khi liên quan đến lượng được đo, chỉ các độ biến thiên bình thường của lượng được đo đó, như được dự liệu bởi người có kiến thức trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này khi tiến hành phép đo và sử dụng mức độ cẩn thận phù hợp với mục đích của phép đo và độ chính xác của thiết bị đo. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ khoảng" bao gồm số được nêu ±10%, vì vậy "khoảng 10" sẽ bao gồm giá trị từ 9 đến 11.

Khi được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "chất có hoạt tính", "thành phần có hoạt tính", "thành phần có dược tính," và "dược chất" chỉ nguyên liệu bất kỳ mà được dự định tạo ra tác dụng điều trị, phòng ngừa, hoặc tác dụng được dự định khác, bất kể chúng đã được cơ quan quản lý của chính phủ chấp thuận dùng cho mục đích đó hay chưa. Các thuật ngữ này khi liên quan đến các chất cụ thể sẽ bao gồm tất cả các chất có dược tính, tất cả các muối dược dụng của chúng, các phức chất, các chất đồng phân lập thể, các dạng tinh thể, các đồng tinh thể, ete, este, hydrat, solvat và các hỗn hợp của chúng, trong đó dạng này có dược tính.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "các chất đồng phân lập thể" là thuật ngữ tổng quát dùng cho tất cả các chất đồng phân của các phân tử riêng lẻ mà chỉ khác nhau về định hướng của các nguyên tử của chúng trong không gian. Thuật ngữ này gồm các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân của các hợp chất có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng mà không phải là các ảnh qua gương của nhau (các chất đồng phân không đối quang).

Thuật ngữ "chất đồng phân đối ảnh" hoặc "dạng chất đồng phân đối ảnh" chỉ phân tử không đặt chồng khít lên nhau trên các ảnh qua gương của nó và do đó, có hoạt tính

quang học trong đó chất đồng phân đối ảnh này quay mặt phẳng ánh sáng phân cực theo một hướng với một độ nhất định, và ảnh qua gương của nó quay mặt phẳng ánh sáng phân cực với cùng độ nhưng theo hướng ngược lại.

Thuật ngữ "tâm bất đối" chỉ nguyên tử cacbon mà có bốn nhóm khác nhau được gắn vào nó.

Thuật ngữ "bệnh nhân" chỉ đối tượng, động vật hoặc người, mà có biểu hiện lâm sàng về một triệu chứng hoặc các triệu chứng cụ thể gợi ý tới nhu cầu điều trị, được điều trị phòng ngừa hoặc dự phòng tình trạng bệnh, hoặc đã được chẩn đoán có tình trạng bệnh cần điều trị. Thuật ngữ "đối tượng" gồm cả định nghĩa của thuật ngữ "bệnh nhân" và không loại trừ các cá thể khỏe mạnh khác.

"Các muối dược dụng" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, sulfat, phosphat và các muối tương tự; các muối của axit hữu cơ như format, axetat, trifloaxetat, maleat, tartrat và các muối tương tự; các sulfonat như metansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat và các muối tương tự; các muối của axit amin như arginat, asparaginat, glutamat và các muối tương tự; các muối kim loại như muối natri, muối kali, muối xesi và các muối tương tự; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie và các muối tương tự; và muối của amin hữu cơ như muối trietylamin, muối pyridin, muối picolin, muối etanolamin, muối trietanolamin, muối disxyclohexylamin, muối N,N'-dibenzyletylendiamin và các muối tương tự.

Việc trích dẫn các khoảng giá trị ở đây chỉ được dự định là đóng vai trò là cách đề cập vắn tắt riêng lẻ đến mỗi giá trị riêng biệt nằm trong khoảng này, trừ khi có chỉ dẫn khác ở đây, và mỗi giá trị riêng biệt được kết hợp vào bản mô tả như thể nó được trích dẫn riêng lẻ ở đây. Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo trình tự bất kỳ thích hợp trừ khi có chỉ dẫn khác ở đây hoặc có mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh.

Việc sử dụng bất kỳ hoặc tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (ví dụ, "như") được cung cấp ở đây, chỉ được dự định để giải thích các nguyên liệu và các phương pháp nhất định và không đưa ra giới hạn về phạm vi. Phải hiểu rằng không có lời nào trong bản mô tả mà chỉ ra yếu tố không được yêu cầu bảo hộ bất kỳ là cần thiết cho việc sử dụng các nguyên liệu và thực hiện các phương pháp được bộc lộ.

Thuật ngữ "tình trạng bệnh" hoặc "các tình trạng bệnh" chỉ các tình trạng y tế mà có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu chất có hoạt tính.

Các thuật ngữ "sự điều trị" và "việc điều trị" bao gồm việc làm giảm bớt mức độ trầm trọng hoặc làm dừng tình trạng bệnh hoặc làm giảm bớt mức độ trầm trọng hoặc làm dừng các triệu chứng của tình trạng bệnh.

Các thuật ngữ "sự phòng ngừa" và "việc phòng ngừa" bao gồm việc tránh sự khởi phát của tình trạng bệnh.

"Lượng hữu hiệu về mặt điều trị" được dự định để bao gồm lượng chất có hoạt tính, hoặc lượng tổ hợp của các chất có hoạt tính, ví dụ, để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh, hoặc để điều trị các triệu chứng của tình trạng bệnh, ở đối tượng.

Cụm từ "dược dụng" chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các chế phẩm, và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi kiến thức y học đúng đắn, thích hợp để sử dụng để tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không có độc tính, kích ứng, đáp ứng dị ứng quá mức, hoặc các vấn đề hoặc các biến chứng khác tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Thuật ngữ "giải phóng kéo dài" chỉ chất có hoạt tính được giải phóng trong khoảng thời gian, ví dụ, để cung cấp dạng liều dùng ngày một lần hoặc ngày hai lần.

Thuật ngữ "giải phóng tức thì" chỉ dạng liều mà cho phép dược chất hòa tan trong đường dạ dày-ruột, không có ý định trì hoãn hoặc kéo dài quá trình hòa tan hoặc hấp thu dược chất này. Ví dụ, để giải phóng ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, hoặc ít nhất là 95% chất có hoạt tính trong khoảng 5 phút, khoảng 15 phút, khoảng 30 phút, khoảng 45 phút hoặc khoảng 60 phút, như được đo bằng phép thử độ hòa tan *in-vitro* trong thiết bị USP 1 (giỏ lưới số 40), trong thiết bị USP 2 (cánh khuấy), hoặc trong thiết bị USP 3 (hình trụ tịnh tiến đảo chiều) trong môi trường nước (độ pH=1-8) ở nhiệt độ phòng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các dấu hiệu trên đây và các dấu hiệu khác của sáng chế, bản chất của chúng, và các ưu điểm khác nhau sẽ trở nên rõ ràng hơn khi xem xét phần mô tả chi tiết dưới đây, có kết hợp với các hình vẽ đi kèm, trong đó:

Fig.1A thể hiện profin hòa tan của chế phẩm so sánh không được đóng rắn là đối tượng của nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc.

Fig.1B thể hiện profin hòa tan của chế phẩm so sánh được đóng rắn là đối tượng của nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc.

Fig.2A thể hiện profin hòa tan của chế phẩm không được đóng rắn, theo một phương án, là đối tượng của nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc.

Fig.2B thể hiện profin hòa tan của chế phẩm được đóng rắn, theo một phương án, là đối tượng của nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc.

Fig.3A thể hiện profin hòa tan của chế phẩm không được đóng rắn, theo một phương án, là đối tượng của nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc.

Fig.3B thể hiện profin hòa tan của chế phẩm được đóng rắn, theo một phương án, là đối tượng của nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các dạng liều

Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề cập đến dạng liều bao gồm thành phần có dược tính được phân tán trong chất nền. Chất nền này có thể bao gồm chất hoạt động bề mặt và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn. Dạng liều này có thể được đóng rắn.

Chất hoạt động bề mặt có thể có giá trị HLB nhỏ hơn 10. Chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10 có thể được chọn, mà không có các giới hạn, từ nhóm gồm các copolyme etylen oxit/propylen oxit (EO/PO), glyxerol monocaprylat, glyxerol monocaprat, glyxerol caprylat/caprat, glyxerol monooleat, glyxerol monostearat, glyxerol laurat, glyxerol monolinoleat, glyxerol behenat, glyxerol palmitostearat, dầu mỏ và các rượu lanolinic, các polyoxyetylen alkyl ete (ví dụ, polyoxyl 4 lauryl ete, polyoxyl 2 xetyl ete, polyoxyl 2 stearyl ete, polyoxyl 2 oleyl ete), các este của axit béo và sorbitan (ví dụ, sorbitan monoisostearat, sorbitan monolaurat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan sesquiisostearat, sorbitan sesquioleat, sorbitan sesquistearat, sorbitan diisostearat, sorbitan dioleat, sorbitan triisostearat, sorbitan trioleat, sorbitan tristearat), các este của sucroza, poly(etylen glycol)-khối-poly(propylen glycol)-khối-poly(etylen glycol) (các copolyme pluronic), lexitin, các phospholipit, steareth-2, oleth-2, xeteth-2, PEG-30 dipolyhydroxystearat, propylen glycol monocaprylat, propylen glycol dilaurat, propylen glycol monolaurat, propylen glycol monostearat, propylen glycol isostearat, alpha tocopherol, các tocopherol hỗn hợp, tricaprylin, các sáp nhũ hóa không ion, các sáp nhũ hóa anion, sorbitan monooleat, sorbitan monostearat, sorbitan monopalmitat, sorbitan tristearat, sorbitan trioleat, và các tổ hợp của chúng.

Chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10 có thể có mặt trong dạng liều ở khoảng nồng độ từ khoảng 1% trọng lượng đến khoảng 60% trọng lượng, từ khoảng 1% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng, từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng, từ khoảng 15% trọng lượng đến khoảng 25% trọng lượng, từ khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 15% trọng lượng, từ khoảng 25% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng, từ khoảng 40% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng, từ khoảng 50% trọng lượng đến khoảng 60% trọng lượng, từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng, từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 40% trọng lượng, hoặc khoảng nhỏ bất kỳ trong đó, dựa trên tổng trọng lượng của dạng liều.

Theo một số phương án, thành phần có dược tính có thể có thời gian bán hủy nhỏ hơn khoảng 12 giờ, nhỏ hơn khoảng 10 giờ, hoặc nhỏ hơn khoảng 8 giờ. Thành phần có dược tính có thể có mặt trong dạng liều ở khoảng nồng độ từ 0,0001% trọng lượng đến 90,0% trọng lượng, ví dụ, từ khoảng 0,001% trọng lượng, khoảng 0,01% trọng lượng, khoảng 0,1% trọng lượng, khoảng 0,5% trọng lượng, khoảng 1,0% trọng lượng, khoảng 3,0% trọng lượng, khoảng 5,0% trọng lượng, khoảng 8,0% trọng lượng, hoặc khoảng 10,0% trọng lượng đến khoảng 15,0% trọng lượng, khoảng 20,0% trọng lượng, khoảng 25,0% trọng lượng, khoảng 30,0% trọng lượng, khoảng 35,0% trọng lượng, khoảng 40,0% trọng lượng, khoảng 50,0% trọng lượng, khoảng 60,0% trọng lượng, khoảng 70,0% trọng lượng, khoảng 80,0% trọng lượng, hoặc khoảng 90,0% trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của dạng liều.

Mục đích của sáng chế cũng bao gồm các dạng liều có nồng độ của thành phần có dược tính cao hơn so với nồng độ hiện có sẵn trên thị trường để làm giảm số lượng đơn vị dạng liều bệnh nhân dùng hoặc để làm giảm số lần bệnh nhân dùng dạng liều (ví dụ, nếu dạng liều hiện có trên thị trường bao gồm khoảng 4 mg thành phần có dược tính để dùng

ngày hai lần, thì dạng liều theo sáng chế có thể bao gồm khoảng 8 mg của thành phần có dược tính để dùng ngày một lần).

Thành phần có dược tính bất kỳ có thể được dùng cho các mục đích của sáng chế, gồm có cả các thành phần có dược tính tan trong nước và các thành phần có dược tính ít tan trong nước. Các thành phần có dược tính thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất giảm đau và các chất chống viêm, các chất chống axit, các chất trừ giun sán, các chất chống loạn nhịp tim, các chất kháng khuẩn, các chất chống đông, các chất chống trầm cảm, các chất chống đái tháo đường, các chất chống ỉa chảy, các chất chống động kinh, các chất chống nấm, các chất chống bệnh gút, các chất chống tăng huyết áp, các chất chống sốt rét, các chất chống đau nửa đầu, các chất kháng muscarin, các chất chống u tăng sinh và các chất ức chế miễn dịch, các chất kháng động vật nguyên sinh, các chất chống thấp khớp, các chất kháng giáp, các chất kháng vi rút, các chất giải lo âu, các chất an thần, các chất gây ngủ và các chất chống loạn thần, các chất chẹn beta, các chất hướng cơ tim, các corticosteroit, các chất ức chế ho, các chất gây độc tế bào, các chất thông mũi, các chất lợi tiểu, các enzym, các chất chống hội chứng parkinson, các chất dùng để điều trị các rối loạn của dạ dày-ruột, các chất đối kháng thụ thể histamin, các chất điều hòa lipit, chất gây tê cục bộ, các chất cơ thần kinh, các nitrat và các chất chống đau thắt ngực, các chất dinh dưỡng, các chất giảm đau opioit, các vắcxin dùng qua đường miệng, các protein, các peptit và các dược chất tái tổ hợp, các hormon sinh dục, và các chất ngừa thai, các chất diệt tinh trùng, các chất kích thích, và các tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, thành phần có dược tính có thể được chọn, mà không có các giới hạn, từ nhóm gồm dabigatran, dronedaron, ticagrelor, iloperidon, ivacaftor, midostaurin, asimadolin, beclomethason, apremilast, sapacitabin, linsitinib, abirateron, các chất tương tự vitamin D (ví dụ, calcifediol, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol), các

chất ức chế COX-2 (ví dụ, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib), tacrolimus, testosteron, lubiproston, các muối dược dụng của chúng, và các tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, các lipit trong dạng liều có thể được chọn, mà không có các giới hạn, từ nhóm gồm dầu hạnh nhân, dầu argan, dầu bơ, dầu hạt lưu ly, dầu hạt cải, dầu điều, dầu thầu dầu, dầu thầu dầu được hydro hóa, bơ ca cao, dầu dừa, dầu colza (dầu không khô thu được từ hạt cây cải dầu), dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt nho, dầu hạt phỉ, dầu hạt gai, lexitin được hydro hóa, lexitin, dầu hạt lanh, dầu mắc ca, bơ xoài, dầu Manila, dầu hạt mongongo, dầu ô liu, dầu hạt cọ, dầu cọ, dầu lạc, dầu hồ đào pêcan, dầu tía tô, dầu hạt thông, dầu hồ trăn, dầu hạt anh túc, dầu hạt bí ngô, dầu cám gạo, dầu rum, dầu vừng, bơ hạt mỡ, dầu đậu nành, dầu hoa hướng dương, dầu thực vật đã hydro hóa, dầu óc chó, và dầu hạt dưa hấu. Các dầu và chất béo khác có thể gồm có, nhưng không giới hạn ở, dầu cá (omega-3), dầu nhuyễn thể, các chất béo động vật hoặc thực vật, ví dụ, ở dạng đã hydro hóa, các axit béo tự do và mono-, di-, và tri-glyxerit có các axit béo C8-, C10-, C12-, C14-, C16-, C18-, C20- và C22-, và các tổ hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, các chất có hoạt tính có thể bao gồm các chất làm giảm lipit gồm, nhưng không giới hạn ở, các statin (ví dụ, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, và pitavastatin), các fibrat (ví dụ, clofibrat, xiprofibrat, bezafibrat, fenofibrat, và gemfibrozil), niaxin, các chất càng hóa axit mật, ezetimibe, lomitapide, các phytosterol, và các muối, các hydrat, các solvat và các tiền dược chất dược dụng của chúng, các hỗn hợp của chất bất kỳ nêu trên, và các chất tương tự.

Các chất có hoạt tính dược dinh dưỡng thích hợp có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 5-hydroxytryptophan, axetyl L-carnitin, axit alpha lipoic, các alpha-ketoglutarat, các sản phẩm từ ong, betain hydroclorua, sụn bò, cafein, xetyl myristoleat, than củi,

chitosan, cholin, chondroitin sulfat, coenzym Q10, colagen, sữa non, creatin, xyanocobalamin (Vitamin 812), dimetylaminoetanol, axit fumaric, germani sequioxit, các sản phẩm có tuyến, glucosamin HCI, glucosamin sulfat, hydroxyl metyl butyrat, globulin miễn dịch, axit lactic, L-Carnitin, các sản phẩm từ gan, axit malic, maltoza khan, manoza (d-manoza), metyl sulfonyl metan, các phytosterol, axit picolinic, pyruvat, chất chiết nấm men đỏ, S-adenosylmetionin, nấm men selen, sụn cá mập, theobrom, vanadyl sulfat, và nấm men.

Các chất có hoạt tính bổ sung dinh dưỡng thích hợp có thể bao gồm các vitamin, các khoáng chất, chất xơ, các axit béc, các axit amin, các chất bổ sung có nguồn gốc thảo dược, hoặc tổ hợp của chúng.

Các chất có hoạt tính vitamin thích hợp có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất sau đây: axit ascorbic (Vitamin C), các vitamin B, biotin, các vitamin tan trong chất béo, axit folic, axit hydroxyxitric, inositol, các ascorbat vô cơ, các tocopherol hỗn hợp, niaxin (Vitamin B3), axit orotic, axit para-aminobenzoic, các pantothenat, axit pantothenic (Vitamin B5), pyridoxin hydroclorua (Vitamin B6), riboflavin (Vitamin B2), các vitamin tổng hợp, thiamin (Vitamin B1), các tocotrienol, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin F, vitamin K, các dầu vitamin và các vitamin tan trong dầu.

Các chất có hoạt tính bổ sung có nguồn gốc thảo dược có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất sau đây: cây kim sa, cây việt quất, cây mao lương, cây móng mèo, cây cúc La Mã, cúc tím, dầu hoa anh thảo, cây cỏ ca ri, hạt lanh, cây cỏ thơm, tỏi, rễ nhân sâm, bạch quả, nhân sâm, cúc hoàng anh, táo gai, hồ tiêu rễ, cam thảo, cây kế sữa, cây mã đề, ba gạc hoa đỏ, cây phan tả diệp, đậu tương, cây Ban Âu, cây cọ lùn, cây nghệ, cây nữ lang.

Các chất có hoạt tính khoáng chất có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất sau đây: bo, canxi, các khoáng chất được chelat hóa, clorua, crom, các khoáng chất

được phủ, coban, đồng, dolomit, iot, sắt, magie, mangan, các hỗn hợp khoáng chất trộn sẵn, các sản phẩm khoáng chất, molypden, phospho, kali, selen, natri, vanadi, axit malic, pyruvat, kẽm và các khoáng chất khác.

Các ví dụ về các chất có hoạt tính có thể có khác gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất kháng histamin (ví dụ, ranitidin, dimenhydrinat, diphenhydramin, clopheniramin và dexclopheniramin maleat), các chất chống viêm không steroit (ví dụ, aspirin, celecoxib, các chất ức chế Cox-2, diclofenac, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprozin, pramoprofen, muroprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, fluprofen, axit bucloxic, indometaxin, sulindac, zomepirac, tiopinac, zidometaxin, axemetaxin, fentiazac, clidanac, oxpinac, axit meclofenamic, axit flufenamic, axit niflumic, axit tolfenamic, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, axeclofenac, aloxiprin, azapropazon, benorilat, bromfenac, carprofen, cholin magie salixylat, diflunisal, etodolac, etoricoxib, faislamin, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometaxin, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam, loxoprofen, meloxicam, axit mefenamic, metamizol, metyl salixylat, magie salixylat, nabumeton, naproxen, nimesulit, oxyphenbutazon, parecoxib, phenylbutazon, salixyl salixylat, sulindac, sulfinpyrazon, tenoxicam, axit tiaprofenic, tolmetin, các muối dược dụng của chúng và các hỗn hợp của chúng, axetaminophen, các chất chống nôn (ví dụ, metoclopramit, metylnaltrexon), các chất chống động kinh (ví dụ, phenyloin, meprobmat và nitrazepam), các chất gây giãn mạch (ví dụ, nifedipin, papaverin, diltiazem và nicardipin), các chất chống ho và các chất điều biến dịch tiết (ví dụ, codein phosphat), các chất chống hen (ví dụ, theophylin), các chất chống axit, các chất chống co thắt (ví dụ, atropin, scopolamin), các chất chống đái tháo đường (ví dụ, insulin), các chất lợi tiểu (ví dụ, axit etacrynic, bendrofluthiazit), các chất chống hạ huyết áp (ví dụ, propranolol,

clonidin), các chất chống tăng huyết áp (ví dụ, clonidin, metyldopa), các chất giãn phế quản (ví dụ, albuterol), các steroit (ví dụ, hydrocortison, triamxinolon, prednison), các chất kháng sinh (ví dụ, tetraxyclin), các chất chống bệnh trĩ, các chất gây ngủ, các chất hướng thần, các chất chống ỉa chảy, các chất tan đờm, các chất an thần, các chất chống sung huyết (ví dụ, pseudoephedrin), chất nhuận tràng, các vitamin, các chất kích thích (gồm các chất ức chế sự thèm ăn như phenylpropanolamin) và các cannabinoit, cũng như các muối, các hydrat, các solvat, và các tiền dược chất dược dụng của chúng.

Các chất có hoạt tính mà có thể cũng là benzodiazepin, barbiturat, các chất kích thích, hoặc các hỗn hợp của chúng. Thuật ngữ "các benzodiazepin" chỉ benzodiazepin và các dược chất mà là các dẫn xuất của benzodiazepin mà có khả năng ức chế hệ thần kinh trung ương. Các benzodiazepin gồm, nhưng không giới hạn ở, alprazolam, bromazepam, chlordiazepoxit, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metylphenidat cũng như các muối, các hydrat, các solvat, các tiền dược chất và các hỗn hợp dược dụng của chúng. Các chất đối kháng benzodiazepin mà có thể được sử dụng làm chất có hoạt tính gồm, nhưng không giới hạn ở, flumazenil cũng như các muối, các hydrat, các solvat dược dụng và các hỗn hợp của chúng.

Thuật ngữ "các barbiturat" chỉ các dược chất có tác dụng an thần-gây ngủ thu được từ axit barbituric (2, 4, 6-trioxohexahydropyrimidin). Các barbiturat bao gồm, nhưng không giới hạn ở, amobarbital, aprobarbotal, butabarbital, butalbital, methohexital, mephobarbital, metharbital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital cũng như các muối, các hydrat, các solvat, các tiền dược chất, và các hỗn hợp dược dụng của chúng. Các chất đối kháng barbiturat mà có thể được sử dụng làm chất có hoạt tính gồm, nhưng không giới

hạn ở, các amphetamin cũng như các muối, các hydrat, các solvat và các hỗn hợp dược dụng của chúng.

Thuật ngữ "các chất kích thích" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các amphetamin như phức hợp nhựa dextroamphetamin, dextroamphetamin, metamphetamin, metylphenidat, cũng như các muối, các hydrat, và các solvat và các hỗn hợp dược dụng của chúng. Các chất đối kháng kích thích mà có thể được sử dụng làm chất có hoạt tính gồm, nhưng không giới hạn ở, các benzodiazepin, cũng như các muối, các hydrat, các solvat và các hỗn hợp dược dụng của chúng.

Các dạng liều theo sáng chế gồm các chất có hoạt tính khác nhau và các muối dược dụng của chúng. Các muối dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, sulfat, phosphat và các muối tương tự; các muối của axit vô cơ như format, axetat, trifloaxetat, maleat, tartrat và các muối tương tự; các sulfonat như metansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, và các muối tương tự; các muối của axit amin như arginat, asparginat, glutamat và các muối tương tự, và các muối của kim loại như muối natri, muối kali, muối xesi và các muối tương tự; các muối của kim loại kiềm như muối canxi, muối magie và các muối tương tự; các muối của amin hữu cơ như muối trietylamin, muối pyridin, muối picolin, muối etanolamin, muối trietanolamin, muối dixyclohexylamin, muối N,N′-dibenzyletylendiamin và các muối tương tự.

Dạng liều có thể được bảo quản ở các nhiệt độ tăng và/hoặc độ ẩm tăng và có thể vẫn duy trì được profin giải phóng thành phần có dược tính ổn định theo thời gian. Dạng liều có thể thích hợp để sử dụng cho trẻ em theo các phương án nhất định. Dạng liều có thể ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng, đường dưới lưỡi, đường má, đường âm đạo, hoặc đường trực tràng. Theo các phương án nhất định, dạng liều có thể thích hợp để dùng qua đường miệng và có thể nhai được.

Theo một số phương án, dạng liều cuối cùng có thể có hình dạng được chọn từ, mà không có các giới hạn, nhóm gồm hình tròn, hình ô van, hình chữ nhật dài, hình nang, hình ống, và hình giọt lệ. Theo một số phương án, dạng liều cuối cùng này có một ngăn duy nhất. Theo các phương án khác, dạng liều cuối cùng này có nhiều ngăn (cũng được đề cập là các khoang). Ví dụ, dạng liều cuối cùng này có thể có hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn khoang.

Theo một số phương án, dạng liều có thể còn bao gồm các chất độn và/hoặc các tá dược. Các chất độn và/hoặc các tá dược có thể độc lập hoặc đồng thời có mặt trong dạng liều ở nồng độ khoảng 20% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 15% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 10% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 5% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 4% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 3% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 2% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 1% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 0,5% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 0,1% trọng lượng hoặc ít hơn, dựa trên tổng trọng lượng của dạng liều. Theo một số phương án, dạng liều có thể không có các chất độn (ví dụ, 0% trọng lượng). Theo một số phương án, dạng liều có thể không có các tá dược (ví dụ, 0% trọng lượng). Theo một số phương án, dạng liều có thể bao gồm các chất độn và/hoặc các tá dược với lượng nằm trong khoảng, ví dụ, từ khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng, từ khoảng 6% trọng lượng đến khoảng 40% trọng lượng, từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng, từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 40% trọng lượng, từ khoảng 15% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng, từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng, từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 25% trọng lượng, hoặc từ khoảng 15% trọng lượng đến khoảng 25% trọng lượng, ở dạng đơn lẻ hoặc tổng hợp, dựa trên tổng trọng lượng của dạng liều.

Các chất độn để làm ví dụ có thể được chọn, mà không có các giới hạn, từ nhóm gồm lactoza, xenluloza vi tinh thể, và các tổ hợp của chúng.

Các tá dược để làm ví dụ có thể được chọn, mà không có các giới hạn, từ nhóm gồm các chất béo có điểm nóng chảy cao (ví dụ, các triglyxerit với điểm nóng chảy lớn hơn 25°C), các sáp, các dầu có điểm nóng chảy thấp (ví dụ, các triglyxerit có điểm nóng chảy dưới 25°C), các lipit lỏng, các chất hoạt động bề mặt có các giá trị HLB lớn hơn 10, các dung môi, các đồng dung môi, polyetylen glycol rắn trọng lượng phân tử lớn, polyetylen glycol lỏng, các chất làm trơn, các chất tạo lỗ, các chất phân tán, gelatin, các gôm, các polyme tan trong nước, nước, glyxerin, sorbitol, các xyclodextrin, các chất tạo hương vị, các chất gây rã, và các tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, dạng liều có thể bao gồm các tá dược bổ sung như các chất tăng cường độ tan, các chất làm tan (ví dụ, các caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit, và polyetylen glycol monostearat), các chất làm tăng độ sinh khả dụng, các chất dẻo hóa, các chất tạo màu, các chất làm mờ, các chất tạo mùi thơm, các enzym, các chất làm ngọt, các gia vị, các vitamin, các chất bảo quản, các chất làm ổn định, các chất chống oxy hóa, các chất giải phóng (ví dụ, chất nền lipit để giải phóng kéo dài như glyxeryl distearat), các chất kéo dài, các chất liên kết ngang, các chất chống tạo khối, các chất chống bám dính, các chất pha loãng, các chất chống tạo bọt, các chất đệm, các chất tạo khí, các chất độn, các chất phù trợ, các chất làm tăng độ chảy, các chất giải phóng khuôn, các chất tạo hạt, các chất liên kết, các dầu/các chất béo, các chất cải biến độ pH, các chất hấp thụ, các chất gây trượt (ví dụ, silic dioxit), các chất kết dính, các chất chống kết dính (ví dụ, hoạt thạch, tinh bột ngô, keo silic dioxit (Cab-O-Sil™), DL-Leuxin, natri lauryl sulfat, và các stearat kim loại), các chất axit hóa, các chất làm mềm, các nhựa, các chất làm dịu viêm, các chất nhũ hóa, các chất thẩm thấu, các chất đàn hồi, các chất tẩy (ví dụ, natri metabisulfit, natri bisulfit hoặc các chất khác), các chất gây

khó chịu như các chất tạo vị đắng (ví dụ, các muối denatoni như denatoni benzoat, denatoni sacarit, và denatoni clorua; sucroza octaaxetat; quinin; các flavonoit như querxetin và naringen; và các quasinoit như quasin và bruxin) và các chất tạo vị cay (ví dụ, capsaixin, piperin, alyl isothioxyanat, và resinferatoxin), các tổ hợp của chúng, và các thành phần có chức năng khác, với các lượng thích hợp cho các mục đích được dự định của chúng. Các tá dược thích hợp có thể ở dạng lỏng, bán lỏng, và/hoặc rắn.

Các dung môi và/hoặc các đồng dung môi để làm ví dụ có thể được chọn, mà không có các giới hạn, từ nhóm gồm etanol, propylen glycol, glyxerin, polyetylen glycol, và các tổ hợp của chúng.

Polyetylen glycol rắn có trọng lượng phân tử lớn để làm ví dụ có thể được chọn, mà không có các giới hạn, từ nhóm gồm PEG 3350, PEG 4000, PEG 4600, PEG 5000, PEG 6000, PEG 7000, PEG 8000, PEG lên tới 10000, và các tổ hợp của chúng.

Polyetylen glycol lỏng để làm ví dụ có thể được chọn, mà không có các giới hạn, từ nhóm gồm PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 800, PEG 1000, PEG 2000, và các tổ hợp của chúng.

Các polyme tan trong nước để làm ví dụ có thể được chọn, mà không có các giới hạn, từ nhóm gồm hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), hydroxypropylxenluloza (HPC), hydroxyetylxenluloza (HEC), các gôm, và các tổ hợp của chúng.

Các chất gây rã để làm ví dụ có thể được chọn, mà không có các giới hạn, từ nhóm gồm carmeloza ngang, tiền gelatin, tinh bột, các natri stearyl fumarat, và các tổ hợp của chúng.

Các chất dẻo hóa

Các chất dẻo hóa để làm ví dụ mà có thể có mặt trong dạng liều có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất dẻo hóa rượu đường như isomalt, maltitol, sorbitol, xylitol,

erythritol, adonitol, dulxitol, pentaerytritol, hoặc manitol; hoặc chất dẻo hóa là rượu polyhyđric như glyxerin, diglyxerin, etylen glycol, dietylen glycol, trietylenglycol, tetraetylen glycol, dipropylen glycol, polyetylen glycol lên tới 10.000 MW, neopentyl glycol, propylen glycol, 1,3-propandiol, 2-metyl-1,3-propandiol, trimetylolpropan, rượu polyhyđric polyete, các etanol amin; và các hỗn hợp của chúng. Các chất dẻo hóa khác để làm ví dụ có thể bao gồm, mà không có các giới hạn, các polyme có trọng lượng phân tử thấp, các oligome, các copolyme, các dầu, các phân tử hữu cơ nhỏ, các rượu polyhyđric có trọng lượng phân tử thấp có các nhóm hydroxyl béo, các chất dẻo hóa loại este, các glycol ete, poly (propylen glycol), các polyme đa khối, các polyme đơn khối, các chất dẻo hóa loại este xitrat, và triaxetin. Các chất dẻo hóa này có thể bao gồm 1,2-butylen glycol, 2,3-butylen glycol, styren glycol, monopropylen glycol monoisopropyl ete, propylen glycol monoetyl ete, etylen glycol monoetyl ete, dietylen glycol monoetyl ete, sorbitol lactat, etyl lactat, butyl lactat, etyl glycolat, dibutyl sebacat, axetyltributylxitrat, trietyl xitrat, glyxeryl monostearat, polysorbat 80, axetyl trietyl xitrat, tributyl xitrat và alyl glycolat, và các hỗn hợp của chúng.

Các chất tạo màu

Các chất tạo màu cũng có thể được đề cập ở đây là "phẩm nhuộm hoặc chất màu" hoặc là "chất nhuộm màu". Các chất tạc màu chỉ hợp chất tạo ra bề ngoài có màu sắc và/hoặc có tính thẩm mỹ cho dạng liều. Phẩm nhuộm là một hợp chất đã được tạo màu mà có ái lực đối với cơ chất mà nó được dùng cho. Phẩm nhuộm có thể được pha vào dung dịch nước, và cần chất cần màu để cải thiện độ bền màu của phẩm nhuộm trên cơ chất này. Phẩm nhuộm là nguyên liệu mà làm thay đổi màu sắc của ánh sáng được phản xạ hoặc truyền qua dưới dạng kết quả của quá trình hấp thụ chọn lọc bước sóng. Quá trình vật lý này khác với quá trình phát huỳnh quang, quá trình phát lân quang, và các quá trình khác

tạo ra sự phát quang, trong đó nguyên liệu phát ra ánh sáng. Cả phẩm nhuộm và chất nhuộm màu dường như đều được tạo màu vì chúng hấp thụ một số bước sóng ánh sáng hơn nhiều hơn so với các chất khác. Trái với phẩm nhuộm, chất nhuộm màu thường không tan, và không có ái lực đối với cơ chất.

Các chất tạo màu để làm ví dụ mà có thể có mặt trong dạng liều có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất màu như ví dụ, màu trắng, màu đen, màu vàng, màu xanh dương, màu xanh lá, màu hồng, màu đỏ, màu cam, màu tím, màu chàm, và màu nâu. Theo các phương án cụ thể, màu sắc của dạng liều có thể thể hiện các chất (ví dụ, một hoặc nhiều thành phần có hoạt tính) chứa trong đó.

Các chất tạo hương vị

"Chất tạo hương vị" chỉ hợp chất có khả năng tạo ra hương vị. Ngoài việc tạo ra yếu tố ngon miệng và hấp dẫn đối với người dùng, chất tạo hương vị có thể cũng che đi các hương vị không mong muốn có mặt trong dạng liều. Chất tạo hương vị có thể bao gồm các chất tạo hương vị tự nhiên (ví dụ, các chất chiết).

"Chất chiết tạo hương vị" chỉ chất tạo hương vị thu được bằng cách chiết một phần nguyên liệu thô, ví dụ, nguyên liệu động vật hoặc thực vật, thường bằng cách sử dụng dung môi như etanol hoặc nước. Phần lớn các tinh chất tự nhiên thu được bằng cách chiết tinh dầu từ các loại hoa, quả, rễ, v.v., hoặc toàn bộ cây, thông qua bốn kỹ thuật: ép (khi dầu rất nhiều và dễ dàng thu được, như trong vỏ chanh), hấp thụ (thường được thực hiện bằng cách ngâm trong rượu, như các hạt quả vani), dầm (được sử dụng để tạo ra các mảnh nhỏ hơn từ tổng thể, như khi tạo ra chất chiết bạc hà, v.v.), và chưng cất (được sử dụng cùng với quá trình dầm, nhưng trong nhiều trường hợp, nó yêu cầu kiến thức chuyên môn về hóa học và việc lắp đặt các thiết bị chưng cất đắt tiền).

Các chất tạo hương vị để làm ví dụ mà có thể có mặt trong dạng liều có thể gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất làm cho hơi thở tươi mát như tinh dầu bạc hà, chất từ cây bạc hà lục, và cây quế, hạt cà phê, các chất tạo hương vị hoặc các chất tạo mùi thơm khác như các chất tạo hương vị hoa quả (ví dụ, anh đào, cam, nho, v.v.), đặc biệt là những chất được sử dụng cho mục đích vệ sinh miệng, cũng như các hoạt chất được sử dụng trong việc làm sạch răng và miệng như các bazơ amoni bậc bốn. Tác dụng của các chất tạo hương vị có thể được tăng cường khi sử dụng các chất tăng cường hương vị như axit tartric, axit xitric, vanilin, hoặc các chất tương tự.

Các chất tạo mùi thơm

Các chất tạo mùi thơm để làm ví dụ mà có thể có mặt trong dạng liều bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nguyên liệu thô tạo mùi thơm tự nhiên và/hoặc tổng hợp. Ví dụ, các dầu thơm tan trong dầu, mà có thể có hoặc có thể không nằm trong hỗn hợp với các dầu thơm tan trong nước. Các nguyên liệu tạo mùi thơm tan trong dầu là các tinh dầu tự nhiên hoặc giống tự nhiên như dầu cam, dầu oải hương (dầu Lavender), dầu thông, dầu khuynh điệp, dầu chanh, lá đinh hương, dầu bạc hà cay, dầu tuyết tùng, dầu hương thảo, dầu cam Bergamot, dầu oải hương Pháp (dầu Lavandin), dầu hoắc hương, dầu cam cúc, dầu nhài, dầu oải hương Bồ Đào Nha (dầu Spike), dầu hoa hồng, dầu Vetiver, dầu tiểu hồi, dầu hồi, dầu cỏ xạ hương, dầu phong lữ, tinh dầu bạc hà, và dầu kinh giới. Chất tạo mùi thơm từ động vật là ví dụ hươu xạ, xạ hương hải ly, hổ phách hoặc hương cầy giông. Các tinh chất phân nhập (spagyric essence) cũng đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chúng được tạo ra bằng cách lên men các thảo dược nhất định mà sau đó được xử lý thành sản phẩm cuối cùng. Các thành phần tạo mùi thơm tổng hợp chẳng hạn là các tinh dầu tổng hợp như được cấu thành từ các hợp chất đơn như linalol, terpineol, nerol, xitronelal, benzaldehyt, aldehyt quế, vanilin, etylvanilin, hoặc metylaxetophenon. Các nguyên liệu

tạo mùi thơm cũng có thể là các dầu thơm tan trong dầu tổng hợp được chọn từ nhóm thông thường gồm các hydrocacbon, các rượu, các keton, các aldehyt, các ete, các este, các dẫn xuất polyen tạo mùi thơm. Các chất tạo mùi thơm khác mà có thể được sử dụng đã được phân loại và mô tả trong các tài liệu tham khảo và các cơ sở dữ liệu như S. Arctander, Perfume and Flavor Chemicals, Tập I và II (1960, 1969; tái bản năm 2000); Allured's Flavor and Fragrance Materials (2005); và cơ sở dữ liệu được lưu trữ bởi Research Institute for Fragrance Materials tại www.rifm.org.

Các chất tạo ngọt

Thuật ngữ "chất tạo ngọt" chỉ hợp chất có khả năng tạo ra yếu tố ngon miệng và hấp dẫn đối với người dùng, và/hoặc có khả năng che đi các hương vị không mong muốn có mặt trong dạng liều. Các chất tạo ngọt để làm ví dụ mà có thể có mặt trong dạng liều có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, một hoặc nhiều chất tạo ngọt nhân tạo, một hoặc nhiều chất tạo ngọt tự nhiên, hoặc tổ hợp của chúng. Chất tạo ngọt nhân tạo bao gồm, ví dụ, axesulfam và các muối khác nhau của nó như muối kali (có sẵn dưới dạng Sunett®), alitam, aspartam (có sẵn dưới dạng NutraSweet® và Equal®), muối của aspartam-axesulfam (có sẵn dưới dạng Twinsweet®), neohesperidin dihydrochalcon, naringin dihydrochalcon, các hợp chất dihydrochalcon, neotam, natri xyclamat, sacarin và các muối khác nhau của nó như muối natri (có sẵn dưới dạng Sweet'N Low®), đường cỏ ngọt, các dẫn xuất clo của sucroza như sucraloza (có sẵn dưới dạng Kaltame® và Splenda®), và các mogrosit. Các chất tạo ngọt tự nhiên bao gồm, ví dụ, glucoza, dextroza, đường nghịch đảo, fructoza, sucroza, glyxyrhizin; monoamoni glyxyrhizinat (được bán dưới tên thương mại MagnaSweet®); cỏ ngọt (Stevioside), các chất tạo ngọt tăng cường tự nhiên, như chất thu được từ quả La Hán (Lo Han Kuo), các rượu polyhyđric như sorbitol, manitol, xylitol, erythritol, và các chấttương tự.

Các vitamin

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vitamin" chỉ hợp chất hữu cơ cần cho sinh vật dưới dạng là chất dinh dưỡng thiết yếu với các lượng giới hạn. Hợp chất hóa học hữu cơ (hoặc tập hợp liên quan của các hợp chất) được gọi là vitamin khi nó không thể tổng hợp được với các lượng đủ ở sinh vật, và phải thu được từ thức ăn. Do đó, thuật ngữ này phụ thuộc vào cả hoàn cảnh và sinh vật cụ thể. Ví dụ, axit ascorbic (Vitamin C) là vitamin cho người, nhưng không phải cho hầu hết các động vật khác, và biotin và vitamin D được yêu cầu trong thức ăn cho người nhưng chỉ trong các trường hợp nhất định.

Các vitamin cho người để làm ví dụ mà có thể có mặt trong dạng liều có thể gồm, nhưng không giới hạn ở, Vitamin A (ví dụ, retinol, retinal, và bốn carotenoit gồm beta caroten), Vitamin B1 (thiamin), Vitamin B2 (riboflavin), Vitamin B3 (ví dụ, niaxin và niaxinamit), Vitamin B5 (axit pantothenic), Vitamin B6 (ví dụ, pyridoxin, pyridoxamin, và pyridoxal), Vitamin B7 (biotin), Vitamin B9 (ví dụ, axit folic và axit folinic), Vitamin B12 (ví dụ, xyanocobalamin, hydroxocobalamin, và metylcobalamin), Vitamin C (axit ascorbic), Vitamin D (cholecalciferol), Vitamin E (ví dụ, các tocopherol và các tocotrienol), và Vitamin K (ví dụ, phyloquinon, phytonadion, và các menaquinon).

Các chất bảo quản

Thuật ngữ "chất bảo quản", khi được sử dụng ở đây, chỉ chất mà kéo dài thời gian bảo quan của dạng liều bằng cách làm chậm hoặc ngăn ngừa sự giảm sút về hương vị, mùi vị, màu sắc, cấu trúc, hình dáng bên ngoài, giá trị điều trị, hoặc độ an toàn. Chất bảo quản không cần phải tạo ra các tác động gây chết, không thuận nghịch, dẫn tới sự phá hủy hoặc vô hoạt tế bào vi sinh vật một phần hoặc hoàn toàn. Các chất tiệt trùng, các chất sát trùng, các chất diệt khuẩn, các chất diệt bào tử, các chất diệt virut và các chất diệt trực khuẩn lao tạo ra cách thức tác động không thuận nghịch này, đôi khi được đề cập là tác động "diệt

khuẩn". Ngược lại, chất bảo quản có thể tạo ra tác động ức chế hoặc kìm vi khuẩn mà thuận nghịch, ở chỗ các vi sinh vật đích có thể lại tiếp tục nhân lên nếu chất bảo quản này được loại bỏ. Các khác biệt chính giữa chất bảo quản và chất sát trùng chủ yếu liên quan đến cách thức tác động (chất bảo quản ngăn ngừa sự sinh trưởng hơn là tiêu diệt các vi sinh vật) và thời gian phơi nhiễm (chất bảo quản cần nhiều ngày đến nhiều tháng để tác động trong khi đó chất sát trùng cần nhiều nhất là vài phút để tác động).

Các chất chống oxy hóa

Các chất chống oxy hóa để làm ví dụ mà có thể có mặt trong dạng liều có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phenol bị cản trở lập thể, các aryl amin, các thioure, các thiocarbamat, các phosphit, các thioete este, và các tổ hợp của các chất nêu trên. Các ví dụ thích hợp khác về các chất chống oxy hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các monophenol được alkyl hóa, gồm nhưng không giới hạn ở, 2,6-di-tert-butyl-4-metylphenol, 2-tert-butyl-4,6-di-metylphenol, 2,6-di-tert-butyl-4-etylphenol, 2,6-di-tert-butyl-4-n-butylphenol, 2,6-di-tert-butyl-4-isobutylphenol, 2,6-dixyclopentyl-4-metylphenol, 2-(α-metylxyclohexyl)-4,6-dimetylphenol, 2,6-dioctadexyl-4-metylphenol, 2,4,6-trixyclohexylphenol, 2,6-di-tert-butyl-4-metoxymetylphenol, các nonylphenol có mạch bên thẳng hoặc phân nhánh, ví dụ, 2,6-di-nonyl-4-metylphenol, 2,4-dimetyl-6-(1′-metylundec-1′-yl)phenol, 2,4-dimetyl-6-(1′-metylheptadec-1′-yl)phenol, 2,4-dimetyl-6-(1′-metyltridec-1-yl)phenol và các hỗn hợp của chúng, các alkylthiometylphenol, bao gồm nhưng không giới hạn ở, 2,4-dioctylthiometyl-6-tert-hutylphenol, 2,4-dioctylthiometyl-6-metylphenol, 2,4-dioetylthiometyl-6-etylphenol, 2,6-di-dodexylthiornetyl-4-nonylphenol, các hydroquinon và các hydroquinon được alkyl hóa, bao gồm nhưng không giới hạn ở, 2,6-di-tert-butyl-4-metoxyphenol, 2,5-di-tert-butylhydroquinon, 2,5-di-tert-amylhydroquinon, 2,6-diphenyl-4-octadexyloxyphenol, 2,6-di-tert-butylhydroquinon,

2,5-di-tert-butyl-4-hydroxyanisol, 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyanisol, 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl stearat, bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) adipat, các tocopherol, bao gồm nhưng không giới hạn ở, α-tocopherol, β-tocopherol, γ-tocopherol, δ-tocopherol và các hỗn hợp của chúng (vitamin E), các thiodiphenyl ete được hydroxyl hóa, gồm nhưng không giới hạn ở, 2,2′-thiobis(6-tert-butyl-4-metylphenol), 2,2′-thiobis(4-oetylphenol), 4,4′-thiobis(6-tert-butyl-3-metylphenol), 4,4′-thiobis(6-tert-butyl-2-metylphenol), 4,4′-thiobis(3,6-di-sec-amylphenol), 4,4′-bis(2,6-dimetyl-4-hydroxyphenyl)-disulfua, các alkylidenbisphenol, bao gồm nhưng không giới hạn ở, 2, 2′-metylenbis(6-tert-butyl-4-metylphenol), 2,2′-metylenbis(6-tert-butyl-4-etylphenol), 2,2′-metylenbis[4-metyl-6-(α-metylxyclohexyl)-phenol], 2,2′-metylenbis(4-metyl-6-xyclohexylphenol), 2,2′-metylenbis(6-nonyl-4-metylphenol), 2,2′-metylenbis(4,6-di-tert-butylphenol), 2,2′-etylidenbis(4,6-di-tert-butylphenol), 2,2′-etylidenbis(6-tert-butyl-4-isobutylphenol), 2,2′-metylenbis[6-(α-metylbenzyl)-4-nonylphenol], 2,2′-metylenbis[6-(α,α-dimetylbenzyl)-4-nonylphenol], 4,4′-metylenbis(2,6-di-tert-butylphenol), 4,4′-metylenbis(6-tert-butyl-2-metylphenol), 1,1-bis(5-tert-butyl-4-hydroxy-2-metylphenyl)butan, 2,6-bis(3-test-butyl-5-metyl-2-hydroxybenzyl)-4-metylphenol, 1,1,3-tris(5-tert-butyl-4-hydroxy-2-metylphenyl)butan, 1,1-bis(5-tert-butyl-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-3-n-dodexylmercaptobutan, etylen glycol bis[3,3-bis(3′-tert-butyl-4′-hydroxyphenyl)butyrat], bis(3-tert-butyl-4-hydroxy-5-metyl-phenyl)dixyclopentadien, bis[2-(3′-tert-butyl-2′-hydroxy-5′-metylbenzyl)-6-tert-butyl-4-metylphenyl]terephtalat, 1,1-bis-(3,5-dimetyl-2-hydroxyphenyl)butan, 2,2-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propan, 2,2-bis(5-tert-butyl-4-hydroxy-2-metylphenyl)-4-n-dodexylmercaptobutan, 1,5,5-tetra-(5-tert-butyl-4-hydroxy-2-metylphenyl)pentan, các hợp chất O-, N- và S-benzyl, bao gồm nhưng không giới hạn ở, 3,5,3′,5′-tetra-tert-butyl.-4,4′-dihydroxydibenzyl ete, octadexyl-4-hydroxy-3,5-

dimetylbenzylmercaptoaxetat, tridexyl-4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylmercaptoaxetat, tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)amin, bis(4-tert-butyl-3-hydroxy-2,6-dimetylbenzyl)dithioterephtalat, bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)sulfua, isooctyl-3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylmercaptoaxetat, các malonat được hydroxybenzyl hóa, gồm nhưng không giới hạn ở, dioctadexyl-2,2-bis(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzyl)malonat, di-octadexyl-2-(3-tert-butyl-4-hydroxy-5-metylbenzyl)malonat, didodexylmercaptoetyl-2,2-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)malonat, bis[4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)phenyl]-2,2-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)malonat, các hợp chất hydroxybenzyl thơm, bao gồm nhưng không giới hạn ở, 1,3,5-tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)-2,4,6-trimetylbenzen, 1,4-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)-2,3,5,6-tetrametylbenzen, 2,4,6-tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)phenol, các hợp chất triazin, bao gồm nhưng không giới hạn ở, 2,4-bis(octylmercapto)-6-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyanilino)-1,3,5-triazin, 2-octylmercapto-4,6-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyanilino)-1,3,5-triazin, 2-octylmercapto-4,6-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenoxy)-1,3,5-triazin, 2,4,6-tris-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenoxy)-1,2,3-triazin, 1,3,5-tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isoxyanurat, 1,3,5-tris(4-tert-butyl-3-hydroxy-2,6-dimetylbenzyl)isoxyanurat, 2,4,6-tris-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyletyl)-1,3,5-triazin, 1,3,5-tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-phenylpropionyl)-hexahydro-1,3,5-triazin, 1,3,5-tris(3,5-dixyclohexyl-4-hydroxybenzyl)iso-xyanurat, các benzylphosphonat, bao gồm nhưng không giới hạn ở, dimetyl-2,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylphosphonat, dietyl-3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylphosphonat, dioctadexyl3,5-di-tent-butyl-4-hydroxybenzylphosphonat, dioctadexyl-5-tert-butyl-4-hydroxy-3-metylbenzylphosphonat, muối canxi của monoetyl este của axit 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylphosphonic, các axylaminophenol, bao

gồm nhưng không giới hạn ở, 4-hydroxylauranilit, 4-hydroxystearanilit, octyl N-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)carbamat, các este của axit β-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionic với các rượu mono- hoặc polyhydric, ví dụ với metanol, etanol n-octanol, i-octanol, octadecanol, 1,6-hexandiol, 1,9-nonandiol, etylen glycol, 1,2-propandiol, neopentyl glycol, thiodietylen glycol, dietylen glycol, trietylen glycol, pentaerythritol, tris(hydroxyetyl)isoxyanurat, N,N′-bis(hydroxyetyl)oxamit, 3-thiaundecanol, 3-thiapentadecanol, trimetylhexandiol, trimetylolpropan, 4-hydroxymetyl-1-phospha-2,6,7-trioxabixyclo[2,2,2]octan, các este của axit β-(5-tert-butyl-4-hydroxy-3-metylphenyl)propionic với các rượu mono- hoặc polyhydric, ví dụ với metanol, etanol, n-octanol, i-octanol, octadecanol, 1,6-hexandiol, 1,9-nonandiol, etylen glycol, 1,2-propandiol, neopentyl glycol, thiodietylen glycol, dietylen glycol, trietylen glycol, pentaerythritol, tris(hydroxyetyl)isoxyanurat, N,N′-bis-(hydroxyetyl)oxamit, 3-thiaundecanol, 3-thiapentadecanol, trimetylhexandiol, trimetylolpropan, 4-hydroxymetyl-1-phospha-2,6,7-trioxabixyclo[2,2,2] octan; 3,9-bis[2-{3-(3-tert-butyl-4-hydroxy-5-metylphenyl)propionyloxy}-1,1-dimetyletyl]-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5,5]-undecan, các este của axit 6-(3,5-dixyclohexyl-4-hydroxyphenyl)propionic với các rượu mono- hoặc polyhydric, ví dụ với metanol, etanol, octanol, octadecanol, 1,6-hexandiol, 1,9-nonandiol, etylen glycol, 1,2-propandiol, neopentyl glycol, thiodietylen glycol, dietylen glycol, trietylen glycol, pentaerythritol, tris(hydroxyetyl)isoxyanurat, N,N′-bis(hydroxyetyl)oxamit, 3-thiaundecanol, 3-thiapentadecanol, trimetylhexandiol, trimetylolpropan, 4-hydroxymetyl-1-phospha-2,6,7-trioxabixyclo[2,2,2]octan, các este của axit 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl axetic với các rượu mono- hoặc polyhydric, ví dụ với metanol, etanol, octanol, octadecanol, 1,6-hexandiol, 1,9-nonandiol, etylen glycol, 1,2-propandiol, neopentyl glycal, thiodietylen glycol, dietylen glycol, trietylen glycol,

pentaerythritol, tris(hydroxyetyl)isoxyanurat, N,N′-bis(hydroxyetyl)oxamit, 3-thiaundecanol, 3-thiapentadecanol, trimetylhexandiol, trimetylolpropan, 4-hydroxymetyl-1-phospha-2,6,7-trioxabixyclo[2,2,2]octan, các amit của axit 6-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionic ví dụ N,N′-bis(3,5-di-tert-butylA-hydroxyphenylpropionyl)hexametylendiamit, N,N′-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylpropionyl)trimetylendiamit, N,N′-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylpropionyl)hydrazit, N,N′-bis[2-(3-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]propionyloxy)etyl]oxamit (Naugard®XL-1, được cung cấp bởi Uniroyal), axit ascorbic (vitamin C), các chất chống oxy hóa aminic, bac gồm nhưng không giới hạn ở, N,N′-di-isopropyl-p-phenylendiamin, N,N′-di-sec-butyl-p-phenylendiamin, N,N′-bis(1,4-dimetylpentyl)-p-phenylendiamin, N,N′-bis(1-etyl-3-metylpentyl)-p-phenylendiamin, N,N′-bis(1-metylheptyl)-p-phenylendiamin, N,N′-dixyclohexyl-p-phenylendiamin, N,N′-diphenyl-p-phenylendiamin, N,N′-bis(2-naphtyl)-p-phenylendiamin, N-isopropyl-N′-phenyl-p-phenylendiamin, N-(1,3-dimetylbutyl)-N′-phenyl-p-phenylendiamin, N-(1-metylheptyl)-N′-phenyl-p-phenylendiamin, N-xyclohexyl-N′-phenyl-p-phenylenediamin, 4-(p-toluensulfamoyl)diphenylamin, N,N′-dimetyl-N,N′-di-sec-butyl-p-phenylendiamin, diphenylamin, N-alyldiphenylamin, 4-isopropoxydiphenylamin, N-phenyl-1-naphtylamin, N-(4-tert-octylphenyl)-1-naphtylamin, N-phenyl-2-naphtylamin, diphenylamin được octyl hóa, bao gồm nhưng không giới hạn ở, p,p′-di-tert-octyldiphenylamin, 4-n-butylaminophenol, 4-butyrylaminophenol, 4-nonanoylaminophenol, 4-dodecanoylaminophenol, 4-octadecanoylaminophenol, bis(4-metoxyphenyl)amin 2,6-di-tert-butyl-4-dimetylaminometylphenol, 2,4′-diaminodiphenylmetan, 4,4′-diaminodiphenylmetan, N,N,N′,N′-tetrametyl-4,4′-diaminodiphenylmetan, 1,2-bis[(2-metylphenyl)amino]etan,

1,2-bis(phenylamino)propan, (o-tolyl)biguanit, bis[4-(1′,3′-dimetylbutyl)phenyl]amin, N-phenyl-1-naphtylamin được tert-octyl hóa, hỗn hợp của các tert-butyl/tert-octyldiphenylamin được alkyl hóa một và hai lần, hỗn hợp của các nonyldiphenylamin được alkyl hóa một và hai lần, hỗn hợp của các dodexyldiphenylamin được alkyl hóa một và hai lần, hỗn hợp của các isopropyl/isohexyldiphenylamin được alkyl hóa một và hai lần, hỗn hợp của các tert-butyldiphenylamin được alkyl hóa một và hai lần, 2,3-dihydro-3,3-dimetyl-4H-1,4-benzothiazin, phenothiazin, hỗn hợp của các tert-butyl/tert-octylphenothiazin được alkyl hóa một và hai lần, hỗn hợp của các tert-octyl-phenothiazin được alkyl hóa một và hai lần, N-alylphenothiazin, N,N,N′,N′-tetraphenyl-1,4-diaminobut-2-en, và các tổ hợp của các chất nêu trên.

Các chất làm trơn/Các chất giải phóng

Các chất làm trơn/các chất giải phóng thích hợp cho dạng liều có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các axit béo và các muối của chúng, các rượu béo, các este béo, các amin béo, các amin axetat béo và các amit béo. Các chất làm trơn thích hợp khác có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, glyxeryl behenat (Compritol™ 888), các stearat kim loại (ví dụ, magie, canxi và natri stearat), axit stearic, các dầu thực vật đã hydro hóa (ví dụ, Sterotex™), hoạt thạch, các sáp như sáp ong và sáp carnauba, silic oxit, silic oxit khói, silic oxit keo, canxi stearat, các rượu béo mạch dài, axit boric, natri benzoat và natri axetat, natri clorua, DL-Leuxin, các polyetylen glycol (ví dụ, Carbowax™ 4000 và Carbowax™ 6000), natri oleat, natri benzoat, natri axetat, natri lauryl sulfat, natri stearyl fumarat (Pruv™), magie lauryl sulfat, axit stearic, rượu stearylic, dầu khoáng, parafin, xenluloza vi tinh thể, glyxerin, propylen glycol và các tổ hợp của chúng.

Các chất kéo dài / Các chất chống tạo khối / Các chất chống bám dính

Các chất kéo dài/các chất chống tạo khối/các chất chống bám dính thích hợp cho dạng liều có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các tinh bột, các tinh bột cải biến, polyvinylpyrolidon liên kết ngang, xenluloza liên kết ngang, xenluloza vi tinh thể, silic oxit, các oxit kim loại, canxi cacbonat, hoạt thạch và mica.

Các chất pha loãng

Các chất pha loãng thích hợp hữu ích trong các dạng liều theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lactoza USP, lactoza USP (khan), lactoza USP (được sấy phun), tinh bột USP, tinh bột nén được trực tiếp, manitol USP, sorbitol, dextroza monohydrat, xenluloza vi tinh thể NF, điaxit canxi phosphat dihydrat NF, các chất pha loãng dựa trên sucroza, đường sản xuất bánh kẹo, monobazơ canxi sulfat monohydrat, canxi sulfat dihydrat NF, hạt canxi lactat trihydrat NF, các dextrat NF (ví dụ, Emdex™), dextroza (ví dụ, Cerelose™), inositol, các chất rắn từ ngũ cốc được thủy phân như Maltrons™ và Mor-Rex™, amyloza, bột xenluloza (ví dụ, Elcema™), canxi cacbonat, glyxin, bentonit, polyvinylpyrolidon, và các chất tương tự.

Các dầu / Các chất béo

Các dầu và các chất béo để làm ví dụ mà có thể có mặt trong dạng liều có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu hạnh nhân, dầu argan, dầu bơ, dầu hạt cải dầu, dầu điều, dầu thầu dầu, bơ ca cao, dầu dừa, dầu colza, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt nho, dầu hạt phỉ, dầu hạt gai, lexitin được hydro hóa, lexitin, dầu hạt lanh, dầu mắc ca, bơ xoài, dầu Manila, dầu hạt mongongo, dầu ô liu, dầu hạt cọ, dầu cọ, dầu lạc, dầu hồ đào pêcan, dầu tía tô, dầu hạt thông, dầu hồ trăn, dầu hạt anh túc, dầu hạt bí ngô, dầu cám gạo, dầu rum, dầu vừng, bơ hạt mỡ, dầu đậu nành, dầu hoa hướng dương, dầu óc chó, và dầu hạt dưa hấu. Dầu và các chất béo khác mà có thể nằm trong nguyên liệu nhồi vào vỏ PVA có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu cá (omega-3), dầu nhuyễn thể, các chất béo động vật

hoặc thực vật, ví dụ, ở dạng được hydro hóa của chúng, các mono-, di-, và tri-glyxerit có các axit béo C12-, C14-, C16-, C18-, C20- và C22-.

Các chất cải biến độ pH

Các chất cải biến độ pH để làm ví dụ mà có thể có mặt trong dạng liều có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit clohydric, kali hydroxit, natri hydroxit, amoni hydroxit, axit sulfuric, axit phosphoric, và axit nitric.

Các tá dược khác

Các tá dược khác để làm ví dụ mà có thể có mặt trong dạng liều có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, gelatin, các protein thực vật như protein hoa hướng dương, các protein đậu nành, các protein hạt bông, các protein hạt lạc, các protein hạt nho, protein nước sữa, thể phân tách protein nước sữa, các protein máu, các protein trứng, các protein được acrylat hóa, các polysacarit tan trong nước như các alginat, các caragenan, gôm guar, aga-aga, gôm xanthan, gôm gellan, gôm arabic và các gôm liên quan (gôm ghatti, gôm karaya, gôm tragancanth), pectin, các dẫn xuất tan trong nước của xenluloza: các alkylxenluloza, các hydroxyalkylxenluloza và các hydroxyalkylalkylxenluloza, như metylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxyetylmetylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxybutylmetylxenluloza, các este xenluloza và các este hydroxyalkylxenluloza như xenluloza axetat phtalat (CAP), hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC); các carboxyalkylxenluloza, các carboxyalkylalkylxenluloza, các este carboxyalkylxenluloza như carboxymetylxenluloza và các muối của kim loại kiềm; các polyme tổng hợp tan trong nước như các axit polyacrylic, các polyacrylamit, và các este của axit polyacrylic, các axit polymetacrylic, các polymetacrylamit, và các este của axit polymetacrylic, các polyvinylaxetat, các rượu polyvinylic, các polyvinylaxetatphtalat (PVAP), polyvinylpyrolidon (PVP), copolyme

PVY/vinyl axetat, và các axit polycrotonic; cũng thích hợp là gelatin được phtalat hóa, gelatin suxinat, gelatin liên kết ngang, senlac, các dẫn xuất hóa học tan trong nước của tinh bột, các acrylat được cải biến bằng cation và các metacrylat có, ví dụ, nhóm amino bậc ba hoặc bậc bốn, như nhóm dietylaminoetyl, mà có thể được tạo bậc bốn nếu muốn; và các polyme tương tự khác; các chất độn vô cơ, như các oxit của magie nhôm, silic, titan, v.v.

Các tá dược dược dụng khác mà có thể được sử dụng trong dạng liều có thể bao gồm, mà không có các giới hạn, nguyên liệu kỵ nước, bao gồm nhưng không giới hạn ở, các hydrocacbon tiêu hóa được, mạch dài (C_8-C_{50}, đặc biệt là C_{12}-C_{40}), được thế hoặc không được thế, như các sáp tự nhiên hoặc tổng hợp (như sáp ong, sáp glyco, sáp thầu dầu và sáp carnauba), các rượu béo (như rượu laurylic, myristylic, stearylic, xetylic hoặc tốt hơn là rượu xetostearylic), các axit béo, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mono-diglyxerit của các axit béo mạch trung bình (như caprylic, capric, caproic, lauric, oleic, linoleic), các triglyxerit mạch trung bình, các este của axit béo, các glyxerit của axit béo (các mono-, di, và tri-glyxerit), các chất béo được hydro hóa, các hydrocacbon, các sáp bình thường, axit stearic, rượu stearylic và các nguyên liệu kỵ nước và ưa nước có khung hydrocacbon.

Các tá dược dược dụng khác có thể còn bao gồm các rượu polyvinylic, polyvinyl pyrolidon, các polyalkylen oxit, axit polyacrylic, xenluloza, các xenluloza ete, các xenluloza este, các xenluloza amit, các polyvinyl axetat, các axit polycarboxylic và các muối, axit axetic, axit caprylic, axit oleic, các polyaminoaxit hoặc các peptit, các polyamit, polyacrylamit, các copolyme của axit maleic/acrylic, các polysacarit gồm tinh bột và gelatin, các gôm tự nhiên như xanthan, và các caragenan. Ví dụ, các polyme này có thể được chọn từ các polyacrylat và các copolyme acrylat tan trong nước, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, dextrin, etylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, maltodextrin, các polymetacrylat, và các tổ hợp của chúng,

hoặc được chọn từ các rượu polyvinylic, các copolyme của rượu polyvinylic và hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), axit metacrylic/metyl metacrylat, các copolyme của axit metacrylic/etyl acrylat, các copolyme của axit metacrylic/metyl acrylat/metyl metacrylat, senlac, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, hydroxyl propyl metyl xenluloza axetat suxinat, hydroxypropyl metyl xenluloza trimelitat, các xenluloza axetat phtalat, các polyvinyl axetat phtalat, dầu thầu dầu PEG-35, các caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit, glyxeryl distearat, và các tổ hợp của chúng.

Các chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB lớn hơn 10

Các chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB cao thích hợp có thể bao gồm, mà không có các giới hạn, polysorbat 80-polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 40, dầu thầu dầu polyoxyl 35, các caprylocaproyl macrogol glyxerit, và các tổ hợp của chúng.

Tốc độ giải phóng

Các dạng liều được bộc lộ ở đây có thể thể hiện profin giải phóng tức thì.

Theo các phương án nhất định, các dạng liều được bộc lộ ở đây giải phóng ít nhất là khoảng 80%, ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc ít nhất là khoảng 98% chất có hoạt tính trong vòng 15 phút như được đo bằng phép thử độ hòa tan in-vitro trong thiết bị USP 1 (giỏ lưới số 40), trong thiết bị USP 2 (cánh khuấy), hoặc trong thiết bị USP 3 (hình trụ tịnh tiến đảo chiều) trong môi trường nước (ở độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 8) ở khoảng 37°C.

Theo các phương án nhất định, các dạng liều được bộc lộ ở đây giải phóng ít nhất là khoảng 80%, ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc ít nhất là khoảng 98% chất có hoạt tính trong vòng 30 phút như được đo bằng phép thử độ hòa tan in-vitro trong thiết bị USP 1 (giỏ lưới số 40), trong thiết bị USP 2 (cánh khuấy),

hoặc trong thiết bị USP 3 (hình trụ tịnh tiến đảo chiều) trong môi trường nước (ở độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 8) ở 37°C.

Theo các phương án nhất định, các dạng liều được bộc lộ ở đây giải phóng ít nhất là khoảng 80%, ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc ít nhất là khoảng 98% chất có hoạt tính trong vòng 45 phút như được đo bằng phép thử độ hòa tan in-vitro trong thiết bị USP 1 (giỏ lưới số 40), trong thiết bị USP 2 (cánh khuấy), hoặc trong thiết bị USP 3 (hình trụ tịnh tiến đảo chiều) trong môi trường nước (ở độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 8) ở 37°C.

Theo các phương án nhất định, các dạng liều được bộc lộ ở đây giải phóng ít nhất là khoảng 80%, ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc ít nhất là khoảng 98% chất có hoạt tính trong vòng 60 phút như được đo bằng phép thử độ hòa tan in-vitro trong thiết bị USP 1 (giỏ lưới số 40), trong thiết bị USP 2 (cánh khuấy), hoặc trong thiết bị USP 3 (hình trụ tịnh tiến đảo chiều) trong môi trường nước (ở độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 8) ở nhiệt độ phòng.

Các dạng liều được bộc lộ ở đây có thể thể hiện profin giải phóng kéo dài.

Theo các phương án nhất định, dạng liều được bộc lộ ở đây có thể giải phóng khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng chất có hoạt tính ở 1 giờ, khoảng 25% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng chất có hoạt tính ở 2 giờ, khoảng 40% trọng lượng đến khoảng 80% trọng lượng chất có hoạt tính ở 4 giờ, khoảng 65% trọng lượng đến khoảng 95% trọng lượng chất có hoạt tính ở 8 giờ, từ khoảng 80% trọng lượng đến khoảng 100% trọng lượng ở 12 giờ, và lớn hơn 90% trọng lượng chất có hoạt tính ở 24 giờ, trong mỗi trường hợp, như được đo bằng phép thử độ hòa tan in-vitro trong thiết bị USP 1 (giỏ) ở 100 vòng/phút, trong thiết bị USP 2 (cánh khuấy) ở 50 vòng/phút, 75 vòng/phút, hoặc 100

vòng/phút, hoặc trong thiết bị USP 3 (hình trụ tịnh tiến đảo chiều) trong môi trường nước (ở độ pH = 1-8) ở 37°C.

Theo các phương án nhất định, dạng liều được bộc lộ ở đây có thể giải phóng khoảng 15% trọng lượng đến khoảng 25% trọng lượng chất có hoạt tính ở 1 giờ, khoảng 30% trọng lượng đến khoảng 40% trọng lượng chất có hoạt tính ở 2 giờ, khoảng 55% trọng lượng đến khoảng 75% trọng lượng chất có hoạt tính ở 4 giờ, khoảng 75% trọng lượng đến khoảng 85% trọng lượng chất có hoạt tính ở 8 giờ, từ khoảng 90% trọng lượng đến khoảng 100% trọng lượng ở 12 giờ, và lớn hơn 95% trọng lượng chất có hoạt tính ở 24 giờ, trong mỗi trường hợp, như được đo bằng phép thử độ hòa tan in-vitro trong thiết bị USP 1 (giỏ) ở 100 vòng/phút, trong thiết bị USP 2 (cánh khuấy) ở 50 vòng/phút, 75 vòng/phút, hoặc 100 vòng/phút, hoặc trong thiết bị USP 3 (hình trụ tịnh tiến đảo chiều) trong môi trường nước (ở độ pH = 1-8) ở 37°C.

Theo các phương án nhất định, profin giải phóng của thành phần có dược tính từ dạng liều sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc tương đương với profin giải phóng của nó trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc. Theo một số phương án, profin giải phóng của thành phần có dược tính ra khỏi dạng liều sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có hệ số tương tự (f2) không nhỏ hơn khoảng 50 (ví dụ, từ khoảng 50, khoảng 55, khoảng 60, khoảng 65, khoảng 70, hoặc khoảng 75 đến khoảng 80, khoảng 85, khoảng 90, khoảng 95, hoặc khoảng 100), so với profin giải phóng của thành phần có dược tính ra khỏi dạng liều trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc. Thuật ngữ "tương đương" hoặc "hệ số tương tự (f2)" có thể được sử dụng thay thế cho nhau ở đây và có nghĩa là profin giải phóng của thành phần có dược tính sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc được coi là tương tự hoặc tương đương

sinh học nếu giá trị f2 không nhỏ hơn khoảng 50, so với profin giải phóng của thành phần có dược tính trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc.

Hệ số tương tự (f2) có thể được sử dụng khi so sánh profin hòa tan của sản phẩm thử và sản phẩm tham chiếu. Hệ số tương tự (f2) có thể được tính toán dựa trên phương trình sau đây:

$$f_2 = 50 \cdot \log\left\{\left[1 + \left(\frac{1}{n}\right)\sum_{t=1}^{n}(R_t - T_t)^2\right]^{-0,5} \cdot 100\right\}$$

trong đó n là số thời điểm, R_t là giá trị độ tan của lô tham chiếu ở thời điểm t, và T_t là giá trị độ tan của lô thử ở thời điểm t, như được thể hiện trong tài liệu "Hướng dẫn của Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ áp dụng trong Công nghiệp" (FDA Guidance to Industry) được xuất bản vào tháng 12 năm 2017 liên quan đến các nghiên cứu về tương đương sinh học cho các dạng liều rắn dùng qua đường miệng (https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/waiver-vivo-bioavailability-and-bioequivalence-studies-immediate-release-solid-oral-dosage-form, mục III, phần C, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn).

Nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc theo các phương án ở đây có thể được thực hiện trong khoảng 2 ngày, khoảng 5 ngày, khoảng 7 ngày, khoảng 14 ngày, khoảng 21 ngày, khoảng 28 ngày, khoảng 56 ngày, khoảng 84 ngày, khoảng 112 ngày, khoảng 140 ngày, khoảng 168 ngày, khoảng 365 ngày, khoảng 1 tháng, khoảng 2 tháng, khoảng 3 tháng, khoảng 6 tháng, khoảng 12 tháng, từ khoảng 2 ngày đến khoảng 12 tháng, từ khoảng 7 ngày đến khoảng 12 tháng, từ khoảng 1 tháng đến khoảng 12 tháng, từ khoảng 1 tháng đến khoảng 6 tháng, hoặc từ khoảng 1 tháng đến khoảng 3 tháng. Theo một phương án, nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có thể được thực hiện trong ít nhất là khoảng một tháng. Theo một phương án, nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc

có thể được thực hiện trong ít nhất là khoảng hai tháng. Theo một phương án, nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có thể được thực hiện trong ít nhất là khoảng ba tháng.

Nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc theo các phương án ở đây có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 25°C đến khoảng 40°C và ở độ ẩm nằm trong khoảng từ khoảng 60% đến khoảng 75%. Theo các phương án nhất định, nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối khoảng 75%.

Theo một phương án, hệ số tương tự (f2) giữa profin giải phóng của API ra khỏi dạng liều theo một phương án sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong khoảng một tháng và profin giải phóng của nó trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 70, từ khoảng 55 đến khoảng 65, hoặc từ khoảng 58 đến khoảng 62.

Theo một phương án, hệ số tương tự (f2) giữa profin giải phóng của API ra khỏi dạng liều theo một phương án sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong khoảng hai tháng và profin giải phóng của nó trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 70, từ khoảng 53 đến khoảng 68, hoặc từ khoảng 55 đến khoảng 66.

Theo một phương án, hệ số tương tự (f2) giữa profin giải phóng của API ra khỏi dạng liều theo một phương án sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong khoảng ba tháng và profin giải phóng của nó trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 95, từ khoảng 51 đến khoảng 60, từ khoảng 52 đến khoảng 55, từ khoảng 85 đến khoảng 95, hoặc từ khoảng 88 đến khoảng 92.

Profin giải phóng/hòa tan của thành phần có dược tính (Active Pharmaceutical Ingredent - API) ra khỏi dạng liều có thể được xác định theo Hướng dẫn của FDA được đưa ra tháng 12 năm 2017 (https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/waiver-vivo-bioavailability-and-bioequivalence-studies-immediate-release-solid-oral-dosage-tao ra), được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Cụ thể, profin giải phóng/hòa tan của API có thể được đo bằng phép thử độ hòa tan in-vitro trong thiết bị USP 1 (giỏ) ở 100 vòng/phút, trong thiết bị USP 2 (cánh khuấy) ở 50 vòng/phút, 75 vòng/phút, hoặc 100 vòng/phút, hoặc trong thiết bị USP 3 (hình trụ tịnh tiến đảo chiều) trong môi trường nước (ở độ pH = 1-8) ở 37°C sử dụng 500 ml (hoặc 900 ml với việc căn chỉnh thích hợp) môi trường hòa tan sau đây: (1) HCl 0,1N hoặc dịch dạ dày mô phỏng (Simulated Gastric Fluid - SGF) USP không có các enzym, (2) đệm có pH = 4,5, (3) đệm có pH = 6,8 hoặc dịch ruột mô phỏng USP không có các enzym.

Cần hiểu rằng các dạng liều được bộc lộ ở đây thể hiện profin giải phóng tương đương (với profin giải phóng trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc) sau khi nghiên cứu độ ổn định được thực hiện ở ít nhất là một giá trị nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 25°C đến khoảng 40°C (ví dụ, ở khoảng 40°C) và ở ít nhất là một giá trị độ ẩm nằm trong khoảng từ khoảng 60% đến khoảng 75% (ví dụ, ở độ ẩm khoảng 75%) và sau ít nhất là một thời điểm từ các thời điểm T=1 tháng, T=2 tháng, và T=3 tháng. Dạng liều có thể, nhưng không nhất thiết phải, thể hiện profin giải phóng tương đương (với profin giải phóng trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc) sau khi nghiên cứu độ ổn định được thực hiện ở mọi giá trị nhiệt độ, độ ẩm, và thời điểm đơn lẻ nằm trong khoảng đã trích dẫn. Do đó, dạng liều mà duy trì được profin giải phóng sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc ở, ví dụ, 30°C, ở độ ẩm 70%, và ở T=1 tháng mà tương đương với profin giải phóng của nó trước khi nghiên cứu độ ổn định, sẽ đáp ứng dấu

hiệu đã trích dẫn ngay cả khi cùng dạng liều này không duy trì được profin giải phóng tương đương sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc ở, ví dụ, 35°C, ở độ ẩm là 75%, và ở T=3 tháng. Tương tự, dạng liều thể hiện hệ số tương tự (f2) lớn hơn 50 sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc ở, ví dụ, 40°C, ở độ ẩm là 75%, và ở T=1 tháng, sẽ đáp ứng dấu hiệu đã trích dẫn ngay cả khi cùng dạng liều này không thể hiện hệ số tương tự (f2) lớn hơn 50 sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc ở, ví dụ, 40°C, ở độ ẩm 75%, và ở T=2 tháng.

Các phương pháp bào chế, làm ổn định và điều trị

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định profin giải phóng của dạng liều. Phương pháp này có thể bao gồm bước đưa chất hoạt động bề mặt và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn vào dạng liều bao gồm thành phần có dược tính và đóng rắn dạng liều này. Chất hoạt động bề mặt có thể có giá trị HLB nhỏ hơn 10. Profin giải phóng của thành phần có dược tính ra khỏi dạng liều được làm ổn định theo phương pháp này sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có thể tương đương với profin giải phóng của nó trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc.

Bước đưa chất hoạt động bề mặt có ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn có thể bao gồm việc tạo ra hỗn hợp đồng nhất. Hỗn hợp đồng nhất này có thể tạo ra chất nền.

Bước đóng rắn dạng liều có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 10°C đến khoảng 100°C, từ khoảng 20°C đến khoảng 80°C, hoặc từ khoảng 30°C đến khoảng 60°C. Khoảng thời gian đóng rắn có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 giờ đến khoảng 14 ngày, từ khoảng 2 giờ đến khoảng 10 ngày, hoặc từ khoảng 3 giờ đến khoảng 7 ngày. Theo một phương án, bước đóng rắn dạng liều có thể được thực hiện ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 7 ngày.

Theo một số phương án, phương pháp làm ổn định profin giải phóng của thành phần có dược tính ra khỏi dạng liều có thể còn bao gồm bước hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần có dược tính trong hỗn hợp đồng nhất hoặc trong chất nền.

Theo các phương án nhất định, phương pháp làm ổn định profin giải phóng của thành phần có dược tính ra khỏi dạng liều có thể còn bao gồm bước định liều thành phần có dược tính đã hòa tan hoặc đã tạo huyền phù trong hỗn hợp đồng nhất hoặc trong chất nền vào các khoang được tạo hình trước bằng cách sử dụng thiết bị có khuôn quay. Các khoang được định liều của vỉ bấm sau đó có thể được làm nguội và bịt kín. Phương pháp này có thể loại bỏ được nhu cầu đối với các chất độn, theo đó tối đa hóa được lượng nguyên liệu tăng cường độ tan và/hoặc độ sinh khả dụng được sử dụng.

Theo các phương án khác, phương pháp làm ổn định profin giải phóng của thành phần có dược tính ra khỏi dạng liều có thể còn bao gồm bước nạp thành phần có dược tính đã hòa tan hoặc đã tạo huyền phù trong hỗn hợp đồng nhất hoặc bên trong chất nền vào trong nang vỏ mềm hoặc vào trong nang vỏ cứng (ví dụ, viên nang gelatin mềm hoặc viên nang dựa trên tinh bột hoặc caragenan).

Theo các phương án khác nữa, phương pháp làm ổn định profin giải phóng của thành phần có dược tính ra khỏi dạng liều có thể còn bao gồm bước hóa rắn thành phần có dược tính đã hòa tan hoặc đã tạo huyền phù trong hỗn hợp đồng nhất hoặc trong chất nền và nén thành phần có dược tính đã hóa rắn trong hỗn hợp đồng nhất hoặc trong chất nền thành viên nén. Bước hóa rắn thành phần có dược tính đã hòa tan hoặc đã tạo huyền phù trong hỗn hợp đồng nhất hoặc trong chất nền có thể bao gồm việc làm khô trong hầm sấy khô, làm khô lạnh, hoặc làm lạnh thành phần có dược tính đã hòa tan hoặc đã tạo huyền phù trong hỗn hợp đồng nhất hoặc trong chất nền.

Theo các phương án khác, phương pháp làm ổn định profin giải phóng của thành phần có dược tính ra khỏi dạng liều có thể còn bao gồm bước ép đùn thành phần có dược tính đã hòa tan hoặc đã tạo huyền phù trong hỗn hợp đồng nhất hoặc trong chất nền.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dạng liều. Một phương pháp ví dụ có thể bao gồm bước trộn thành phần có dược tính với chất hoạt động bề mặt và với ít nhất một lipit rắn hoặc bán rắn để tạo ra hỗn hợp. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước gia nhiệt hỗn hợp để làm nóng chảy ít nhất một lipit rắn hoặc bán rắn để tạo ra hỗn hợp đã nóng chảy. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước tạo hình hỗn hợp đã nóng chảy thành dạng liều và đóng rắn dạng liều này.

Theo một phương án, bước tạo hình hỗn hợp đã nóng chảy thành dạng liều có thể bao gồm việc định liều hỗn hợp đã nóng chảy vào trong các khoang của vỉ bấm được tạo hình trước. Theo một phương án, bước tạo hình hỗn hợp đã nóng chảy thành dạng liều có thể bao gồm việc bao nang hỗn hợp đã nóng chảy trong nang vỏ cứng hoặc nang vỏ mềm.

Phương pháp ví dụ khác có thể bao gồm bước trộn thành phần có dược tính với chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10 và với ít nhất một lipit rắn hoặc bán rắn trong máy ép đùn. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước ép đùn thành phần có dược tính, chất hoạt động bề mặt, và ít nhất một lipit rắn hoặc bán rắn để tạo ra dạng liều. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước đóng rắn dạng liều.

Phương pháp ví dụ khác nữa có thể bao gồm bước làm tan/hòa tan thành phần có dược tính, chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10, và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn trong dung môi. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước sấy phun hoặc kết đông phun thành phần có dược tính đã làm tan/đã hòa tan, chất hoạt động bề mặt, và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn để tạo ra bột. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước đóng rắn bột.

Profin giải phóng của thành phần có dược tính ra khỏi dạng liều được bào chế theo các phương pháp nêu trên sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có thể tương đương với profin giải phóng của nó trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc.

Bước đóng rắn dạng liều trong các phương pháp bào chế khác nhau được mô tả ở đây có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 10°C đến khoảng 100°C, từ khoảng 20°C đến khoảng 80°C, hoặc từ khoảng 30°C đến khoảng 60°C. Khoảng thời gian đóng rắn có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 giờ đến khoảng 14 ngày, từ khoảng 2 giờ đến khoảng 10ngày, hoặc từ khoảng 3 giờ đến khoảng 7 ngày. Theo một phương án, bước đóng rắn dạng liều có thể được thực hiện ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 7 ngày.

Thành phần bất kỳ trong số các thành phần có dược tính, các chất hoạt động bề mặt, các chất rắn hoặc các chất lỏng bán rắn, các dung môi, và các chất độn và/hoặc các tá dược khác được bộc lộ ở đây có thể được đưa vào dạng liều ở các bước khác nhau trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được bộc lộ ở đây (ví dụ, các thành phần bổ sung khác nhau có thể được trộn, hòa tan, tạo huyền phù, gia nhiệt, làm nguội, đóng rắn, ép đùn, hóa rắn, làm khô, v.v. với lipit rắn hoặc bán rắn, chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10, và thành phần có dược tính).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu về mặt điều trị của dạng liều bất kỳ trong số các dạng liều được bộc lộ ở đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được nêu ra nhằm hỗ trợ việc hiểu sáng chế và không nên hiểu là để giới hạn cụ thể đối với sáng chế được mô tả và yêu cầu bảo hộ ở đây. Các cải biến như vậy của sáng chế, bao gồm việc thay thế tất cả các giải pháp tương đương hiện đã biết hoặc

được phát triển sau này, sẽ nằm trong dự định của người có kiến thức về lĩnh vực kỹ thuật này, và các thay đổi trong việc phối chế hoặc các thay đổi nhỏ trong thiết kế thử nghiệm, được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế được kết hợp ở đây.

Ví dụ 1

Profin giải phóng/hòa tan của ba chế phẩm (được tóm tắt trong Bảng 1 dưới đây) được thể hiện trên các hình vẽ Fig.1A, Fig.1B, Fig.2A, Fig.2B, Fig.3A, và Fig.3B. Các hình vẽ Fig.1A, Fig.2A, và Fig.3A thể hiện profin giải phóng/hòa tan của các chế phẩm không được đóng rắn. Các hình vẽ Fig.1B, Fig.2B, và Fig.3B thể hiện profin giải phóng/hòa tan của các chế phẩm được đóng rắn. Các chế phẩm trên các hình vẽ Fig.1B, Fig.2B, và Fig.3B được đóng rắn ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 7 ngày. Profin hòa tan của mỗi chế phẩm (được đóng rắn và không được đóng rắn) được thử ở bốn thời điểm trong nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc: 1) ngay sau khi bào chế (T=0), 2) sau một tháng bảo quản (T=1 tháng), 3) sau hai tháng bảo quản (T=2 tháng), và 4) sau ba tháng bảo quản (T=3 tháng). Các điều kiện bảo quản của nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc là 40°C và độ ẩm tương đối 75%. Tất cả các mẫu được đánh giá với ba lần lặp.

Bảng 1 – Tóm tắt các chế phẩm

	Chức năng	Mẫu 1A (Không được đóng rắn) & Mẫu 1B (được đóng rắn)	Mẫu 2A (Không được đóng rắn) & Mẫu 2B (được đóng rắn)	Mẫu 3A (Không được đóng rắn) & Mẫu 3B (Được đóng rắn)
Các caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit	Chất hoạt động bề mặt/chất làm tan có thể phân tán trong nước không ion	30% trọng lượng	--	20% trọng lượng

Glyxeryl distearat	Chất nền lipit để giải phóng kéo dài	45% trọng lượng	10% trọng lượng	45% trọng lượng
Polyetylen glycol monostearat	Chất hoạt động bề mặt/chất làm tan có thể phân tán trong nước không ion	--	55% trọng lượng	--
Sorbitan monostearat	Chất hoạt động có giá trị HLB thấp	--	10% trọng lượng	10% trọng lượng
Axetaminophen	Thành phần có dược tính	25% trọng lượng	25% trọng lượng	25% trọng lượng

Fig.1A thể hiện profin giải phóng/hòa tan của Mẫu 1A không được đóng rắn trong 12 giờ, được thử ở T=0, T=1 tháng, T=2 tháng, và T=3 tháng. Mỗi mẫu được đánh giá với ba lần lặp. Các trị số trung bình được tóm tắt trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2 - Mẫu 1A Không được đóng rắn

Thời gian (phút)	T= 0	T= 1 tháng	T= 2 tháng	T=3 tháng
	% API được giải phóng	% API được giải phóng	% API được giải phóng	% API được giải phóng
0	0,7177	-0,2775	-3,3362	-0,8461
30	9,7829	9,9446	10,3479	7,9582
60	15,1469	20,2993	21,2360	14,1973
120	23,9885	43,4703	42,3757	24,8543
150	28,0290	52,6619	51,8968	29,9244
180	31,7790	60,2128	60,4240	35,9146
210	35,7342	66,9556	68,2366	40,4056

240	39,9726	75,7525	76,6862	44,9129
270	44,0579	84,7167	84,1851	49,0879
300	48,0196	91,6549	91,0536	53,2342
330	51,7357	96,6436	94,7356	57,2340
360	55,8591	99,3410	100,3505	61,5327
375	57,8752	100,0963	101,3215	63,2950
420	65,7513	102,9264	104,9437	69,3258
450	72,4269	103,8718	106,4658	72,7830
480	82,1416	103,9400	107,3015	76,4571
510	89,7145	104,4924	108,0903	80,8960
540	96,7083	104,4126	108,5188	85,7389
570	101,3579	104,5505	108,8533	98,2156
600	103,4120	104,5820	109,2629	102,4643
660	104,7596	104,3206	109,3843	108,6344
720	105,0351	104,3879	109,2774	111,5776

Fig.1B thể hiện profin giải phóng/hòa tan của Mẫu 1B được đóng rắn trong 12 giờ, được thử ở T=0, T=1 tháng, T=2 tháng, và T=3 tháng. Mỗi mẫu được đánh giá với ba lần lặp. Các trị số trung bình được tóm tắt trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3 - Mẫu 1B được đóng rắn

Thời gian (phút)	T= 0	T= 1 tháng	T= 2 tháng	T=3 tháng
	% API được giải phóng	% API được giải phóng	% API được giải phóng	% API được giải phóng
0	-0,3369	-1,5666	-0,9081	-0,3369

30	9,2047	10,7921	11,1492	9,2047
60	13,8437	18,4264	17,2328	13,8437
120	21,4863	29,9921	26,0494	21,4863
150	25,0108	34,5342	29,6538	25,0108
180	28,4535	38,8397	32,9692	28,4535
210	31,7202	42,6213	36,0571	31,7202
240	34,9273	46,1745	39,5997	34,9273
270	38,1016	49,3989	41,9430	38,1016
300	40,8347	52,4979	44,4505	40,8347
330	43,7217	56,3932	47,3237	43,7217
360	46,5432	60,5540	50,2931	46,5432
375	47,4758	61,6602	50,1127	47,4758
420	51,8884	66,8590	54,7888	51,8884
450	54,3841	69,5606	57,0688	54,3841
480	56,7620	72,7361	59,3102	56,7620
510	59,1285	75,8903	61,4698	59,1285
540	61,2732	78,3388	63,4705	61,2732
570	63,4111	80,0188	65,4147	63,4111
600	65,3453	80,1155	67,3376	65,3453
660	69,0058	86,8234	70,8911	69,0058
720	73,5278	89,7450	74,0413	73,5278

Fig.2A thể hiện profin giải phóng/hòa tan của Mẫu 2A không được đóng rắn trong 24 giờ, được thử ở T=0, T=1 tháng, T=2 tháng, và T=3 tháng. Mỗi mẫu được đánh giá với ba lần lặp. Các trị số trung bình được tóm tắt trong Bảng 4 dưới đây.

Bảng 4 - Mẫu 2A không được đóng rắn

Thời gian (giờ)	T= 0	T= 1 tháng	T= 2 tháng	T=3 tháng
	% API được giải phóng	% API được giải phóng	% API được giải phóng	% API được giải phóng
0	-0,3069	-0,3679	-0,3492	-2,4271
1	18,8591	19,8497	17,1222	20,2608
2	28,8489	31,1439	26,0091	30,5319
3	34,7842	39,6389	32,6482	38,3630
4	40,8885	46,5522	38,0649	44,8454
5	47,0585	52,5228	42,6969	50,4537
6	53,3124	57,8028	46,6773	55,3972
7	59,6165	62,4938	50,1881	59,9694
8	66,3600	66,8798	53,3334	64,1287
9	72,6844	70,7342	56,2548	68,0665
10	76,7313	74,2168	59,0190	71,4978
11	79,9411	77,2682	62,1190	74,9427
12	82,8726	80,2988	65,3004	78,1970
13	84,9382	82,9110	68,5609	81,3610
14	88,6641	86,1824	72,7258	85,0306
15	90,5393	88,3449	75,5070	87,5209
16	92,1850	90,3059	78,0291	89,5447
17	94,1397	91,9317	80,8947	91,5410
18	95,5139	93,4544	83,4395	93,9073

19	96,3510	94,8128	85,4425	95,9321
20	97,2941	96,0568	87,6546	97,3829
21	97,9538	97,1574	89,3137	98,6499
22	98,3182	97,6276	90,8879	99,4952
23	98,8773	98,5599	92,2897	100,6380
24	99,0326	99,5414	93,1273	101,2612

Fig.2B thể hiện profin giải phóng/hòa tan của Mẫu 2B được đóng rắn trong 24 giờ, được thử ở T=0, T=1 tháng, T=2 tháng, và T=3 tháng. Mỗi mẫu được đánh giá với ba lần lặp. Các trị số trung bình được tóm tắt trong Bảng 5 dưới đây.

Bảng 5 - Mẫu 2B được đóng rắn

Thời gian (giờ)	T= 0	T= 1 tháng	T= 2 tháng	T=3 tháng
	% API được giải phóng	% API được giải phóng	% API được giải phóng	% API được giải phóng
0	1,8967	-0,5081	0,3888	-1,4102
1	27,0055	30,5650	31,8496	28,1964
2	37,9868	43,0656	44,4535	40,6087
3	46,5163	50,9476	53,2489	48,8300
4	53,7979	58,8969	60,1505	55,0469
5	60,1262	64,3684	65,8966	60,3081
6	65,8182	68,9087	70,8655	64,5786
7	71,0231	72,9265	74,5800	68,3854
8	75,8241	76,2842	78,1271	71,8019

9	80,2436	79,3073	81,0745	74,8340
10	84,3421	81,9757	83,2683	77,4714
11	87,8966	84,2873	85,7209	79,9011
12	91,0517	86,3350	87,7096	82,0626
13	94,0727	88,1965	90,0054	84,0902
14	97,3603	90,1192	92,3609	86,5283
15	99,3700	91,5466	93,6773	88,0414
16	101,2103	92,8651	95,1133	89,5684
17	102,7997	94,0665	96,5772	90,8437
18	104,0940	95,1637	97,8068	92,1748
19	105,2679	95,9852	99,5992	93,3561
20	106,0900	97,2495	101,0080	94,2816
21	106,9921	98,0713	102,2153	95,2003
22	107,8282	98,8892	103,3792	96,3435
23	108,3921	99,6720	104,6413	97,2337
24	108,7660	100,3064	105,3900	97,6465

Fig.3A thể hiện profin giải phóng/hòa tan của Mẫu 3A không được đóng rắn trong 24 giờ, được thử ở T=0, T=1 tháng, T=2 tháng, và T=3 tháng. Mỗi mẫu được đánh giá với ba lần lặp. Các trị số trung bình được tóm tắt trong Bảng 6 dưới đây.

Bảng 6 - Mẫu 3A Không được đóng rắn

Thời gian (giờ)	T= 0	T= 1 tháng	T= 2 tháng	T=3 tháng
	% API được giải phóng	% API được giải phóng	% API được giải phóng	% API được giải phóng

0	-1,7279	-1,1294	-1,5557	-1,8819
1	9,1639	6,7655	11,1204	8,9651
2	15,5529	11,9097	18,9095	15,7764
3	20,9368	16,1016	25,4474	21,2228
4	25,7843	19,8232	31,3212	25,8728
5	30,1385	23,2196	36,4783	30,1168
6	34,2958	26,2887	41,2382	33,8716
7	38,2777	29,2279	45,6690	37,4609
8	42,0463	32,0056	49,8652	40,8827
9	45,7329	34,6794	53,8367	43,9100
10	49,3468	37,2270	57,5605	46,7757
11	52,8164	39,6440	61,0824	49,4439
12	56,2299	41,9755	64,4759	51,9624
13	59,5503	44,2100	67,8617	54,1958
14	62,8682	46,3467	70,8983	56,5211
15	66,0646	48,4249	73,8361	58,4972
16	69,1592	50,4087	76,6748	60,3713
17	72,1714	52,3199	79,3599	62,5202
18	74,9780	54,1783	82,0014	64,1224
19	77,6212	56,3268	84,4600	65,6152
20	80,1234	59,3911	86,9037	67,0474
21	82,4358	61,5538	89,1148	68,5034
22	84,6193	63,5987	91,3970	70,0018

23	86,6312	65,4621	93,6217	71,3014
24	88,4570	67,2231	95,6351	72,4307

Fig.3B thể hiện profin giải phóng/hòa tan của Mẫu 3B được đóng rắn trong 24 giờ, được thử ở T=0, T=1 tháng, T=2 tháng, và T=3 tháng. Mỗi mẫu được đánh giá với ba lần lặp. Các trị số trung bình được tóm tắt trong Bảng 7 dưới đây.

Bảng 7 - Mẫu 3B được đóng rắn

Thời gian (giờ)	T= 0	T= 1 tháng	T= 2 tháng	T=3 tháng
	% API được giải phóng	% API được giải phóng	% API được giải phóng	% API được giải phóng
0	1,3848	-0,6321	-1,0943	-1,4966
1	7,5809	4,8413	4,1464	4,8258
2	11,9253	8,8234	7,9355	9,6205
3	15,4872	11,8975	11,0884	13,5661
4	18,6128	15,2779	13,8193	17,0945
5	21,4518	17,8362	16,3556	20,2457
6	24,0269	20,2424	18,5973	23,1479
7	26,5036	22,5118	20,7587	25,8840
8	28,8790	24,6480	22,8915	28,4024
9	31,0854	26,6283	24,7737	30,8152
10	33,2789	28,5875	26,6689	33,0806
11	35,3753	30,3075	28,4531	35,2772
12	37,3681	31,9739	30,2217	37,3637
13	39,3462	33,5903	31,8676	39,2911

14	41,2015	35,0671	33,5166	41,1702
15	42,9509	36,7680	34,9929	43,0371
16	44,6932	38,2068	36,4530	44,6270
17	46,3426	39,6737	37,9854	46,1673
18	48,0617	40,9453	39,3794	47,9686
19	49,5422	42,2158	40,7386	49,4405
20	51,1765	43,4917	42,0956	50,8117
21	52,6087	44,7072	43,3757	52,1906
22	54,0623	45,9654	44,5994	53,8634
23	55,4486	46,9631	45,7515	54,8963
24	56,8066	47,8915	46,7938	56,1283

Các hệ số tương tự của: a) T=1 tháng khi so với T=0, b) T=2 tháng khi so với T=0, và c) T=3 tháng khi so với T=0 đối với mỗi mẫu trong số các mẫu (mẫu 1A, mẫu 1B, mẫu 2A, mẫu 2B, mẫu 3A, và mẫu 3B) được tóm tắt trong Bảng 8 dưới đây.

Bảng 8 – Hệ số tương tự (f2) %

Tên mẫu	T=1 tháng	T=2 tháng	T=3 tháng
Mẫu 1A không được đóng rắn	28,14	27,60	65,00
Mẫu 1B được đóng rắn	44,24	73,74	77,76
Mẫu 2A không được đóng rắn	77,29	47,08	75,41
Mẫu 2B được đóng rắn	59,59	65,71	53,19
Mẫu 3A không được đóng rắn	41,05	57,97	54,21
Mẫu 3B được đóng rắn	61,50	56,86	91,18

Như được thấy trong Bảng 8, mẫu so sánh 1A không được đóng rắn thể hiện sự thay đổi của profin giải phóng API của nó sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng

tốc (ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%) ở T=1 tháng và ở T=2 tháng, như được chứng minh bằng hệ số tương tự (f2) mà nhỏ hơn 50. Khi tiếp xúc với các điều kiện của nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc (ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%) trong ba tháng (T=3 tháng), mẫu trải qua quá trình đóng rắn không chủ đích, mà được tin là dẫn tới việc cải thiện hệ số tương tự (f2 bằng khoảng 65).

Mẫu so sánh 1B thể hiện rằng việc đóng rắn cải thiện độ ổn định của profin giải phóng API ra khỏi dạng liều theo thời gian, như được chứng minh bằng giá trị f2 cao hơn và bằng 44,24 ở T=1 tháng của mẫu 1B được đóng rắn khi so với giá trị f2 bằng 28,14 ở T=1 tháng của mẫu 1B không được đóng rắn. Việc cải thiện thêm giá trị f2 đối với mẫu 1B được đóng rắn được thấy ở T=2 tháng và T=3 tháng do mẫu này được tin là đã trải qua quá trình đóng rắn không chủ đích bổ sung. Tuy nhiên, trong khi không được hiểu là giới hạn, việc tự đóng rắn được tin là không đủ để tạo ra hệ số tương tự, f2, mà bằng hoặc lớn hơn 50 ở tất cả các thời điểm của nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc (T=1 tháng, 2 tháng, và 3 tháng).

Các mẫu 2A và 3A thể hiện các mẫu trong đó chất hoạt động có giá trị HLB thấp được đưa vào, nhưng không được đóng rắn. Trong khi không được hiểu là giới hạn, chính chất hoạt động có giá trị HLB thấp được tin là không đủ để tạo ra hệ số tương tự, f2, mà bằng hoặc lớn hơn 50 ở tất cả các thời điểm của nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc (T=1 tháng, 2 tháng, và 3 tháng). Điều này có thể được chứng minh bằng giá trị f2 bằng 47,08 của mẫu 2A ở thời điểm T= 2 tháng và bằng giá trị f2 bằng 41,05 của mẫu 3A ở thời điểm T=1 tháng.

Ngược lại, các mẫu 2B và 3B, trong đó chất hoạt động có giá trị HLB thấp được đưa vào và được cho trải qua quá trình đóng rắn, thể hiện nhất quán hệ số tương tự, f2,

bằng hoặc lớn hơn 50 ở tất cả các thời điểm của nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc (T=1 tháng, 2 tháng, và 3 tháng).

Như được thấy trên các hình vẽ và trong các Bảng, việc đưa chất hoạt động có giá trị HLB thấp vào trong chế phẩm và cho chế phẩm này trải qua quá trình đóng rắn sẽ làm giảm sự thay đổi của profin giải phóng của API theo thời gian và làm ổn định profin giải phóng/hòa tan của thành phần có dược tính ra khỏi dạng liều theo thời gian. Trong khi không được hiểu là giới hạn, được tin rằng chính việc đóng rắn mà không đưa chất hoạt động có giá trị HLB thấp vào trong chế phẩm có thể là không đủ và rằng việc đưa chính chất hoạt động có giá trị HLB thấp mà không đóng rắn dạng liều cũng có thể là không đủ.

Để giải thích đơn giản, các phương án của các phương pháp theo sáng chế được thể hiện và mô tả dưới dạng một chuỗi các hoạt động. Tuy nhiên, các hoạt động theo sáng chế có thể xuất hiện theo thứ tự khác nhau và/hoặc đồng thời, và với các hoạt động khác không được trình bày và được mô tả ở đây. Hơn thế, không phải tất cả các hoạt động đã minh họa đều có thể được cần để thực hiện các phương pháp liên quan đến đối tượng đã bộc lộ. Ngoài ra, người có kiến thức về lĩnh vực này sẽ hiểu và đánh giá rằng các phương pháp nêu trên có thể được biểu diễn theo cách khác dưới dạng chuỗi các trạng thái có mối tương quan với nhau thông qua sơ đồ trạng thái hoặc các sự kiện.

Trong phần mô tả ở trên, rất nhiều chi tiết cụ thể khác nhau được nêu ra, như các nguyên liệu, kích thước, thông số cụ thể, v.v., để hỗ trợ việc hiểu rõ sáng chế. Các dấu hiệu, cấu trúc, nguyên liệu hoặc các đặc điểm cụ thể có thể được kết hợp theo cách bất kỳ thích hợp trong một hoặc nhiều phương án. Các từ ngữ "ví dụ" hoặc "để làm ví dụ" được sử dụng ở đây để chỉ việc đóng vai trò làm ví dụ, thí dụ, hoặc sự minh họa. Khía cạnh hoặc thiết kế bất kỳ được mô tả ở đây là "ví dụ" hoặc "để làm ví dụ" không nhất thiết phải được hiểu là được ưu tiên hoặc có ưu điểm hơn các khía cạnh hoặc các thiết kế khác. Đúng hơn,

việc sử dụng các từ ngữ "ví dụ" hoặc "để làm ví dụ" được dự định để thể hiện các khái niệm theo cách cụ thể. Như được sử dụng trong đơn này, thuật ngữ "hoặc" được dự định có nghĩa là "hoặc" với tính chất bao hàm hơn là "hoặc" với tính chất loại trừ. Nghĩa là, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, hoặc rõ ràng từ ngữ cảnh, "X bao gồm A hoặc B" được dự định là có nghĩa hoán vị bất kỳ trong số các hoán vị bao hàm tự nhiên. Nghĩa là, nếu X bao gồm A; X bao gồm B; hoặc X bao gồm cả A và B, thì "X bao gồm A hoặc B" được thỏa mãn trong trường hợp bất kỳ trong số các trường hợp ở trên. Việc viện dẫn trong toàn bộ bản mô tả này đến "phương án", "các phương án nhất định", hoặc "một phương án" có nghĩa là dấu hiệu, cấu trúc hoặc các đặc điểm cụ thể được mô tả liên quan đến phương án được bao gồm trong ít nhất là một phương án. Do đó, việc xuất hiện cụm từ "phương án", "các phương án nhất định", hoặc "một phương án" ở các nơi khác nhau trong toàn bộ bản mô tả này không nhất thiết đều phải chỉ cùng phương án đó.

Sáng chế đã được mô tả có dựa vào các phương án để làm ví dụ cụ thể của nó. Bản mô tả và các hình vẽ theo đó được coi là nhằm mục đích minh họa hơn là nhằm mục đích giới hạn. Các cải biến khác nhau của sáng chế ngoài các cải biến đã thể hiện và được mô tả ở đây sẽ trở lên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được dự định nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp làm ổn định profin giải phóng của dạng liều bao gồm (i) thành phần có dược tính, (ii) chất hoạt động bề mặt và (iii) ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn, phương pháp này bao gồm các bước:

đưa chất hoạt động bề mặt và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn vào dạng liều, trong đó bước kết hợp bao gồm việc tạo ra hỗn hợp đồng nhất của (ii) chất hoạt động bề mặt và (iii) ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn, trong đó hỗn hợp đồng nhất tạo ra chất nền, và còn bao gồm bước hòa tan hoặc tạo huyền phù (i) thành phần có dược tính trong chất nền bao gồm (ii) chất hoạt động bề mặt và (iii) ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn để thu được dạng liều gồm (i) thành phần có dược tính, (ii) chất hoạt động bề mặt và (iii) ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn; và

đóng rắn dạng liều bao gồm (i) thành phần có dược tính, (ii) chất hoạt động bề mặt và (iii) ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn, trong đó quá trình đóng rắn được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C trong khoảng thời gian từ 2 giờ đến 10 ngày,

trong đó profin giải phóng của thành phần có dược tính sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có hệ số tương tự (f2) không nhỏ hơn 50 khi so với profin giải phóng của thành phần có dược tính trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc, trong đó nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc được thực hiện ở nhiệt độ 40°C và ở độ ẩm 75% trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tháng,

trong đó chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn khoảng 10 và được chọn từ các este của axit béo và sorbitan,

trong đó lipit rắn hoặc bán rắn được chọn từ nhóm gồm dầu hạnh nhân, dầu argan, dầu bơ, dầu hạt lưu ly, dầu hạt cải, dầu điều, dầu thầu dầu, dầu thầu dầu được hydro hóa,

bơ ca cao, dầu dừa, dầu colza (dầu không khô thu được từ hạt cây cải dầu), dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt nho, dầu hạt phỉ, dầu hạt gai, lexitin được hydro hóa, lexitin, dầu hạt lanh, dầu mắc ca, bơ xoài, dầu Manila, dầu hạt mongongo, dầu ô liu, dầu hạt cọ, dầu cọ, dầu lạc, dầu hồ đào pêcan, dầu tía tô, dầu hạt thông, dầu hồ trăn, dầu hạt anh túc, dầu hạt bí ngô, dầu cám gạo, dầu rum, dầu vừng, bơ hạt mỡ, dầu đậu nành, dầu hoa hướng dương, dầu thực vật đã hydro hóa, dầu óc chó, dầu hạt dưa hấu, dầu cá (omega-3), dầu nhuyễn thể, các chất béo động vật hoặc thực vật, các axit béo tự do và mono-, di-, và tri-glyxerit có các axit béo C8-, C10-, C12-, C14-, C16-, C18-, C20- và C22-, và các tổ hợp của chúng.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt bao gồm các este của axit béo và sorbitan được chọn từ nhóm gồm sorbitan monooleat, sorbitan monoisostearat, sorbitan monolaurat, sorbitanmonopalmitat, sorbitanmonostearat, sorbitan sesquiisostearat, sorbitan sesquioleat, sorbitan sesquistearat, sorbitan diisostearat, sorbitan dioleat, sorbitan triisostearat, sorbitan trioleat, sorbitan tristearat, và các tổ hợp của chúng.

3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó thành phần có dược tính có thời gian bán hủy nhỏ hơn 8 giờ.

4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó thành phần có dược tính được chọn từ nhóm gồm dabigatran, dronedaron, ticagrelor, iloperidon, ivacaftor, midostaurin, asimadolin, beclometason, apremilast, sapacitabin, linsitinib, abirateron, các chất tương tự vitamin D, các chất ức chế COX-2, tacrolimus, testosteron, lubiproston, các muối dược dụng của chúng, và các tổ hợp của chúng.

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó thành phần có dược tính bao gồm các chất tương tự vitamin D được chọn từ nhóm gồm calcifediol, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol, các muối dược dụng của chúng, và các tổ hợp của chúng.

6. Phương pháp theo điểm 4, trong đó thành phần có dược tính bao gồm các chất ức chế COX2 được chọn từ nhóm gồm celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, các muối dược dụng của chúng, và các tổ hợp của chúng.

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước định liều thành phần có dược tính đã hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất nền vào trong các khoang được tạo hình trước của vỉ bấm bằng cách sử dụng thiết bị có khuôn quay.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước làm nguội các khoang của vỉ bấm được định liều và làm kín các khoang của vỉ bấm này.

9. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước nạp thành phần có dược tính đã hòa tan hoặc đã tạo huyền phù trong chất nền vào trong nang vỏ mềm hoặc vào trong nang vỏ cứng.

10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước hóa rắn thành phần có dược tính đã hòa tan hoặc đã tạo huyền phù trong chất nền và nén thành phần có dược tính đã hóa rắn trong chất nền thành viên nén.

11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó bước hóa rắn bao gồm việc làm khô trong hầm sấy khô, làm khô lạnh, hoặc làm lạnh thành phần có dược tính đã hòa tan hoặc đã tạo huyền phù trong chất nền.

12. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến ó, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước ép đùn thành phần có dược tính đã hòa tan hoặc đã tạo huyền phù trong chất nền.

13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó dạng liều có các chất độn với lượng khoảng 20% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 15% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 10% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 5% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 4% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 3% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 2% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 1% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 0,5% trọng lượng hoặc ít hơn, khoảng 0,1% trọng lượng hoặc ít hơn, hoặc 0% trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của dạng liều.

14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó các chất độn được chọn từ nhóm gồm lactoza, xenluloza vi tinh thể, và các tổ hợp của chúng.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó dạng liều còn bao gồm các tá dược được chọn từ nhóm gồm các chất béo điểm nóng chảy cao, các sáp, các dầu có điểm nóng chảy thấp, các chất hoạt động bề mặt có các giá trị HLB lớn hơn 10, dung môi, các đồng dung môi, polyetylen glycol rắn có trọng lượng phân tử lớn, polyetylen glycol lỏng, các chất làm trơn, các chất tạo lỗ, các chất phân tán, gelatin, các gôm, các

polyme tan trong nước, nước, glyxerin, sorbitol, các xyclodextrin, các chất tạo hương vị, các chất gây rã, và các tổ hợp của chúng.

16. Phương pháp theo điểm 15, trong đó các tá dược bao gồm các dung môi và các đồng dung môi được chọn từ nhóm gồm etanol, polypropylen glycol, glyxerin, polyetylen glycol, và các tổ hợp của chúng.

17. Phương pháp theo điểm 15, trong đó các tá dược bao gồm polyetylen glycol rắn có trọng lượng phân tử lớn được chọn từ nhóm gồm PEG 3350, PEG 4000, PEG 4600, PEG 5000, PEG 6000, PEG 7000, PEG 8000, PEG lên tới 10000, và các tổ hợp của chúng.

18. Phương pháp theo điểm 15, trong đó các tá dược bao gồm các polyme tan trong nước được chọn từ nhóm gồm hydropropylmetylxenluloza (HPMC), hydroxypropylxenluloza (HPC), hydroxyetylxenluloza (HEC), các gôm và các tổ hợp của chúng.

19. Phương pháp theo điểm 15, trong đó các tá dược bao gồm các chất gây rã được chọn từ nhóm gồm croscarmeloza, tiền gelatin, tinh bột, các natri stearyl fumarat, và các tổ hợp của chúng.

20. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó dạng liều thích hợp để dùng qua đường miệng, đường dưới lưỡi, đường má, đường âm đạo hoặc đường trực tràng.

21. Phương pháp theo điểm 20, trong đó dạng liều thích hợp để dùng qua đường miệng và có thể nhai.

22. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, trong đó dạng liều thể hiện profin giải phóng kéo dài.

23. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, trong đó dạng liều thể hiện profin giải phóng tức thì.

24. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc được thực hiện trong 1 tháng, 2 tháng, hoặc 3 tháng.

25. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó quá trình đóng rắn được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 60°C trong khoảng thời gian từ 3 giờ đến 7 ngày.

26. Phương pháp bào chế dạng liều, phương pháp này bao gồm các bước:

trộn thành phần có dược tính, ít nhất là một chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10, và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn để tạo ra hỗn hợp;

gia nhiệt hỗn hợp này để làm nóng chảy ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn để tạo ra hỗn hợp đã nóng chảy;

tạo hình hỗn hợp đã nóng chảy thành dạng liều; và

đóng rắn dạng liều này, trong đó quá trình đóng rắn được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C trong khoảng thời gian từ 2 giờ đến 10 ngày,

trong đó bước trộn bao gồm bước tạo ra hỗn hợp đồng nhất của chất hoạt động bề mặt và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn, trong đó hỗn hợp đồng nhất tạo ra chất nền, và còn bao gồm bước hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần có dược tính trong chất nền,

trong đó profin giải phóng của thành phần có dược tính sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có hệ số tương tự (f2) không nhỏ hơn 50 khi so với profin giải phóng của thành phần có dược tính trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc, trong đó nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc được thực hiện ở nhiệt độ 40°C và ở độ ẩm 75% trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tháng,

trong đó chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn khoảng 10 và được chọn từ các este của axit béo và sorbitan,

trong đó lipit rắn hoặc bán rắn được chọn từ nhóm gồm dầu hạnh nhân, dầu argan, dầu bơ, dầu hạt lưu ly, dầu hạt cải, dầu điều, dầu thầu dầu, dầu thầu dầu được hydro hóa, bơ ca cao, dầu dừa, dầu colza (dầu không khô thu được từ hạt cây cải dầu), dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt nho, dầu hạt phỉ, dầu hạt gai, lexitin được hydro hóa, lexitin, dầu hạt lanh, dầu mắc ca, bơ xoài, dầu Manila, dầu hạt mongongo, dầu ô liu, dầu hạt cọ, dầu cọ, dầu lạc, dầu hồ đào pêcan, dầu tía tô, dầu hạt thông, dầu hồ trăn, dầu hạt anh túc, dầu hạt bí ngô, dầu cám gạo, dầu rum, dầu vừng, bơ hạt mỡ, dầu đậu nành, dầu hoa hướng dương, dầu thực vật đã hydro hóa, dầu óc chó, dầu hạt dưa hấu, dầu cá (omega-3), dầu nhuyễn thể, các chất béo động vật hoặc thực vật, các axit béo tự do và mono-, di-, và tri-glyxerit có các axit béo C8-, C10-, C12-, C14-, C16-, C18-, C20- và C22-, và các tổ hợp của chúng.

27. Phương pháp theo điểm 26, trong đó bước tạo hình hỗn hợp đã nóng chảy thành dạng liều bao gồm việc định liều hỗn hợp đã nóng chảy vào trong các khoang của vỉ bấm được tạo hình trước.

28. Phương pháp theo điểm 26, trong đó bước tạo hình hỗn hợp đã nóng chảy thành dạng liều bao gồm việc bao nang hỗn hợp đã nóng chảy trong nang vỏ cứng hoặc trong nang vỏ mềm.

29. Phương pháp bào chế dạng liều, phương pháp này bao gồm các bước:

trộn thành phần có dược tính, chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10, và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn trong máy ép đùn;

ép đùn thành phần có dược tính, chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10, và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn để tạo ra dạng liều; và

đóng rắn dạng liều này, trong đó quá trình đóng rắn được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C trong khoảng thời gian từ 2 giờ đến 10 ngày,

trong đó bước trộn bao gồm bước tạo ra hỗn hợp đồng nhất của chất hoạt động bề mặt và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn, trong đó hỗn hợp đồng nhất tạo ra chất nền, và còn bao gồm bước hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần có dược tính trong chất nền,

trong đó profin giải phóng của thành phần có dược tính sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có hệ số tương tự (f2) không nhỏ hơn 50 so với profin giải phóng của thành phần có dược tính trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc, trong đó nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc được thực hiện ở nhiệt độ 40°C và ở độ ẩm 75% trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tháng,

trong đó chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn khoảng 10 và được chọn từ các este của axit béo và sorbitan,

trong đó lipit rắn hoặc bán rắn được chọn từ nhóm gồm dầu hạnh nhân, dầu argan, dầu bơ, dầu hạt lưu ly, dầu hạt cải, dầu điều, dầu thầu dầu, dầu thầu dầu được hydro hóa, bơ ca cao, dầu dừa, dầu colza (dầu không khô thu được từ hạt cây cải dầu), dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt nho, dầu hạt phỉ, dầu hạt gai, lexitin được hydro hóa, lexitin, dầu hạt lanh, dầu mắc ca, bơ xoài, dầu Manila, dầu hạt mongongo, dầu ô liu, dầu hạt cọ, dầu cọ, dầu lạc, dầu hồ đào pêcan, dầu tía tô, dầu hạt thông, dầu hồ trăn, dầu hạt anh túc, dầu hạt bí ngô, dầu cám gạo, dầu rum, dầu vừng, bơ hạt mỡ, dầu đậu nành, dầu hoa hướng dương, dầu thực vật đã hydro hóa, dầu óc chó, dầu hạt dưa hấu, dầu cá (omega-3), dầu nhuyễn thể, các chất béo động vật hoặc thực vật, các axit béo tự do và mono-, di-, và tri-glyxerit có các axit béo C8-, C10-, C12-, C14-, C16-, C18-, C20- và C22-, và các tổ hợp của chúng.

30. Phương pháp bào chế dạng liều, phương pháp này bao gồm các bước:

hòa tan thành phần có dược tính, chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10, và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn trong dung môi;

sấy phun hoặc kết đông phun thành phần có dược tính đã hòa tan, chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10, và ít nhất một trong số lipit rắn hoặc bán rắn để tạo ra bột; và

đóng rắn bột này, trong đó quá trình đóng rắn được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C trong khoảng thời gian từ 2 giờ đến 10 ngày,

trong đó profin giải phóng của thành phần có dược tính sau khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc có hệ số tương tự (f2) không nhỏ hơn 50 khi so với profin giải phóng của thành phần có dược tính trước khi nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện

tăng tốc, trong đó nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện tăng tốc được thực hiện ở nhiệt độ 40°C và ở độ ẩm 75% trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tháng,

trong đó chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB nhỏ hơn 10 và được chọn từ các este của axit béo và sorbitan,

trong đó lipit rắn hoặc bán rắn được chọn từ nhóm gồm dầu hạnh nhân, dầu argan, dầu bơ, dầu hạt lưu ly, dầu hạt cải, dầu điều, dầu thầu dầu, dầu thầu dầu được hydro hóa, bơ ca cao, dầu dừa, dầu colza (dầu không khô thu được từ hạt cây cải dầu), dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt nho, dầu hạt phỉ, dầu hạt gai, lexitin được hydro hóa, lexitin, dầu hạt lanh, dầu mắc ca, bơ xoài, dầu Manila, dầu hạt mongongo, dầu ô liu, dầu hạt cọ, dầu cọ, dầu lạc, dầu hồ đào pêcan, dầu tía tô, dầu hạt thông, dầu hồ trăn, dầu hạt anh túc, dầu hạt bí ngô, dầu cám gạo, dầu rum, dầu vừng, bơ hạt mỡ, dầu đậu nành, dầu hoa hướng dương, dầu thực vật đã hydro hóa, dầu óc chó, dầu hạt dưa hấu, dầu cá (omega-3), dầu nhuyễn thể, các chất béo động vật hoặc thực vật, các axit béo tự do và mono-, di-, và tri-glyxerit có các axit béo C8-, C10-, C12-, C14-, C16-, C18-, C20- và C22-, và các tổ hợp của chúng.

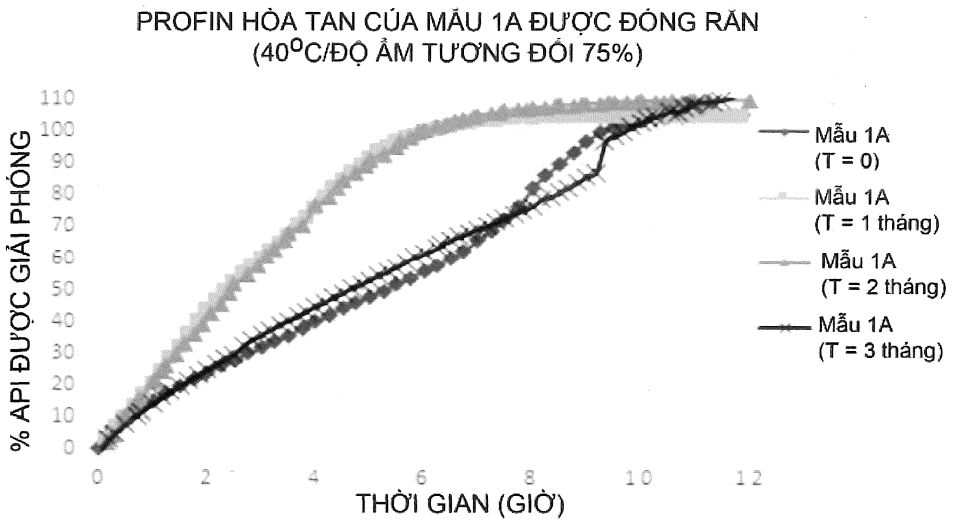
PROFIN HÒA TAN CỦA MẪU 1A ĐƯỢC ĐÓNG RẮN
(40°C/ĐỘ ẨM TƯƠNG ĐỐI 75%)
% API ĐƯỢC GIẢI PHÓNG
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
THỜI GIAN (GIỜ)
Mẫu 1A (T = 0)
Mẫu 1A (T = 1 tháng)
Mẫu 1A (T = 2 tháng)
Mẫu 1A (T = 3 tháng)

FIG. 1A

PROFIN HÒA TAN CỦA MẪU 1B ĐƯỢC ĐÓNG RẮN
(40°C/ĐỘ ẨM TƯƠNG ĐỐI 75%)
% API ĐƯỢC GIẢI PHÓNG
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
THỜI GIAN (GIỜ)
Mẫu 1B (T = 0)
Mẫu 1B (T = 1 tháng)
Mẫu 1B (T = 2 tháng)
Mẫu 1B (T = 3 tháng)

FIG. 1B

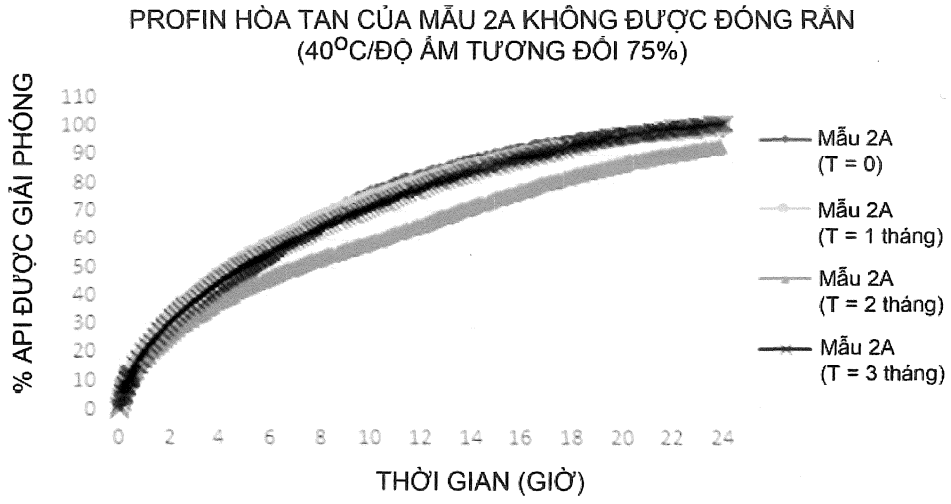
PROFIN HÒA TAN CỦA MẪU 2A KHÔNG ĐƯỢC ĐÓNG RẮN
(40°C/ĐỘ ẨM TƯƠNG ĐỐI 75%)
% API ĐƯỢC GIẢI PHÓNG
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
THỜI GIAN (GIỜ)
Mẫu 2A (T = 0)
Mẫu 2A (T = 1 tháng)
Mẫu 2A (T = 2 tháng)
Mẫu 2A (T = 3 tháng)

FIG. 2A

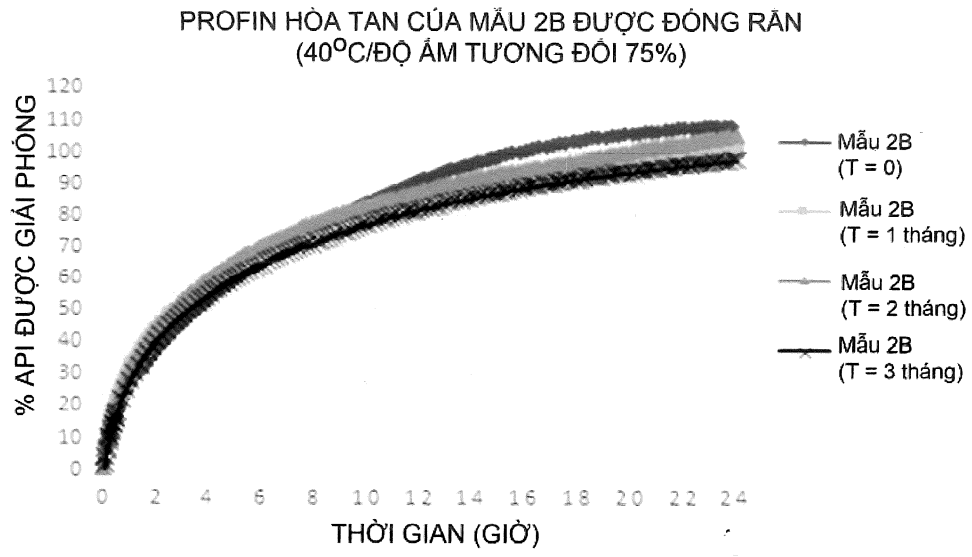
PROFIN HÒA TAN CỦA MẪU 2B ĐƯỢC ĐÓNG RẮN
(40°C/ĐỘ ẨM TƯƠNG ĐỐI 75%)
% API ĐƯỢC GIẢI PHÓNG
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
THỜI GIAN (GIỜ)
Mẫu 2B (T = 0)
Mẫu 2B (T = 1 tháng)
Mẫu 2B (T = 2 tháng)
Mẫu 2B (T = 3 tháng)

FIG. 2B

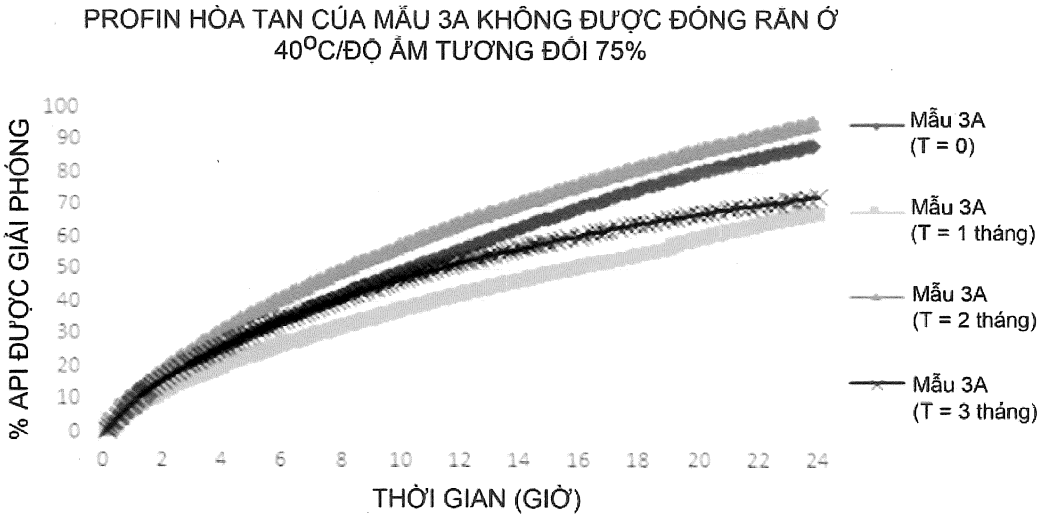
PROFIN HÒA TAN CỦA MẪU 3A KHÔNG ĐƯỢC ĐÓNG RẮN Ở 40°C/ĐỘ ẨM TƯƠNG ĐỐI 75%
% API ĐƯỢC GIẢI PHÓNG
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
THỜI GIAN (GIỜ)
Mẫu 3A (T = 0)
Mẫu 3A (T = 1 tháng)
Mẫu 3A (T = 2 tháng)
Mẫu 3A (T = 3 tháng)

FIG. 3A

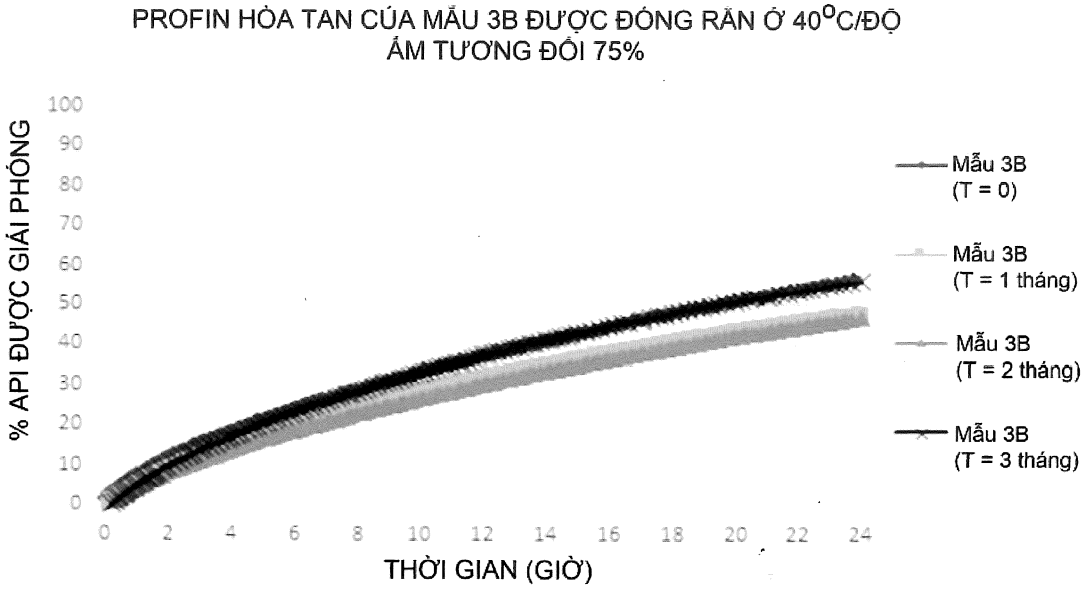
PROFIN HÒA TAN CỦA MẪU 3B ĐƯỢC ĐÓNG RẮN Ở 40°C/ĐỘ ẨM TƯƠNG ĐỐI 75%
% API ĐƯỢC GIẢI PHÓNG
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
THỜI GIAN (GIỜ)
Mẫu 3B (T = 0)
Mẫu 3B (T = 1 tháng)
Mẫu 3B (T = 2 tháng)
Mẫu 3B (T = 3 tháng)

FIG. 3B