



(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) 
1-0020908

(51)⁷ **A61K 9/14, 47/10, 47/26, 47/36, 47/22**

(13) **B**

(21) 1-2011-03234

(22) 23.04.2010

(86) PCT/AU2010/000467 23.04.2010

(87) WO2010/121323 28.10.2010

(30) 2009901747 24.04.2009 AU

61/172,300 24.04.2009 US

(45) 27.05.2019 374

(43) 25.09.2012 294

(73) ICEUTICA PTY LTD (AU)

Unit 2, 32 Mumford Place, Balcatta WA 6021, Australia

(72) DODD, Aaron (AU), MEISER, Felix (DE), RUSSELL, Adrian (AU), NORRET, Marck (DK), BOSCH, William, H. (US)

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP LÀM TĂNG TỐC ĐỘ CHẢY QUA PHẪU CỦA NGUYÊN LIỆU HOẠT TÍNH SINH HỌC TRONG QUY TRÌNH SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM, PHƯƠNG PHÁP LÀM GIẢM XU HƯỚNG BÁM DÍNH CỦA NGUYÊN LIỆU HOẠT TÍNH SINH HỌC VÀO BỀ MẶT BÌNH CHỨA, PHƯƠNG PHÁP LÀM TĂNG TỐC ĐỘ ĐƯA NGUYÊN LIỆU HOẠT TÍNH SINH HỌC VÀO CƠ THỂ BỆNH NHÂN VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT CHẾ PHẨM ĐƯỢC LÀM THÍCH HỢP CHO VIỆC ĐƯA NGUYÊN LIỆU HOẠT TÍNH SINH HỌC VÀO CƠ THỂ BỆNH NHÂN

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng tốc độ chảy qua phễu của nguyên liệu hoạt tính sinh học trong quy trình sản xuất dược phẩm, phương pháp làm giảm xu hướng bám dính của nguyên liệu hoạt tính sinh học vào bề mặt bình chứa, phương pháp làm tăng tốc độ đưa nguyên liệu hoạt tính sinh học vào cơ thể bệnh nhân có nhu cầu bằng cách xông hít, đưa vào trong mũi hoặc phổi và phương pháp sản xuất chế phẩm được làm thích hợp cho việc đưa nguyên liệu hoạt tính sinh học vào cơ thể bệnh nhân có nhu cầu bằng cách xông hít, đưa vào trong mũi hoặc phổi. Các phương pháp này tạo ra nguyên liệu hoạt tính sinh học cỡ hạt nano và/hoặc cỡ hạt micro và phương pháp tạo ra hỗn hợp chứa cỡ hạt nano và/hoặc cỡ hạt micro của nguyên liệu hoạt tính sinh học có các đặc tính xử lý bột cải thiện, giúp cho nguyên liệu này thích hợp để sử dụng trong thương mại, bằng quy trình nghiền khô, và chế phẩm chứa nguyên liệu này, thuốc được sản xuất bằng cách sử dụng nguyên liệu hoạt tính sinh học này ở dạng hạt và/hoặc chế phẩm để sử dụng trong điều trị động vật, kể cả người, với lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu hoạt tính sinh học này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp tạo ra bột cỡ hạt nano và cỡ hạt micro của nguyên liệu hoạt tính sinh học bằng cách sử dụng quy trình nghiền khô, và chế phẩm chứa nguyên liệu này, thuốc được sản xuất bằng cách sử dụng nguyên liệu hoạt tính sinh học này ở dạng hạt và/hoặc chế phẩm này, dùng để điều trị động vật, kể cả người, với lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu hoạt tính sinh học này. Chế phẩm theo sáng chế có các đặc tính xử lý bột được cải thiện một cách bất ngờ so với chế phẩm được sản xuất bằng các kỹ thuật thông thường, nên có lợi khi dùng trong các ứng dụng thương mại.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Độ sinh khả dụng kém là một vấn đề nghiêm trọng thường gặp phải trong quá trình phát triển chế phẩm trong các ngành công nghiệp sản xuất thuốc điều trị bệnh, mỹ phẩm, nông nghiệp và thực phẩm, đặc biệt là các nguyên liệu bao gồm nguyên liệu hoạt tính sinh học kém tan trong nước ở độ pH sinh lý. Độ sinh khả dụng của nguyên liệu hoạt tính là mức độ mà nguyên liệu hoạt tính này khả dụng đối với mô đích trong cơ thể hoặc môi trường khác sau khi được sử dụng toàn thân, ví dụ, qua đường miệng hoặc trong tĩnh mạch. Có nhiều yếu tố tác động đến độ sinh khả dụng, bao gồm dạng liều và khả năng hòa tan và tốc độ hòa tan của nguyên liệu hoạt tính.

Trong các ứng dụng trị liệu, các nguyên liệu có khả năng hòa tan trong nước chậm và kém có xu hướng bị thải bỏ ra khỏi đường dạ dày-ruột non trước khi được hấp thụ vào trong hệ tuần hoàn. Ngoài ra, các hoạt chất kém tan có xu hướng không được ưa thích hoặc thậm chí không an toàn để sử dụng trong tĩnh mạch do có nguy cơ

các hạt hoạt chất này ngăn cản dòng máu chảy trong các mao mạch.

Đã biết rằng tốc độ hòa tan của thuốc dạng hạt tăng lên khi diện tích bề mặt tăng lên. Một phương pháp để làm tăng diện tích bề mặt là làm giảm kích cỡ hạt. Do đó, các phương pháp sản xuất thuốc được định cỡ hạt hoặc được tán mịn đã được nghiên cứu với ý định kiểm soát kích cỡ và khoảng giá trị kích cỡ của hạt thuốc dùng cho dược phẩm.

Ví dụ, các kỹ thuật nghiền khô đã được sử dụng để làm giảm kích cỡ hạt và do đó tác động đến sự hấp thụ thuốc. Tuy nhiên, trong kỹ thuật nghiền khô thông dụng, giới hạn độ mịn đạt được thường nằm trong vùng khoảng 100 micron (100000 nm), ở kích cỡ này, nguyên liệu đóng bánh trên buồng nghiền và ngăn cản việc tiếp tục làm nhỏ kích cỡ hạt. Theo cách khác, kỹ thuật nghiền ướt có thể được sử dụng để làm giảm kích cỡ hạt, nhưng sự kết bông làm hạn chế giới hạn dưới của kích cỡ hạt đến khoảng 10 micron (10000 nm). Tuy nhiên, quy trình nghiền ướt dễ bị nhiễm tạp, do đó có khuynh hướng không ủng hộ kỹ thuật nghiền ướt trong lĩnh vực dược học. Kỹ thuật nghiền thay thế khác, là kỹ thuật nghiền dùng tia phun thương mại, tạo ra các hạt có kích cỡ trung bình trong khoảng 1 đến 50 micron (1000 đến 50000 nm).

Hiện nay, có một số phương pháp được sử dụng để bào chế các hoạt chất kém tan. Một phương pháp đó là tạo ra hoạt chất dưới dạng muối tan. Nếu phương pháp này không thể sử dụng được, thì các phương pháp thay thế (thường là vật lý) được sử dụng để cải thiện khả năng hòa tan của hoạt chất. Các phương pháp thay thế thường đưa hoạt chất vào các điều kiện vật lý làm thay đổi các tính chất lý học và/hoặc hóa học của hoạt chất để cải thiện khả năng hòa tan của nó. Các phương pháp này bao gồm các kỹ thuật xử lý như micron hóa, biến đổi cấu trúc tinh thể hoặc đa hình, phát triển dung dịch nền dầu, sử dụng đồng dung môi, chất ổn định bề mặt hoặc chất tạo phức, vi nhũ tương, lưu chất siêu tới hạn và tạo ra dung dịch hoặc thể phân tán rắn. Nhiều hơn một quy trình trong số các quy trình này có thể được sử dụng ở dạng tổ hợp để cải thiện việc bào chế một nguyên liệu trị liệu cụ thể. Nhiều phương pháp trong số các phương pháp này thường chuyển hóa thuốc thành trạng thái vô định hình, thường tạo ra tốc độ hòa tan cao hơn. Tuy nhiên, các phương pháp bào chế mà tạo ra nguyên liệu vô định hình không phổ biến trong các quy trình bào chế thương mại do có mối lo ngại về độ ổn định và khả năng tái kết tinh của nguyên liệu.

Các kỹ thuật sản xuất dược phẩm này có xu hướng phức tạp. Ví dụ, khó khăn về mặt kỹ thuật chủ yếu gặp phải trong việc polyme hóa nhũ tương là loại bỏ các tạp chất, như chất khơi mào hoặc monome không phản ứng (các chất này có thể có mức độ độc tính không mong muốn), ở cuối quy trình sản xuất.

Phương pháp khác để làm giảm kích cỡ hạt là tạo ra các viên vi nang chứa dược phẩm, các kỹ thuật này bao gồm micron hóa, polyme hóa và đồng phân tán. Tuy nhiên, các kỹ thuật này có nhiều khuyết điểm, bao gồm ít nhất là không có khả năng tạo ra hạt đủ nhỏ như hạt thu được bằng cách nghiền, và sự có mặt của đồng dung môi và/hoặc tạp chất như monome độc tính khó loại bỏ, làm cho quy trình sản xuất trở nên tốn kém.

Trong thập kỷ vừa qua, nghiên cứu khoa học chuyên sâu đã được thực hiện nhằm cải thiện khả năng hòa tan của hoạt chất bằng cách chuyển hóa hoạt chất thành bột siêu mịn bằng các phương pháp như xay và nghiền. Các kỹ thuật này có thể được sử dụng để làm tăng tốc độ hòa tan của chất rắn dạng hạt bằng cách làm tăng tổng diện tích bề mặt và làm giảm kích cỡ hạt trung bình.

Patent Mỹ 6,634,576 bộc lộ ví dụ về kỹ thuật nghiền ướt chất rắn, như dược chất, để tạo ra “đồng hỗn hợp có tác dụng hiệp đồng”.

Đơn quốc tế PCT/AU2005/001977 (Nanoparticle Composition(s) and Method for Synthesis Thereof) mô tả, ngoài các nội dung khác, phương pháp bao gồm bước cho tiền hợp chất tiếp xúc với chất đồng phản ứng trong điều kiện tổng hợp cơ-hóa trong đó phản ứng hóa học ở trạng thái rắn giữa tiền hợp chất và chất đồng phản ứng tạo ra các hạt nano có hoạt tính trị liệu được phân tán trong chất nền mang. Tổng hợp cơ-hóa, như được mô tả trong đơn quốc tế PCT/AU2005/001977, dùng để chỉ việc sử dụng năng lượng cơ học để hoạt hóa, khơi mào hoặc thúc đẩy phản ứng hóa học, biến đổi cấu trúc tinh thể hoặc thay đổi pha trong nguyên liệu hoặc hỗn hợp của các nguyên liệu, ví dụ bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện có mặt môi trường nghiền để truyền năng lượng cơ học vào hỗn hợp phản ứng, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, “hoạt hóa cơ-hóa”, “xử lý cơ-hóa”, “nghiền có phản ứng”, và các quy trình liên quan.

Đơn quốc tế PCT/AU2007/000910 (Methods for the preparation of biologically active compounds in nanoparticulate form) mô tả, ngoài các nội dung khác, phương

pháp nghiền khô raloxifen với lactoza và NaCl, phương pháp này tạo ra raloxifen cỡ hạt nano mà không gặp phải vấn đề về kết tụ đáng kể nào.

Một điểm quan trọng đối với sự thương mại hóa thành công công nghệ này là khả năng xử lý nguyên liệu dễ dàng và không tốn kém thành chế phẩm cuối cùng như viên nén hoặc viên nang gelatin cứng. Nhiều công nghệ trong số các công nghệ nêu trên yêu cầu hạt phải được tạo ra trong huyền phù lỏng mà cần phải tiếp tục xử lý phức tạp và đắt tiền để tạo ra chế phẩm khô thông dụng như viên nén.

Một số công nghệ như micron hóa tạo ra được nguyên liệu ở dạng khô, nhưng các hạt này lại có độ kết dính cao và điện tích tĩnh cao cố hữu. Điều này khiến cho đặc tính chảy sản phẩm kém và độ kết tụ cao. Sản phẩm không thể chảy suôn sẻ vào trong vật chứa (như viên nang) và kết tụ đáng kể khi được rót. Nó cũng bám dính đáng kể vào vật chứa và thiết bị xử lý, do đó gây ra sự hao tổn sản phẩm đáng kể. Một giải pháp được chấp nhận trong tình trạng kỹ thuật là gắn kết nguyên liệu với sản phẩm chất mang hoặc hoà tan nguyên liệu trong dung dịch để cải thiện đặc tính xử lý sản phẩm, nhưng các bước này làm tăng thêm tổng chi phí của quy trình bất kỳ.

Fukami và cộng sự (Fukami et al. A nanoparticle processing in solid state dramatically increases the cell membrane permeation of a cholesterol lowering drug, Probucol. Mol. Pharmaceutics, accepted April 1, 2009) mô tả quy trình tạo ra các hạt nano của probucol, quy trình này có rất nhiều hạn chế. Thứ nhất, các hạt nano được tạo ra bằng quy trình của Fukami rất dính và khó xử lý. Thứ hai, để khắc phục vấn đề này, các hạt phải được phân tán trong nước và phun phủ lên trên hạt chất mang. Quy trình phun phủ, có sử dụng lượng năng lượng đáng kể, rất đắt tiền và làm tăng thêm tổng chi phí sản xuất.

Sáng chế đề xuất phương pháp khắc phục các vấn đề được nhận thấy trong tình trạng kỹ thuật bằng cách đề xuất quy trình nghiền tạo ra nguyên liệu hoạt tính sinh học cỡ hạt nano hoặc cỡ hạt micro có các đặc tính xử lý bột tốt hơn so với bột được tạo ra bằng các quy trình làm giảm kích cỡ thông thường.

Một điểm hạn chế của nhiều quy trình trong số các quy trình có trong tình trạng kỹ thuật là chúng không thích hợp với quy mô thương mại.

Sáng chế đề xuất phương pháp khắc phục các vấn đề được nhận thấy trong tình

trạng kỹ thuật bằng cách đề xuất quy trình nghiền tạo ra các hạt nhỏ một cách dễ dàng và kinh tế, thậm chí ở quy mô thương mại có thể tích lớn.

Một ví dụ trong lĩnh vực trị liệu trong đó kỹ thuật này có thể được ứng dụng là lĩnh vực kiểm soát cơn đau cấp tính. Nhiều thuốc trị đau như meloxicam (được bán trên thị trường với tên Mobic® bởi công ty dược Boehringer Ingelheim) làm giảm đau đối với cơn đau mạn tính, nhưng phải được dùng hằng ngày để duy trì mức trị liệu hiệu quả.

Meloxicam là thuốc kém tan trong nước chỉ được cơ thể hấp thụ khá chậm (Tmax nằm trong khoảng từ 4 đến 5 giờ), vì vậy, phương pháp như phương pháp theo sáng chế, mà tạo ra độ hòa tan cải thiện, sẽ có thể tạo ra độ hấp thụ nhanh hơn nhiều, nhờ đó tạo ra sự khởi phát tác dụng điều trị nhanh hơn. Meloxicam cũng có thời gian bán hủy dài (từ 15 đến 20 giờ), điều đó có nghĩa là chỉ cần dùng nó một lần mỗi ngày. Bằng cách sử dụng phương pháp như phương pháp theo sáng chế, mà tạo ra sự hấp thụ nhanh hơn, thuốc như meloxicam có thể được chuyển đổi từ thuốc trị đau mạn tính thành thuốc trị đau cấp tính. Đối với meloxicam, phương pháp này sẽ tạo ra thuốc mà có thể điều trị giảm đau cấp tính, với ưu điểm là điều trị giảm đau duy trì liên tục trong 24 giờ.

Meloxicam cũng có độ sinh khả dụng dưới mức tối ưu là 89% đối với viên nang dùng qua đường miệng, so với thuốc dạng liều dùng trong tĩnh mạch. Một thành tố của độ sinh khả dụng dưới mức tối ưu này cũng có thể là do khả năng hòa tan trong nước kém của thuốc này. Nếu khả năng hòa tan thấp thực sự góp phần vào độ sinh khả dụng dưới mức tối ưu này, thì việc cải thiện độ hòa tan của thuốc này bằng phương pháp như phương pháp theo sáng chế có thể mang lại cơ hội tạo ra thuốc dạng liều với liều hoạt chất thấp hơn nhưng vẫn tạo ra liều điều trị có hiệu quả.

Mặc dù tình trạng kỹ thuật của sáng chế được thảo luận với nội dung là cải thiện các đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học có khả năng hòa tan trong nước kém hoặc chậm, nhưng các ứng dụng của phương pháp theo sáng chế không bị giới hạn ở nội dung này, như được thấy rõ từ phần mô tả sáng chế sau đây.

Ngoài ra, mặc dù tình trạng kỹ thuật của sáng chế được thảo luận chủ yếu với nội dung là cải thiện các đặc tính xử lý bột của hợp chất trị liệu hoặc có dược tính, nhưng các ứng dụng của phương pháp theo sáng chế rõ ràng là không bị giới hạn ở nội

dung này. Ví dụ, như được thấy rõ từ phần mô tả sau đây, các ứng dụng của phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở: chế phẩm được hỗ trợ dinh dưỡng và dinh dưỡng, thuốc bổ trợ, ứng dụng trị liệu dùng trong thú y và ứng dụng hóa nông, như thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt nấm hoặc thuốc diệt cỏ.

Ngoài ra, sáng chế này có thể được ứng dụng cho nguyên liệu chứa hợp chất có hoạt tính sinh học như, nhưng không giới hạn ở, hợp chất trị liệu hoặc dược chất, chế phẩm được hỗ trợ dinh dưỡng hoặc chất dinh dưỡng, sản phẩm thuốc bổ trợ như thành phần hoạt tính ở thực vật hoặc nguyên liệu có trong tự nhiên khác, hợp chất trị liệu dùng trong thú y hoặc hợp chất dùng trong nông nghiệp như thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt nấm hoặc thuốc diệt cỏ. Các ví dụ cụ thể là cây nghệ dùng làm gia vị chứa hoạt chất curcumin, hoặc hạt lanh chứa chất dinh dưỡng ALA, là một axit béo omega 3. Các ví dụ cụ thể này thể hiện rằng, sáng chế này có thể ứng dụng được cho, nhưng không giới hạn ở, nhiều loại sản phẩm tự nhiên như hạt giống, ca cao và ca cao rắn, cà phê, thảo mộc, gia vị, nguyên liệu thực vật hoặc nguyên liệu thực phẩm khác chứa hợp chất có hoạt tính sinh học. Việc ứng dụng sáng chế cho nhiều loại nguyên liệu này cho phép hoạt chất có tính khả dụng hơn trong nguyên liệu khi được sử dụng trong ứng dụng liên quan. Ví dụ, khi nguyên liệu được xử lý theo sáng chế này được dùng qua đường miệng, hoạt chất sẽ sinh khả dụng hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến một phát hiện bất ngờ là quy trình nghiền khô để tạo ra các hạt nguyên liệu nhỏ, trong đó bột được tạo ra bằng quy trình nghiền khô theo sáng chế có các đặc tính xử lý bột tốt hơn so với các đặc tính xử lý của bột được tạo ra bằng các quy trình làm giảm kích cỡ thông thường. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, nguyên liệu là nguyên liệu hoạt tính sinh học. Theo một khía cạnh bất ngờ, việc này có thể được thực hiện ở quy mô thương mại. Theo một khía cạnh bất ngờ, kích cỡ hạt được tạo ra bằng quy trình này bằng hoặc nhỏ hơn 10000 nm. Theo một khía cạnh bất ngờ, kích cỡ hạt được tạo ra bằng quy trình này bằng hoặc nhỏ hơn 5000 nm. Theo một khía cạnh bất ngờ, kích cỡ hạt được tạo ra bằng quy trình này bằng hoặc nhỏ hơn 2000 nm. Theo một khía cạnh bất ngờ khác, kích cỡ hạt được tạo ra bằng quy trình này bằng hoặc nhỏ hơn 1000 nm. Theo một khía cạnh bất ngờ khác, độ kết tinh của nguyên liệu hoạt tính không thay đổi hoặc về

cơ bản không thay đổi.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra nguyên liệu hoạt tính sinh học cỡ hạt nano và/hoặc cỡ hạt micro có các đặc tính xử lý bột tốt hơn so với bột được tạo ra bằng các quy trình làm giảm kích cỡ thông thường, trong đó phương pháp này bao gồm các bước nghiền khô nguyên liệu hoạt tính sinh học rắn và chất nền nghiền có thể nghiền được trong máy nghiền chứa các vật thể nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học được phân tán trong nguyên liệu nghiền đã nghiền ít nhất một phần. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt nhỏ hơn 10000 nm.

Tốt hơn là các đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bởi sáng chế tốt hơn so với các đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có đặc tính chảy sản phẩm tốt hơn so với đặc tính chảy sản phẩm của nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có điện tích tĩnh nhỏ hơn so với điện tích tĩnh của nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có profin độ kết dính nhỏ hơn so với profin độ kết dính của nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có xu hướng kết tụ nhỏ hơn so với xu hướng kết tụ của nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có xu hướng bám dính vào các vật liệu khác nhỏ hơn so với xu hướng bám dính của nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có độ đồng nhất tăng so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có lượng bột bụi giảm so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên

liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có tính lưu biến cải thiện so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có mức độ phân tách giảm so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có tỷ trọng khối hoặc tỷ trọng khối sau rút nước tăng so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có tính chảy của bột như được định nghĩa bằng tỷ lệ Hausner hoặc chỉ số Carr tốt hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có độ nén nhỏ hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có độ thấm tăng so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có năng lượng bốc cháy tối thiểu cao hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có tốc độ chảy qua phễu cao hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có đường kính lỗ định cỡ tới hạn nhỏ hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có góc nghỉ nhỏ hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có góc nghỉ động lực nhỏ hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra hỗn hợp chứa cỡ hạt nano và/hoặc cỡ hạt micro của nguyên liệu hoạt tính sinh học có các đặc tính xử lý bột tốt hơn so với hỗn hợp được tạo ra bằng các phương pháp thông thường, trong đó phương pháp này bao gồm các bước nghiền khô nguyên liệu hoạt tính sinh học rắn và

chất nền nghiền có thể nghiền được trong máy nghiền chứa các vật thể nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học được phân tán trong nguyên liệu nghiền đã nghiền ít nhất một phần. Theo một phương án, hỗn hợp có kích cỡ hạt trung vị, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc lớn hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm và 2000 nm. Theo phương án khác, hỗn hợp có kích cỡ hạt trung vị, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc nhỏ hơn 50 micron. Theo phương án khác, hỗn hợp có giá trị trung bình trọng số theo thể tích (D_{4,3}) bằng hoặc lớn hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 40000 nm, 30000 nm, 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 8000 nm, 6000 nm và 5000 nm. Theo phương án khác, hỗn hợp có giá trị trung bình trọng số theo thể tích (D_{4,3}) bằng hoặc nhỏ hơn 70 micron. Theo phương án khác, tỷ lệ phần trăm của các hạt trong hỗn hợp, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: lớn hơn 2 micron (% >2 micron) được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% và 95%; lớn hơn 10 micron (% >10 micron) được chọn từ nhóm bao gồm: 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% và 95%; bằng hoặc nhỏ hơn 20 micron (% <20 micron) được chọn từ nhóm bao gồm: 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100%.

Theo phương án được ưu tiên khác, kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu hoạt tính sinh học, được xác định trên cơ sở số lượng hạt, bằng hoặc nhỏ hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 10000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm và 100 nm. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung bình bằng hoặc lớn hơn 25 nm.

Theo phương án được ưu tiên khác, các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt trung vị, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc nhỏ hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm và 100 nm. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung vị của nguyên liệu hoạt tính sinh học bằng hoặc lớn hơn 25 nm. Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%,

80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 20000 nm ($\% < 20000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 10000 nm ($\% < 10000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 5000 nm ($\% < 5000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 2000 nm ($\% < 2000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 1000 nm ($\% < 1000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 500 nm ($\% < 500$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 300 nm ($\% < 300$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 200 nm ($\% < 200$ nm). Tốt hơn là Dx của sự phân bố kích cỡ hạt, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn hoặc bằng 10000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm và 100 nm; trong đó x lớn hơn hoặc bằng 90.

Theo phương án được ưu tiên khác, profin độ kết tinh của nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất 50% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 60% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 70% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 75% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 85% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 90% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 95% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể và ít nhất 98% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể. Tốt hơn nữa là profin độ kết tinh của nguyên liệu hoạt tính sinh học về cơ bản bằng với profin độ kết tinh của nguyên liệu hoạt tính sinh học trước khi nguyên liệu này được xử lý bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo phương án được ưu tiên khác, hàm lượng vô định hình của nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 50% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 40% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 30% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 25% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 15% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 10% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 5% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình và nhỏ hơn 2% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học không tăng đáng kể về hàm lượng vô định hình sau khi nguyên liệu này được xử lý bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo phương án được ưu tiên khác, thời gian nghiền là khoảng thời gian được chọn từ một trong số các phạm vi bao gồm: từ 10 phút đến 2 giờ, từ 10 phút đến 90 phút, từ 10 phút đến 1 giờ, từ 10 phút đến 45 phút, từ 10 phút đến 30 phút, từ 5 phút đến 30 phút, từ 5 phút đến 20 phút, từ 2 phút đến 10 phút, từ 2 phút đến 5 phút, từ 1 phút đến 20 phút, từ 1 phút đến 10 phút và từ 1 phút đến 5 phút.

Theo phương án được ưu tiên khác, môi trường nghiền được chọn từ nhóm bao gồm: gốm, thủy tinh, polyme, sắt từ và kim loại. Tốt hơn là môi trường nghiền là bi thép có đường kính được chọn từ một trong số các phạm vi bao gồm: từ 1 đến 20 mm, từ 2 đến 15 mm và từ 3 đến 10 mm. Theo phương án được ưu tiên khác, môi trường nghiền là bi zircon oxit có đường kính được chọn từ một trong số các phạm vi bao gồm: từ 1 đến 20 mm, từ 2 đến 15 mm và từ 3 đến 10 mm. Tốt hơn là máy nghiền khô là máy được chọn từ nhóm bao gồm: máy mài (theo phương nằm ngang hoặc theo phương thẳng đứng), máy nghiền chương động, máy nghiền kiểu thấp, máy nghiền trăn châu, máy nghiền kiểu hành tinh, máy nghiền rung, máy nghiền rung lệch tâm, máy nghiền bi loại phụ thuộc trọng lực, máy cán dây, máy nghiền lăn và máy nghiền nát. Tốt hơn là môi trường nghiền trong máy nghiền được khuấy cơ học bằng 1, 2 hoặc 3 trục quay. Tốt hơn là phương pháp được xây dựng để tạo ra nguyên liệu hoạt tính sinh học theo kiểu liên tục.

Tốt hơn là tổng lượng kết hợp của nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền trong máy nghiền tại thời điểm bất kỳ bằng hoặc lớn hơn lượng được chọn từ nhóm bao gồm: 200 gam, 500 gam, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75

kg, 100 kg, 150 kg, 200 kg. Tốt hơn là tổng lượng kết hợp của nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền nhỏ hơn 2000 kg.

Theo phương án được ưu tiên khác, nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc diệt nấm, thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt cỏ, thuốc xử lý hạt giống, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng, chế phẩm dược hỗ trợ dinh dưỡng, dược chất, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic, chất phụ gia, thực phẩm và thành phần thực phẩm và dạng tương tự, dạng tương đồng và dẫn xuất bậc một của chúng. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc chống béo phì, thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương, carotenoit, corticosteroid, chất ức chế elastaza, chất diệt nấm, thuốc điều trị ung thư, thuốc chống nôn, thuốc giảm đau, thuốc tim mạch, thuốc chống viêm như NSAID và chất ức chế COX-2, thuốc diệt giun sán, thuốc chống loạn nhịp, thuốc kháng sinh (bao gồm penicilin), thuốc chống đông, thuốc chống trầm cảm, thuốc trị tiểu đường, thuốc chống động kinh, thuốc kháng histamin, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chống lại tác dụng của muscarin, thuốc kháng mycobacterium, thuốc chống ung thư, chất ức chế miễn dịch, chất kháng tuyến giáp, thuốc kháng virus, thuốc chống lo lắng, thuốc bình thần (thuốc ngủ và thuốc an thần), chất làm se da, chất phong bế thụ thể nhận alpha-adrenalin, chất phong bế thụ thể nhận beta-adrenalin, sản phẩm máu và chất thay thế máu, thuốc co cơ tim, môi trường tương phản, thuốc xoa dịu cơn ho (thuốc long đờm và thuốc tiêu niêm dịch), chất chẩn đoán, chất chẩn đoán hình ảnh, thuốc lợi tiểu, thuốc gây tiết dopamin (chất chống hội chứng parkinson), thuốc cầm máu, chất miễn dịch, chất điều tiết lipid, chất giảm căng cơ, chất cường thần kinh đối giao cảm, canxitonin tuyến cận giáp và biphosphonat, prostaglandin, thuốc có tính phóng xạ, hormon giới tính (bao gồm steroid), chất chống dị ứng, thuốc kích thích và thuốc gây chán ăn, chất cường thần kinh giao cảm, thuốc tuyến giáp, chất gây giãn mạch và xantin. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: indometaxin, diclofenac, naproxen, meloxicam, metaxalon, xyclosporin A, progesteron và estradiol hoặc muối hoặc dẫn xuất bất kỳ của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, chất nền nghiền là một nguyên liệu đơn lẻ hoặc là hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều nguyên liệu với tỷ lệ bất kỳ. Tốt hơn là nguyên

liệu đơn lẻ hoặc hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: manitol, sorbitol, isomalt, xylitol, maltitol, lactitol, erythritol, arabitol, ribitol, glucoza, fructoza, mannoza, galactoza, lactoza khan, lactoza monohydrat, sucroza, maltoza, trehaloza, maltodextrin, dextrin, inulin, dextrat, polydextroza, tinh bột, bột mỳ, bột ngô, bột gạo, tinh bột gạo, bột sắn, tinh bột sắn, bột khoai tây, tinh bột khoai tây, các bột và tinh bột khác, bột sữa, bột sữa không kem, các chất rắn sữa và dẫn xuất khác, bột đậu nành mịn, bột đậu nành thô hoặc các sản phẩm đậu nành khác, xenluloza, xenluloza vi tinh thể, các nguyên liệu được trộn lẫn trên cơ sở xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ (hoặc một phần), HPMC, CMC, HPC, axit xitric, axit tartric, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit ascorbic, axit suxinic, natri xitrat, natri tartrat, natri malat, natri ascorbat, kali xitrat, kali tartrat, kali malat, kali ascorbat, natri cacbonat, kali cacbonat, magie cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat và canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat, triaxit canxi phosphat, natri sulfat, natri clorua, natri metabisulphit, natri thiosulfat, amoni clorua, muối Glauber, amoni cacbonat, natri bisulfat, magie sulfat, phèn kali, kali clorua, natri hydro sulfat, natri hydroxit, hydroxit tinh thể, hydro cacbonat, amoni clorua, metylamin hydroclorua, amoni bromua, silic oxit, silic oxit nhiệt, nhôm oxit, titan dioxit, đá talc, đá phấn, mica, cao lanh, bentonit, hectorit, magie trisilicat, nguyên liệu trên cơ sở đất sét hoặc nhôm silicat, natri lauryl sulfat, natri stearyl sulfat, natri xetyl sulfat, natri xetostearyl sulfat, natri docusat, natri deoxycholat, muối natri N-lauroylsarcosin, glyxeryl monostearat, glyxerol distearat glyxeryl palmitostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl caprylat, glyxeryl oleat, benzalkoni clorua, CTAB, CTAC, xetrimit, xetylpyridini clorua, xetylpyridini bromua, benzetoni clorua, PEG 40 stearat, PEG 100 stearat, poloxame 188, poloxame 338, poloxame 407, ete stearyl polyoxyl 2, ete stearyl polyoxyl 100, ete stearyl polyoxyl 20, ete stearyl polyoxyl 10, ete xetyl polyoxyl 20, polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 61, polysorbat 65, polysorbat 80, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, dầu thầu dầu polyoxyl 60, dầu thầu dầu polyoxyl 100, dầu thầu dầu polyoxyl 200, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 40, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 60, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 100, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 200, rượu xetostearyl, macrogel 15 hydroxystearat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan trioleat, sucroza palmitat, sucroza stearat, sucroza distearat,

sucroza laurat, axit glycocholic, natri glycholat, axit cholic, natri cholat, natri deoxycholat, axit deoxycholic, natri taurocholat, axit taurocholic, natri taurodeoxycholat, axit taurodeoxycholic, lexitin đậu tương, phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat, canxi dodexylbenzen sulfonat, natri dodexylbenzen sulfonat, diisopropyl naphtaenesulphonat, erythritol distearat, chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt, nonylphenol etoxylat (poe-30), tristyrylphenol etoxylat, polyoxyetylen (15) talowalkylamin, natri alkyl naphtalen sulfonat, chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat, natri alkylbenzen sulfonat, natri isopropyl naphtalen sulfonat, natri metyl naphtalen formaldehyt sulfonat, natri n-butyl naphtalen sulfonat, etoxylat rượu tridexyl (poe-18), trietanolamin isodecanol phosphat este, trietanolamin tristyrylphosphat este, tristyrylphenol etoxylat sulfat, bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin. Tốt hơn là nồng độ của một nguyên liệu đơn lẻ (hoặc thứ nhất) được chọn từ một trong số các phạm vi bao gồm: từ 5 đến 99% trọng lượng, từ 10 đến 95% trọng lượng, từ 15 đến 85% trọng lượng, từ 20 đến 80% trọng lượng, từ 25 đến 75% trọng lượng, từ 30 đến 60% trọng lượng, từ 40 đến 50% trọng lượng. Tốt hơn là nồng độ của nguyên liệu thứ hai hoặc tiếp theo được chọn từ một trong số các phạm vi bao gồm: từ 5 đến 50% trọng lượng, từ 5 đến 40% trọng lượng, từ 5 đến 30% trọng lượng, từ 5 đến 20% trọng lượng, từ 10 đến 40% trọng lượng, từ 10 đến 30% trọng lượng, từ 10 đến 20% trọng lượng, từ 20 đến 40% trọng lượng hoặc từ 20 đến 30% trọng lượng, hoặc nếu nguyên liệu thứ hai hoặc tiếp theo là chất hoạt động bề mặt hoặc polyme có khả năng hòa tan trong nước thì nồng độ được chọn từ một trong số các phạm vi bao gồm: từ 0,1 đến 10% trọng lượng, từ 0,1 đến 5% trọng lượng, từ 0,1 đến 2,5% trọng lượng, từ 0,1 đến 2% trọng lượng, từ 0,1 đến 1% trọng lượng, từ 0,5 đến 5% trọng lượng, từ 0,5 đến 3% trọng lượng, từ 0,5 đến 2% trọng lượng, từ 0,5 đến 1,5% trọng lượng, từ 0,5 đến 1% trọng lượng, từ 0,75 đến 1,25% trọng lượng, từ 0,75 đến 1% trọng lượng và 1% trọng lượng.

Tốt hơn là chất nền nghiền được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) lactoza monohydrat hoặc lactoza monohydrat được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: xylitol; lactoza khan; xenluloza vi tinh

thể; sucroza; glucoza; natri clorua; đá talc; cao lạnh; canxi cacbonat; axit malic; trinatri xitrat dihydrat; axit D,L-malic; natri pentan sulfat; natri octadexyl sulfat; Brij700; Brij76; natri n-lauroyl sacrosin; lexitin; docusat natri; polyoxyl-40-stearat; silic oxit khối Aerosil R972; natri lauryl sulfat hoặc các chất hoạt động bề mặt alkyl sulfat khác có chiều dài chuỗi từ C5 đến C18; polyvinyl pyrrolidon; natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100, natri lauryl sulfat và PEG 3000, natri lauryl sulphat và PEG 6000, natri lauryl sulphat và PEG 8000, natri lauryl sulphat và PEG 10000, natri lauryl sulfat và Brij700, natri lauryl sulfat và poloxame 407, natri lauryl sulfat và poloxame 338, natri lauryl sulfat và poloxame 188; poloxame 407, poloxame 338, poloxame 188, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat; canxi dodexylbenzen sulfonat (mạch nhánh); diisopropyl naphtalensulphonat; erythritol distearat; axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh; chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt; nonylphenol etoxylat, POE-30; phosphat este, tristerylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristerylphosphat este; tristerylphenol etoxylat sulfat; bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

(b) lactoza khan hoặc lactoza khan được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: lactoza monohydrat; xylitol; xenluloza vi tinh thể; sucroza; glucoza; natri clorua; đá talc; cao lạnh; canxi cacbonat; axit malic; trinatri xitrat dihydrat; axit D,L-malic; natri pentan sulfat; natri octadexyl sulfat; Brij700; Brij76; natri n-lauroyl sacrosin; lexitin; docusat natri; polyoxyl-40-stearat; silic oxit khối Aerosil R972; natri lauryl sulfat hoặc các chất hoạt động bề mặt alkyl sulfat khác có chiều dài chuỗi từ C5 đến C18; polyvinyl pyrrolidon; natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100, natri lauryl sulfat và PEG 3000, natri lauryl sulphat và PEG 6000, natri lauryl sulphat và PEG 8000, natri lauryl sulphat và PEG 10000, natri lauryl sulfat và Brij700, natri lauryl sulfat và poloxame 407, natri lauryl sulfat và poloxame 338, natri lauryl sulfat và poloxame 188; poloxame 407, poloxame 338, poloxame 188, hỗn hợp chất ngưng tụ

alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat; canxi dodexylbenzen sulfonat (mạch nhánh); diisopropyl naphtalensulphonat; erythritol distearat; axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh; chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt; nonylphenol etoxylat, POE-30; phosphat este, tristerylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristerylphosphat este; tristerylphenol etoxylat sulfat; bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

(c) manitol hoặc manitol được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: lactoza monohydrat; xylitol; lactoza khan; xenluloza vi tinh thể; sucroza; glucoza; natri clorua; đá talc; cao lanh; canxi cacbonat; axit malic; trinatri xitrat dihydrat; axit D,L-malic; natri pentan sulfat; natri octadexyl sulfat; Brij700; Brij76; natri n-lauroyl sacrosin; lexitin; docusat natri; polyoxyl-40-stearat; silic oxit khói Aerosil R972; natri lauryl sulfat hoặc các chất hoạt động bề mặt alkyl sulfat khác có chiều dài chuỗi từ C5 đến C18; polyvinyl pyrolidon; natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100, natri lauryl sulfat và PEG 3000, natri lauryl sulphat và PEG 6000, natri lauryl sulphat và PEG 8000, natri lauryl sulphat và PEG 10000, natri lauryl sulfat và Brij700, natri lauryl sulfat và poloxame 407, natri lauryl sulfat và poloxame 338, natri lauryl sulfat và poloxame 188; poloxame 407, poloxame 338, poloxame 188, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat; canxi dodexylbenzen sulfonat (mạch nhánh); diisopropyl naphtalensulphonat; erythritol distearat; axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh; chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt; nonylphenol etoxylat, POE-30; phosphat este, tristerylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristerylphosphat este; tristerylphenol etoxylat sulfat; bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

(d) sucroza hoặc sucroza được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: lactoza monohydrat; lactoza khan; manitol; xenluloza vi tinh thể; glucoza; natri clorua; đá talc; cao lanh; canxi cacbonat; axit malic; axit tartric; trinatri xitrat dihydrat; axit D,L-malic; natri pentan sulfat; natri octadexyl sulfat; Brij700; Brij76; natri n-lauroyl sacrosin; lexitin; docusat natri; polyoxyl-40-stearat; silic oxit khói Aerosil R972; natri lauryl sulfat hoặc các chất hoạt động bề mặt alkyl sulfat khác có chiều dài chuỗi từ C5 đến C18; polyvinyl pyrolidon; natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100, natri lauryl sulfat và PEG 3000, natri lauryl sulphat và PEG 6000, natri lauryl sulphat và PEG 8000, natri lauryl sulphat và PEG 10000, natri lauryl sulfat và Brij700, natri lauryl sulfat và poloxame 407, natri lauryl sulfat và poloxame 338, natri lauryl sulfat và poloxame 188; poloxame 407, poloxame 338, poloxame 188, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat; canxi dodexylbenzen sulfonat (mạch nhánh); diisopropyl naphtalensulphonat; erythritol distearat; axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh; chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt; nonylphenol etoxylat, POE-30; phosphat este, tristerylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristerylphosphat este; tristerylphenol etoxylat sulfat; bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

(e) glucoza hoặc glucoza được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: lactoza monohydrat; lactoza khan; manitol; xenluloza vi tinh thể; sucroza; natri clorua; đá talc; cao lanh; canxi cacbonat; axit malic; axit tartric; trinatri xitrat dihydrat; axit D,L-malic; natri pentan sulfat; natri octadexyl sulfat; Brij700; Brij76; natri n-lauroyl sacrosin; lexitin; docusat natri; polyoxyl-40-stearat; silic oxit khói Aerosil R972; natri lauryl sulfat hoặc các chất hoạt động bề mặt alkyl sulfat khác có chiều dài chuỗi từ C5 đến C18; polyvinyl pyrolidon; natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100, natri lauryl sulfat và PEG 3000, natri lauryl sulphat và PEG 6000, natri lauryl sulphat và PEG 8000, natri lauryl sulphat và PEG 10000, natri lauryl sulfat và Brij700, natri

lauryl sulfat và poloxame 407, natri lauryl sulfat và poloxame 338, natri lauryl sulfat và poloxame 188; poloxame 407, poloxame 338, poloxame 188, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat; canxi dodexylbenzen sulfonat (mạch nhánh); diisopropyl naphtalensulphonat; erythritol distearat; axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh; chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt; nonylphenol etoxylat, POE-30; phosphat este, tristerylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristerylphosphat este; tristerylphenol etoxylat sulfat; bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

(f) natri clorua hoặc natri clorua được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: lactoza monohydrat; lactoza khan; manitol; xenluloza vi tinh thể; sucroza; glucoza; đá talc; cao lanh; canxi cacbonat; axit malic; axit tartric; trinatri xitrat dihydrat; axit D,L-malic; natri pentan sulfat; natri octadexyl sulfat; Brij700; Brij76; natri n-lauroyl sacrosin; lexitin; docusat natri; polyoxyl-40-stearat; silic oxit khói Aerosil R972; natri lauryl sulfat hoặc các chất hoạt động bề mặt alkyl sulfat khác có chiều dài chuỗi từ C5 đến C18; polyvinyl pyrolidon; natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100, natri lauryl sulfat và PEG 3000, natri lauryl sulphat và PEG 6000, natri lauryl sulphat và PEG 8000, natri lauryl sulphat và PEG 10000, natri lauryl sulfat và Brij700, natri lauryl sulfat và poloxame 407, natri lauryl sulfat và poloxame 338, natri lauryl sulfat và poloxame 188; poloxame 407, poloxame 338, poloxame 188, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat; canxi dodexylbenzen sulfonat (mạch nhánh); diisopropyl naphtalensulphonat; erythritol distearat; axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh; chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt; nonylphenol etoxylat, POE-30; phosphat este, tristerylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin

tristyrylphosphat este; tristyrylphenol etoxylat sulfat; bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

(g) xylitol hoặc xylitol được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: lactoza monohydrat; lactoza khan; manitol; xenluloza vi tinh thể; sucroza; glucoza; natri clorua; đá talc; cao lạnh; canxi cacbonat; axit malic; axit tartric; trinatri xitrat dihydrat; axit D,L-malic; natri pentan sulfat; natri octadexyl sulfat; Brij700; Brij76; natri n-lauroyl sacrosin; lexitin; docusat natri; polyoxyl-40-stearat; silic oxit khói Aerosil R972; natri lauryl sulfat hoặc các chất hoạt động bề mặt alkyl sulfat khác có chiều dài chuỗi từ C5 đến C18; polyvinyl pyrrolidon; natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100, natri lauryl sulfat và PEG 3000, natri lauryl sulphat và PEG 6000, natri lauryl sulphat và PEG 8000, natri lauryl sulphat và PEG 10000, natri lauryl sulfat và Brij700, natri lauryl sulfat và poloxame 407, natri lauryl sulfat và poloxame 338, natri lauryl sulfat và poloxame 188; poloxame 407, poloxame 338, poloxame 188, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat; canxi dodexylbenzen sulfonat (mạch nhánh); diisopropyl naphtalensulphonat; erythritol distearat; axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh; chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt; nonylphenol etoxylat, POE-30; phosphat este, tristyrylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristyrylphosphat este; tristyrylphenol etoxylat sulfat; bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

(h) axit tartric hoặc axit tartric được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: lactoza monohydrat; lactoza khan; manitol; xenluloza vi tinh thể; sucroza; glucoza; natri clorua; đá talc; cao lạnh; canxi cacbonat; axit malic; trinatri xitrat dihydrat; axit D,L-malic; natri pentan sulfat; natri octadexyl sulfat; Brij700; Brij76; natri n-lauroyl sacrosin; lexitin; docusat natri; polyoxyl-40-stearat; silic oxit khói Aerosil R972; natri lauryl sulfat hoặc các chất hoạt động bề mặt alkyl sulfat khác có chiều dài chuỗi từ C5 đến C18; polyvinyl pyrrolidon; natri lauryl sulfat

và stearat polyetylen glycol 40, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100, natri lauryl sulfat và PEG 3000, natri lauryl sulphat và PEG 6000, natri lauryl sulphat và PEG 8000, natri lauryl sulphat và PEG 10000, natri lauryl sulfat và Brij700, natri lauryl sulfat và poloxame 407, natri lauryl sulfat và poloxame 338, natri lauryl sulfat và poloxame 188; poloxame 407, poloxame 338, poloxame 188, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat; canxi dodexylbenzen sulfonat (mạch nhánh); diisopropyl naphtalensulphonat; erythritol distearat; axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh; chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt; nonylphenol etoxylat, POE-30; phosphat este, tristerylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristerylphosphat este; tristerylphenol etoxylat sulfat; bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

(i) xenluloza vi tinh thể hoặc xenluloza vi tinh thể được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: lactoza monohydrat; xylitol; lactoza khan; manitol; sucroza; glucoza; natri clorua; đá talc; cao lanh; canxi cacbonat; axit malic; axit tartric; trinatri xitrat dihydrat; axit D,L-malic; natri pentan sulfat; natri octadexyl sulfat; Brij700; Brij76; natri n-lauroyl sacrosin; lexitin; docusat natri; polyoxyl-40-stearat; silic oxit khói Aerosil R972; natri lauryl sulfat hoặc các chất hoạt động bề mặt alkyl sulfat khác có chiều dài chuỗi từ C5 đến C18; polyvinyl pyrolidon; natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100, natri lauryl sulfat và PEG 3000, natri lauryl sulphat và PEG 6000, natri lauryl sulphat và PEG 8000, natri lauryl sulphat và PEG 10000, natri lauryl sulfat và Brij700, natri lauryl sulfat và poloxame 407, natri lauryl sulfat và poloxame 338, natri lauryl sulfat và poloxame 188; poloxame 407, poloxame 338, poloxame 188, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat; canxi dodexylbenzen sulfonat (mạch nhánh); diisopropyl naphtalensulphonat; erythritol distearat; axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh; chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt; nonylphenol etoxylat, POE-30; phosphat este, tristerylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl

naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristyrylphosphat este; tristyrylphenol etoxylat sulfat; bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

(j) cao lanh được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: lactoza monohydrat; xylitol; lactoza khan; manitol; xenluloza vi tinh thể; sucroza; glucoza; natri clorua; đá talc; cao lanh; canxi cacbonat; axit malic; axit tartric; trinatri xitrat dihydrat; axit D,L-malic; natri pentan sulfat; natri octadexyl sulfat; Brij700; Brij76; natri n-lauroyl sacrosin; lexitin; docusat natri; polyoxyl-40-stearat; silic oxit khói Aerosil R972; natri lauryl sulfat hoặc các chất hoạt động bề mặt alkyl sulfat khác có chiều dài chuỗi từ C5 đến C18; polyvinyl pyrrolidon; natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100, natri lauryl sulfat và PEG 3000, natri lauryl sulphat và PEG 6000, natri lauryl sulphat và PEG 8000, natri lauryl sulphat và PEG 10000, natri lauryl sulfat và Brij700, natri lauryl sulfat và poloxame 407, natri lauryl sulfat và poloxame 338, natri lauryl sulfat và poloxame 188; poloxame 407, poloxame 338, poloxame 188, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat; canxi dodexylbenzen sulfonat (mạch nhánh); diisopropyl naphtalensulphonat; erythritol distearat; axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh; chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt; nonylphenol etoxylat, POE-30; phosphat este, tristyrylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristyrylphosphat este; tristyrylphenol etoxylat sulfat; bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

(k) đá talc được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: lactoza monohydrat; xylitol; lactoza khan; manitol; xenluloza vi tinh thể; sucroza; glucoza; natri clorua; cao lanh; canxi cacbonat; axit malic; axit tartric; trinatri xitrat dihydrat; axit D,L-malic; natri pentan sulfat; natri octadexyl sulfat; Brij700;

Brij76; natri n-lauroyl sacrosin; lexitin; docusat natri; polyoxyl-40-stearat; silic oxit khói Aerosil R972; natri lauryl sulfat hoặc các chất hoạt động bề mặt alkyl sulfat khác có chiều dài chuỗi từ C5 đến C18; polyvinyl pyrrolidon; natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100, natri lauryl sulfat và PEG 3000, natri lauryl sulphat và PEG 6000, natri lauryl sulphat và PEG 8000, natri lauryl sulphat và PEG 10000, natri lauryl sulfat và Brij700, natri lauryl sulfat và poloxame 407, natri lauryl sulfat và poloxame 338, natri lauryl sulfat và poloxame 188; poloxame 407, poloxame 338, poloxame 188, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat; canxi dodexylbenzen sulfonat (mạch nhánh); diisopropyl naphtalensulphonat; erythritol distearat; axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh; chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt; nonylphenol etoxylat, POE-30; phosphat este, tristerylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristerylphosphat este; tristerylphenol etoxylat sulfat; bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

Tốt hơn là chất nền nghiền được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên liệu được xem là “nhìn chung được coi là an toàn” (GRAS: Generally Regarded as Safe) để dùng cho dược phẩm; nguyên liệu được xem là có thể chấp nhận được để sử dụng trong chế phẩm nông nghiệp; và nguyên liệu được xem là có thể chấp nhận được để sử dụng trong chế phẩm thú y.

Theo phương án được ưu tiên khác, chất trợ nghiền hoặc tổ hợp của chất trợ nghiền được sử dụng. Tốt hơn là chất trợ nghiền được chọn từ nhóm bao gồm: silic oxit keo, chất hoạt động bề mặt, polyme, axit stearic và dẫn xuất của chúng. Tốt hơn là chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm: polyoxyetylen alkyl ete, polyoxyetylen stearat, polyetylen glycol (PEG), poloxame, poloxamin, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở sarcosin, polysorbat, rượu béo, alkyl và aryl sulfat, alkyl và aryl polyete sulfonat và các chất hoạt động bề mặt sulfat khác, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở trimetyl amoni, lexitin và các phospholipit khác, muối mật, dẫn xuất dầu thầu

dầu polyoxyetylen, este axit béo polyoxyetylen sorbitan, este axit béo sorbitan, este axit béo sucroza, alkyl glucopyranosit, alkyl maltopyranosit, este axit béo glyxerol, axit alkyl benzen sulphonic, axit alkyl ete carboxylic, alkyl và aryl phosphat este, alkyl và aryl sulphat este, axit alkyl và aryl sulphonic, alkyl phenol phosphat este, alkyl phenol sulphat este, alkyl và aryl phosphat, alkyl polysacarit, alkylamin etoxylat, chất ngưng tụ alkyl-naphtalen sulphonat formaldehyt, sulfosuxinat, lignosulfonat, etoxylat rượu xeto-oleyl, naphtalen sulphonat đã được ngưng tụ, dialkyl và alkyl naphtalen sulphonat, di-alkyl sulphosuxinat, nonylphenol đã được etoxy hóa, etylen glycol este, alkoxylat rượu béo, talowalkylamin đã được hydro hóa, mono-alkyl sulphosuxinamat, nonyl phenol etoxylat, natri oleyl N-metyl taurat, talowalkylamin, axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh.

Tốt hơn là chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm: natri lauryl sulfat, natri stearyl sulfat, natri xetyl sulfat, natri xetostearyl sulfat, natri docusat, natri deoxycholat, muối natri N-lauroylsarcosin, glyxeryl monostearat, glyxerol distearat, glyxeryl palmitostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl caprylat, glyxeryl oleat, benzalkoni clorua, CTAB, CTAC, xetrimit, xetylpyridini clorua, xetylpyridini bromua, benzetoni clorua, PEG 40 stearat, PEG 100 stearat, poloxame 188, poloxame 407, poloxame 338, ete stearyl polyoxyl 2, ete stearyl polyoxyl 100, ete stearyl polyoxyl 20, ete stearyl polyoxyl 10, ete xetyl polyoxyl 20, polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 61, polysorbat 65, polysorbat 80, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, dầu thầu dầu polyoxyl 60, dầu thầu dầu polyoxyl 100, dầu thầu dầu polyoxyl 200, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 40, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 60, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 100, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 200, rượu xetostearyl, macrogel 15 hydroxystearat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan trioleat, sucroza palmitat, sucroza stearat, sucroza distearat, sucroza laurat, axit glycocholic, natri glycholat, axit cholic, natri cholat, natri deoxycholat, axit deoxycholic, natri taurocholat, axit taurocholic, natri taurodeoxycholat, axit taurodeoxycholic, lexitin đậu tương, phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat, canxi dodexylbenzen sulfonat, natri dodexylbenzen sulfonat, diisopropyl naphtaenesulphonat, erythritol distearat, chất ngưng tụ naphtalen

sulfonat formaldehyt, nonylphenol etoxylat (poe-30), tristyrylphenol etoxylat, polyoxyetylen (15) talowalkylamin, natri alkyl naphtalen sulfonat, chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat, natri alkylbenzen sulfonat, natri isopropyl naphtalen sulfonat, natri metyl naphtalen formaldehyt sulfonat, natri n-butyl naphtalen sulfonat, etoxylat rượu tridexyl (poe-18), trietanolamin isodecanol phosphat este, trietanolamin tristyrylphosphat este, tristyrylphenol etoxylat sulfat, bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

Tốt hơn là polyme được chọn từ danh sách bao gồm: polyvinylpyrrolidon (PVP), rượu polyvinyl, polyme trên cơ sở axit acrylic và copolyme của axit acrylic.

Tốt hơn là chất trợ nghiền có nồng độ được chọn từ một trong số các phạm vi bao gồm: từ 0,1 đến 10% trọng lượng, từ 0,1 đến 5% trọng lượng, từ 0,1 đến 2,5% trọng lượng, từ 0,1 đến 2% trọng lượng, từ 0,1 đến 1% trọng lượng, từ 0,5 đến 5% trọng lượng, từ 0,5 đến 3% trọng lượng, từ 0,5 đến 2% trọng lượng, từ 0,5 đến 1,5% trọng lượng, từ 0,5 đến 1% trọng lượng, từ 0,75 đến 1,25% trọng lượng, từ 0,75 đến 1% trọng lượng và 1% trọng lượng.

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, chất hỗ trợ được sử dụng hoặc tổ hợp của các chất hỗ trợ được sử dụng. Tốt hơn là chất hỗ trợ được chọn từ nhóm bao gồm: chất hoạt động bề mặt, polyme, chất kết dính, chất độn, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất điều vị, chất bảo quản, chất đệm, chất thấm ướt, chất gây rã, chất sủi bọt, chất mà có thể tạo thành một phần của thuốc, kể cả thuốc dạng liều rắn hoặc chế phẩm xông hít dạng bột khô và các nguyên liệu khác cần để đưa thuốc cụ thể vào cơ thể. Tốt hơn là chất hỗ trợ được bổ sung trong quá trình nghiền khô. Tốt hơn là chất hỗ trợ được bổ sung vào bước nghiền khô tại thời điểm được chọn từ một trong số các phạm vi bao gồm: với 1 đến 5% tổng thời gian nghiền còn lại, với 1 đến 10% tổng thời gian nghiền còn lại, với 1 đến 20% tổng thời gian nghiền còn lại, với 1 đến 30% tổng thời gian nghiền còn lại, với 2 đến 5% tổng thời gian nghiền còn lại, với 2 đến 10% tổng thời gian nghiền còn lại, với 5 đến 20% tổng thời gian nghiền còn lại và với 5 đến 20% tổng thời gian nghiền còn lại. Tốt hơn là chất gây rã được chọn từ nhóm bao gồm: PVP liên kết ngang, carmelloza liên kết ngang và natri glycolat tinh bột. Tốt hơn là chất hỗ trợ được bổ sung vào chất nền nghiền và nguyên liệu hoạt tính sinh học đã nghiền và tiếp tục được xử lý trong quy trình nung chảy cơ học. Quá trình

nghiền nung chảy cơ học cấp năng lượng cơ học cho bột hoặc hỗn hợp hạt trong khoảng giá trị micromet và nanomet.

Lý do sử dụng chất hỗ trợ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tạo ra độ phân tán tốt hơn, kiểm soát sự kết tụ, giải phóng hoặc lưu giữ các hạt hoạt chất từ chất nền đưa thuốc vào cơ thể. Ví dụ về chất hỗ trợ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, PVP liên kết ngang (crospovidon), carmelloza liên kết ngang (croscarmelloza), natri glycolat tinh bột, povidon (PVP), povidon K12, povidon K17, povidon K25, povidon K29/32 và povidon K30, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, natri stearyl fumarat, natri stearyl lactylat, kẽm stearat, natri stearat hoặc lithi stearat, các axit béo ở trạng thái rắn khác như axit oleic, axit lauric, axit palmitic, axit erucic, axit behenic, hoặc dẫn xuất (như este và muối), axit amin như leuxin, isoleuxin, lysin, valin, methionin, phenylalanin, aspartam hoặc axesulfam K. Theo khía cạnh được ưu tiên để sản xuất chế phẩm này, chất hỗ trợ được bổ sung vào hỗn hợp đã nghiền của nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền đồng thời và tiếp tục được xử lý trong máy nghiền khác, như nung chảy cơ học, trộn lắc xoáy, hoặc nghiền va đập, như nghiền bi, nghiền dùng tia phun, hoặc nghiền sử dụng thiết bị làm đồng nhất cao áp, hoặc dạng tổ hợp của chúng. Theo khía cạnh được ưu tiên ở mức độ cao, chất hỗ trợ được bổ sung vào sản phẩm nghiền của hỗn hợp chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền đồng thời tại một thời điểm trước thời điểm kết thúc quy trình nghiền.

Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và alkyl sulfat. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và natri lauryl sulfat. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và natri octadexyl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt hoặc polyme khác. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyete sulfat. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 407. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza

monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 338. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 188. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol rắn. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 6000. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 3000. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và polyete sulfat. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và stearat polyetylen glycol 100. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và polyvinyl-pyrolidin. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và polyvinyl-pyrolidon có phân tử lượng xấp xỉ nằm trong khoảng từ 30000 đến 40000. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và alkyl sulfonat. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và docusat natri. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và lexitin. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và natri n-lauroyl sarcosin. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen alkyl ete. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và PEG 6000. Trong chế phẩm được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và silic oxit. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat và silic oxit khối Aerosil R972. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, axit tartric và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, natri bicarbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với lactoza monohydrat, kali bicarbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với manitol và alkyl sulfat. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol và natri lauryl sulfat. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol và natri octadexyl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với manitol, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt hoặc polyme khác. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyete sulfat. Tốt

hơn là indometaxin được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 407. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 338. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 188. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol rắn. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 6000. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 3000. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với manitol và polyete sulfat. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol và stearat polyetylen glycol 100. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với manitol và polyvinyl-pyrolidin. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol và polyvinyl-pyrolidon có phân tử lượng xấp xỉ nằm trong khoảng từ 30000 đến 40000. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với manitol và alkyl sulfonat. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol và docusat natri. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với manitol và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol và lexitin. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol và natri n-lauroyl sarcosin. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol và chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen alkyl ete. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol và PEG 6000. Trong chế phẩm được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với manitol và silic oxit. Tốt hơn là indometaxin được nghiền với manitol và silic oxit khói Aerosil R972. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với manitol, axit tartric và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với manitol, natri bicacbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, indometaxin được nghiền với manitol, kali bicacbonat và natri lauryl sulfat.

Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và alkyl sulfat. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và natri lauryl sulfat. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và

natri octadexyl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt hoặc polyme khác. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyete sulfat. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 407. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 338. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 188. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol rắn. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 6000. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 3000. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và polyete sulfat. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và stearat polyetylen glycol 100. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và polyvinyl-pyrolidin. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và polyvinyl-pyrolidon có phân tử lượng xấp xỉ nằm trong khoảng từ 30000 đến 40000. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và alkyl sulfonat. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và docusat natri. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và lexitin. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và natri n-lauroyl sarcosin. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen alkyl ete. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và PEG 6000. Trong chế phẩm được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và silic oxit. Tốt hơn là naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và silic oxit khối Aerosil R972. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, axit tartric và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với lactoza monohydrat,

natri bicarbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với lactoza monohydrat, kali bicarbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với manitol và alkyl sulfat. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol và natri lauryl sulfat. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol và natri octadexyl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với manitol, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt hoặc polyme khác. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyete sulfat. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 407. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 338. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 188. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol rắn. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 6000. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 3000. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với manitol và polyete sulfat. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol và stearat polyetylen glycol 100. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với manitol và polyvinyl-pyrrolidin. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol và polyvinyl-pyrrolidon có phân tử lượng xấp xỉ nằm trong khoảng từ 30000 đến 40000. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với manitol và alkyl sulfonat. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol và docusat natri. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với manitol và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol và lexitin. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol và natri n-lauroyl sarcosin. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol và chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen alkyl ete. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol và PEG 6000. Trong chế phẩm được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với manitol và silic oxit. Tốt hơn là naproxen được nghiền với manitol và silic oxit khói Aerosil R972. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với manitol, axit tartric và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu

tiên khác, naproxen được nghiền với manitol, natri bicarbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, naproxen được nghiền với manitol, kali bicarbonat và natri lauryl sulfat.

Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và alkyl sulfat. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và natri lauryl sulfat. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và natri octadexyl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt hoặc polyme khác. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyete sulfat. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 407. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 338. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 188. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol rắn. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 6000. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 3000. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và polyete sulfat. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và stearat polyetylen glycol 100. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và polyvinyl-pyrrolidin. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và polyvinyl-pyrrolidon có phân tử lượng xấp xỉ nằm trong khoảng từ 30000 đến 40000. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và alkyl sulfonat. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và docusat natri. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và lexitin. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và natri n-lauroyl sarcosin. Tốt hơn

là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen alkyl ete. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và PEG 6000. Trong chế phẩm được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và silic oxit. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và silic oxit khối Aerosil R972. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, axit tartric và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, natri bicarbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat, kali bicarbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với manitol và alkyl sulfat. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol và natri lauryl sulfat. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol và natri octadexyl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với manitol, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt hoặc polyme khác. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyete sulfat. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 407. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 338. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 188. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol rắn. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 6000. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 3000. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với manitol và polyete sulfat. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol và stearat polyetylen glycol 100. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với manitol và polyvinyl-pyrrolidin. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol và polyvinyl-pyrrolidon có phân tử lượng xấp xỉ nằm trong khoảng từ 30000 đến 40000. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với manitol và alkyl sulfonat. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol và docusat natri. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với

manitol và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol và lexitin. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol và natri n-lauroyl sarcosin. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol và chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen alkyl ete. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol và PEG 6000. Trong chế phẩm được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với manitol và silic oxit. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol và silic oxit khói Aerosil R972. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với manitol, axit tartric và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với manitol, natri bicarbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, diclofenac được nghiền với manitol, kali bicarbonat và natri lauryl sulfat.

Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và alkyl sulfat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và natri lauryl sulfat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và natri octadexyl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt hoặc polyme khác. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyete sulfat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 407. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 338. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 188. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol rắn. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 6000. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 3000. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và polyete sulfat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và stearat polyetylen glycol 100. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và polyvinyl-

pyrolidin. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và polyvinylpyrrolidon có phân tử lượng xấp xỉ nằm trong khoảng từ 30000 đến 40000. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và alkyl sulfonat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và docusat natri. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và lexitin. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và natri n-lauroyl sarcosin. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen alkyl ete. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và PEG 6000. Trong chế phẩm được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và silic oxit. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và silic oxit khối Aerosil R972. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, axit tartric và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, natri bicacbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat, kali bicacbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với manitol và alkyl sulfat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol và natri lauryl sulfat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol và natri octadexyl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với manitol, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt hoặc polyme khác. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyete sulfat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 407. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 338. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 188. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol rắn. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 6000. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 3000. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với manitol và polyete

sulfat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol và stearat polyetylen glycol 100. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với manitol và polyvinyl-pyrrolidin. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol và polyvinyl-pyrrolidon có phân tử lượng xấp xỉ nằm trong khoảng từ 30000 đến 40000. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với manitol và alkyl sulfonat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol và docusat natri. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với manitol và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol và lexitin. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol và natri n-lauroyl sarcosin. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol và chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen alkyl ete. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol và PEG 6000. Trong chế phẩm được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với manitol và silic oxit. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol và silic oxit khối Aerosil R972. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với manitol, axit tartric và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với manitol, natri bicacbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, meloxicam được nghiền với manitol, kali bicacbonat và natri lauryl sulfat.

Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và alkyl sulfat. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và natri lauryl sulfat. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và natri octadexyl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt hoặc polyme khác. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyete sulfat. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 407. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 338. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và poloxame 188. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat,

natri lauryl sulfat và polyetylen glycol rắn. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 6000. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 3000. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và polyete sulfat. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và stearat polyetylen glycol 100. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và polyvinyl-pyrolidin. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và polyvinyl-pyrolidon có phân tử lượng xấp xỉ nằm trong khoảng từ 30000 đến 40000. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và alkyl sulfonat. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và docusat natri. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và lexitin. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và natri n-lauroyl sarcosin. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen alkyl ete. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và PEG 6000. Trong chế phẩm được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và silic oxit. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat và silic oxit khối Aerosil R972. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, axit tartric và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, natri bicacbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, natri bicacbonat, poloxame 407 và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, kali bicacbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với lactoza monohydrat, kali bicacbonat, poloxame 407 và natri lauryl sulfat.

Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với manitol và alkyl sulfat. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol và natri lauryl sulfat. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol và natri octadexyl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với manitol, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt hoặc polyme khác. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol, natri lauryl

sulfat và polyete sulfat. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và stearat polyetylen glycol 100. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 407. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 338. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và poloxame 188. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol rắn. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 6000. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol, natri lauryl sulfat và polyetylen glycol 3000. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với manitol và polyete sulfat. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol và stearat polyetylen glycol 40. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol và stearat polyetylen glycol 100. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với manitol và polyvinyl-pyrrolidin. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol và polyvinyl-pyrrolidon có phân tử lượng xấp xỉ nằm trong khoảng từ 30000 đến 40000. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với manitol và alkyl sulfonat. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol và docusat natri. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với manitol và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol và lexitin. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol và natri n-lauroyl sarcosin. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol và chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen alkyl ete. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol và PEG 6000. Trong chế phẩm được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với manitol và silic oxit. Tốt hơn là metaxalon được nghiền với manitol và silic oxit khối Aerosil R972. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với manitol, axit tartric và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với manitol, natri bicacbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với manitol, kali bicacbonat và natri lauryl sulfat. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với manitol, natri bicacbonat và natri lauryl sulphat và Polxame 407. Theo phương án được ưu tiên khác, metaxalon được nghiền với manitol, kali bicacbonat và natri lauryl sulphat và Polxame 407.

Theo phương án được ưu tiên khác, các hạt có giá trị trung bình trọng số theo

thể tích (D_{4,3}), được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc lớn hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 5000 nm, 10000 nm, 15000 nm, 20000 nm, 25000 nm, 35000 nm, 40000 nm và 50000 nm.

Theo phương án được ưu tiên khác, đặc tính xử lý bột là đặc tính được chọn từ nhóm bao gồm: đặc tính chảy, điện tích tĩnh, đặc tính kết tụ, độ đồng nhất hàm lượng, độ đồng nhất hàm lượng sau khi phân tách, đặc tính bám dính, độ kết dính, lượng bột bụi, tính lưu biến của bột, đặc tính phân tách, tỷ trọng khối, tỷ trọng khối sau rút nước, tính chảy của bột, góc nghỉ, độ nén, độ thấm và đặc tính bốc cháy tối thiểu. Theo phương án được ưu tiên khác, độ đồng nhất hàm lượng và/hoặc độ đồng nhất hàm lượng sau khi phân tách của nguyên liệu hoạt tính sinh học trong khắp hỗn hợp thay đổi từ hàm lượng trung bình thêm một tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn hoặc bằng tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 3,0%, 4,0% và 5,0%. Theo phương án được ưu tiên khác, đặc tính tĩnh được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 10 nC/g, nhỏ hơn 5 nC/g, nhỏ hơn 3 nC/g, nhỏ hơn 2 nC/g, nhỏ hơn 1,5 nC/g, nhỏ hơn 1,25 nC/g, nhỏ hơn 1 nC/g, nhỏ hơn 0,75 nC/g, nhỏ hơn 0,5 nC/g, nhỏ hơn 0,25 nC/g và nhỏ hơn 0,1 nC/g. Theo phương án được ưu tiên khác, nguyên liệu hoạt tính sinh học và/hoặc hỗn hợp chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có xu hướng bám dính nhỏ hơn vào các vật liệu khác như, nhưng không giới hạn ở, thép không gỉ, thủy tinh, chất dẻo, polyetylen và polypropylen so với xu hướng bám dính của nguyên liệu hoạt tính sinh học và/hoặc hỗn hợp có kích cỡ hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này và chế phẩm chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học được nêu trong bản mô tả này. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu hoạt tính sinh học, được xác định trên cơ sở số lượng hạt, bằng hoặc nhỏ hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 10000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm và 100 nm. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu hoạt tính sinh học bằng hoặc lớn hơn 25 nm. Tốt hơn là các hạt

nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt trung vị, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc nhỏ hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm và 100 nm. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung vị của nguyên liệu hoạt tính sinh học bằng hoặc lớn hơn 25 nm. Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 20000 nm ($\% < 20000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 10000 nm ($\% < 10000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 5000 nm ($\% < 5000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 2000 nm ($\% < 2000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 1000 nm ($\% < 1000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 500 nm ($\% < 500$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 300 nm ($\% < 300$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 200 nm ($\% < 200$ nm). Tốt hơn là Dx của sự phân bố kích cỡ hạt, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn hoặc bằng 10000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm và 100 nm; trong đó x lớn hơn hoặc bằng 90. Tốt hơn là profin độ kết tinh của nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất 50% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 60% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 70% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 75% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 85% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 90%

nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 95% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể và ít nhất 98% nguyên liệu hoạt tính sinh học là tinh thể. Tốt hơn là profin độ kết tinh của nguyên liệu hoạt tính sinh học về cơ bản bằng với profin độ kết tinh của nguyên liệu hoạt tính sinh học trước khi nguyên liệu này được xử lý bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này. Tốt hơn là hàm lượng vô định hình của nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 50% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 40% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 30% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 25% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 15% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 10% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 5% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình và nhỏ hơn 2% nguyên liệu hoạt tính sinh học là vô định hình. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học không tăng đáng kể về hàm lượng vô định hình sau khi nguyên liệu này được xử lý bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học chứa trong chế phẩm được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc diệt nấm, thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt cỏ, thuốc xử lý hạt giống, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng, chế phẩm dược hỗ trợ dinh dưỡng, dược chất, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic, chất phụ gia, thực phẩm và thành phần thực phẩm và dạng tương tự, dạng tương đồng và dẫn xuất bậc một của chúng. Tốt hơn là khi nguyên liệu hoạt tính sinh học là nguyên liệu có trong tự nhiên hoặc dẫn xuất của nguyên liệu có trong tự nhiên như, nhưng không giới hạn ở, hạt giống, ca cao và ca cao rắn, cà phê, thảo mộc, gia vị, các nguyên liệu thực vật khác, chất khoáng, sản phẩm động vật, vỏ và nguyên liệu xương khác, các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt trung vị, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc nhỏ hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 20000, 15000 nm, 10000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm và 3000 nm. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc chống béo phì, thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương, carotenoit, corticosteroid, chất ức chế elastaza, chất diệt nấm, thuốc điều trị ung thư, thuốc chống nôn, thuốc giảm đau, thuốc tim mạch, thuốc chống viêm như NSAID và chất ức chế COX-2, thuốc diệt giun sán, thuốc chống loạn nhịp, thuốc kháng sinh (bao gồm penixilin), thuốc chống đông, thuốc chống trầm cảm, thuốc trị tiểu đường, thuốc chống động kinh, thuốc kháng

histamin, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chống lại tác dụng của muscarin, thuốc kháng mycobacterium, thuốc chống ung thư, chất ức chế miễn dịch, chất kháng tuyến giáp, thuốc kháng virus, thuốc chống lo lắng, thuốc bình thần (thuốc ngủ và thuốc an thần), chất làm se da, chất phong bế thụ thể nhận alpha-adrenalin, chất phong bế thụ thể nhận beta-adrenalin, sản phẩm máu và chất thay thế máu, thuốc co cơ tim, môi trường tương phản, thuốc xoa dịu cơn ho (thuốc long đờm và thuốc tiêu niêm dịch), chất chẩn đoán, chất chẩn đoán hình ảnh, thuốc lợi tiểu, thuốc gây tiết dopamin (chất chống hội chứng parkinson), thuốc cầm máu, chất miễn dịch, chất điều tiết lipid, chất giảm căng cơ, chất cường thần kinh đối giao cảm, canxitonin tuyến cận giáp và biphosphonat, prostaglandin, thuốc có tính phóng xạ, hormon giới tính (bao gồm steroid), chất chống dị ứng, thuốc kích thích và thuốc gây chán ăn, chất cường thần kinh giao cảm, thuốc tuyến giáp, chất gây giãn mạch và xanten. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: indometaxin, diclofenac, naproxen, meloxicam, metaxalon, xyclosporin A, progesteron xelecoxib, xilostazol, xiprofloxacilin, axit 2,4-diclophenoxyaxetic, anthraquinon, creatin monohydrat, glyphosat, halosulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, lưu huỳnh, tribenuran và estradiol hoặc muối hoặc dẫn xuất bất kỳ của chúng.

Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc chống béo phì, thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương, carotenoit, corticosteroid, chất ức chế elastaza, chất diệt nấm, thuốc điều trị ung thư, thuốc chống nôn, thuốc giảm đau, thuốc tim mạch, thuốc chống viêm như NSAID và chất ức chế COX-2, thuốc diệt giun sán, thuốc chống loạn nhịp, thuốc kháng sinh (bao gồm penicilin), thuốc chống đông, thuốc chống trầm cảm, thuốc trị tiểu đường, thuốc chống động kinh.

Tốt hơn là dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng và chế phẩm dược hỗ trợ dinh dưỡng được chọn từ nhóm bao gồm: axit glycolic, axit lactic, caragenan, quả hạnh, gỗ cây dái ngựa, *Andrographis paniculata* (xuyên tâm liên), hạt hồi, *Anthemis nobilis* (cúc La Mã), nhân hạt mơ, lá thường xanh dây leo, lá nam việt quất, lá việt quất, lá lê, beta-caroten, quả cây com cháy đen, quả cây mâm xôi đen, vỏ óc chó đen, quả mâm xôi, táo gấc hươu, *Bletilla striata* (bạch cập), hạt cây mồ hôi, dâu rừng (boysenberry), hạt dẻ Brazil, rễ ngưu

bàng, chất chiết tóc tiên (butcher's broom), calamin, canxi gluconat, cây cúc xu xi, axit carnosic, *Cantella asiatica* (rau má), than, quả cây trinh nữ Châu Âu, chất chiết rễ rau diếp xoăn, chitosan, cholin, *Cichorium intybus* (rau diếp xoăn), *Clematis vitalba* (tiểu mộc thông), *Coffea arabica* (cà phê chè), coumarin, *Crithmum maritimum* (mùi biển), curcumin, cà phê, ca cao, bột ca cao, hạt ca cao thô, ca cao nhão, dịch ca cao, các sản phẩm ca cao, thù du, *Echinacea*, *Echium lycopsis*, hồi, hoàng kỳ, cây ổng ảnh, cam đắng, rễ rắn đen (black cohosh), móng mèo, cúc La Mã, trinh nữ Châu Âu, nam việt quất, bồ công anh, *Echinacea*, cỏ ma hoàng, cây com cháy đen *Epilobium angustifolium*, dẻ ngựa, đinh hương, văn anh thảo, hạt thìa là, cỏ ca ri, cúc thanh nhiệt, hạt lạnh, lam cận, tỏi, phong lữ, gừng, bạch quả, nhân sâm, cây ấn vàng Canada (goldenseal), hạt nho, trà xanh, ổi, đào gai, hoa cỏ khô (hayflower), dẻ tây, bắt tử, xương rồng Hoodia, cải củ cay, mulbe italicum, dâm bụt, *Hierochloe odorata* (cỏ hương), hoa bia, dẻ ngựa, *Ilex paraguariensis*, lý gai Ấn Độ, râu Ailen, bách xù, rễ sắn dây, cúc gai, oải hương, cỏ chanh, *Lentius edodes*, cam thảo, longifolen, nhót tây, hạt sen, *Luffa cylindrica* (mướp hương), cỏ lupin, quả mâm xôi Marion, kinh giới ô, cỏ muối lá du, rễ tử vân anh, *Mimosa tenuiflora*, tầm gửi, dâu tằm, nhàu (noni), táo bẹ, bột yến mạch, kinh giới (oregano), đu đủ, mùi tây, rễ mẫu đơn, lựu, hạt cây *Pongamia glabra* (cây đậu dầu), *Pongamia pinnata* (cây bánh dày), hạt diêm mạch, quả cây ngáy đỏ, quả tầm xuân, hương thảo, cây hoa xôn, cọ lùn châu Mỹ, đậu tương, xuyên tiêu, *Tephrosia purpurea* (cốt khí tía), *Terminalia catappa* (bàng), *Terminalia sericea*, lõi công đăng, cỏ xạ hương, nghệ, *Valeriana officinalis* (nữ lang), óc chó, lá chè trắng, củ cải, cây phỉ, ngải, cỏ thi, nữ lang, cây Yohimbe, măng cụt, chua me đất, rau khởi, táo xoăn và vỏ sầu riêng.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa thành phần hoạt tính sinh học cùng với chất nền nghiền, hỗn hợp của các nguyên liệu nền nghiền, chất trợ nghiền, hỗn hợp của các chất trợ nghiền, chất hỗ trợ và/hoặc hỗn hợp của các chất hỗ trợ như được nêu trong bản mô tả này, với nồng độ và tỷ lệ như được nêu trong bản mô tả này trong phương pháp theo sáng chế.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất được phẩm chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này và chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này. Tốt hơn là sáng chế đề xuất được phẩm chứa

thành phần hoạt tính sinh học cùng với chất nền nghiền, hỗn hợp của các nguyên liệu nền nghiền, chất trợ nghiền, hỗn hợp của các chất trợ nghiền, chất hỗ trợ và/hoặc hỗn hợp của các chất hỗ trợ như được nêu trong bản mô tả này, với nồng độ và tỷ lệ như được nêu trong bản mô tả này trong phương pháp theo sáng chế. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu hoạt tính sinh học, được xác định trên cơ sở số lượng hạt, bằng hoặc nhỏ hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 10000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm và 100 nm. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu hoạt tính sinh học bằng hoặc lớn hơn 25 nm. Tốt hơn là các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt trung vị, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc nhỏ hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm và 100 nm. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung vị của nguyên liệu hoạt tính sinh học bằng hoặc lớn hơn 25 nm. Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 20000 nm ($\% < 20000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 10000 nm ($\% < 10000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 5000 nm ($\% < 5000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 2000 nm ($\% < 2000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 1000 nm ($\% < 1000$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 500 nm ($\% < 500$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 300 nm ($\% < 300$ nm). Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao

gồm: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100% nhỏ hơn 200 nm ($\% < 200$ nm). Tốt hơn là Dx của sự phân bố kích cỡ hạt, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn hoặc bằng 10000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm và 100 nm; trong đó x lớn hơn hoặc bằng 90. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc diệt nấm, thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt cỏ, thuốc xử lý hạt giống, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng, chế phẩm dược hỗ trợ dinh dưỡng, dược chất, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic, chất phụ gia, thực phẩm và thành phần thực phẩm và dạng tương tự, dạng tương đồng và dẫn xuất bậc một của chúng. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc chống béo phì, thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương, carotenoit, corticosteroid, chất ức chế elastaza, chất diệt nấm, thuốc điều trị ung thư, thuốc chống nôn, thuốc giảm đau, thuốc tim mạch, thuốc chống viêm như NSAID và chất ức chế COX-2, thuốc diệt giun sán, thuốc chống loạn nhịp, thuốc kháng sinh (bao gồm penixilin), thuốc chống đông, thuốc chống trầm cảm, thuốc trị tiểu đường, thuốc chống động kinh, thuốc kháng histamin, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chống lại tác dụng của muscarin, thuốc kháng mycobacterium, thuốc chống ung thư, chất ức chế miễn dịch, chất kháng tuyến giáp, thuốc kháng virus, thuốc chống lo lắng, thuốc bình thần (thuốc ngủ và thuốc an thần), chất làm se da, chất phong bế thụ thể nhận alpha-adrenalin, chất phong bế thụ thể nhận beta-adrenalin, sản phẩm máu và chất thay thế máu, thuốc co cơ tim, môi trường tương phản, thuốc xoa dịu cơn ho (thuốc long đờm và thuốc tiêu niêm dịch), chất chẩn đoán, chất chẩn đoán hình ảnh, thuốc lợi tiểu, thuốc gây tiết dopamin (chất chống hội chứng parkinson), thuốc cầm máu, chất miễn dịch, chất điều tiết lipid, chất giảm căng cơ, chất cường thần kinh đối giao cảm, canxitonin tuyến cận giáp và biphosphonat, prostaglandin, thuốc có tính phóng xạ, hormon giới tính (bao gồm steroid), chất chống dị ứng, thuốc kích thích và thuốc gây chán ăn, chất cường thần kinh giao cảm, thuốc tuyến giáp, chất gây giãn mạch và xanten. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: indometaxin, diclofenac, naproxen, meloxicam, metaxalon, xyclosporin A, progesteron xelecoxib, xilostazol, xiprofloxacin, axit 2,4-diclophenoxyaxetic,

anthraquinon, creatin monohydrat, glyphosat, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, lưu huỳnh, tribenuran và estradiol hoặc muối hoặc dẫn xuất bất kỳ của chúng. Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm được làm thích hợp cho việc đưa vào cơ thể bằng cách xông hít, đưa vào trong mũi và/hoặc phổi.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế mô tả phương pháp điều trị người cần điều trị, bao gồm bước sử dụng cho người này lượng có tác dụng điều trị của dược phẩm được nêu trong bản mô tả này. Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm được sử dụng bằng cách xông hít, đưa vào trong mũi và/hoặc phổi.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm được nêu trong bản mô tả này trong sản xuất thuốc dùng để điều trị người cần điều trị. Theo phương án được ưu tiên, thuốc được làm thích hợp cho việc sử dụng bằng cách xông hít, đưa vào trong mũi và/hoặc phổi.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất dược phẩm được nêu trong bản mô tả này, bao gồm bước trộn lẫn lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này hoặc chế phẩm như được nêu trong bản mô tả này, cùng với chất mang được dùng để tạo ra thuốc dạng liều được dùng.

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất sản phẩm thú y bao gồm bước trộn lẫn lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này hoặc chế phẩm như được nêu trong bản mô tả này, cùng với tá dược có thể chấp nhận được để tạo ra thuốc dạng liều có thể chấp nhận được để dùng trong thú y.

Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất sản phẩm nông nghiệp bao gồm bước trộn lẫn lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này hoặc chế phẩm như được nêu trong bản mô tả này. Tốt hơn là sản phẩm nông nghiệp được kết hợp với tá dược có thể chấp nhận được để tạo ra chế phẩm như, nhưng không giới hạn ở, hạt phân tán được trong nước, hạt có thể thấm ướt, hạt khô chảy được hoặc hạt tan được mà được sử dụng để tạo ra dung dịch dùng trong các ứng dụng nông nghiệp. Tốt hơn là sản phẩm này được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc diệt cỏ, thuốc diệt loài gây hại, thuốc xử lý hạt giống, chất an toàn dùng cho thuốc diệt cỏ, chất điều hòa sinh

trưởng thực vật và thuốc diệt nấm. Phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để làm tăng độ hòa tan của hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học trong nước hoặc các dung môi khác, giúp cho việc trộn và sản xuất tốt hơn, nhanh hơn hoặc triệt để hơn. Điều này giúp đem lại những tính năng cho sản phẩm ổn định hơn như tính năng khống chế cỏ dại, bệnh và loài gây hại tốt hơn và các lợi ích thực tiễn khác như vận hành cơ cấu máy móc nhanh hơn, làm sạch thùng và bình phun, ít chất tẩy rửa hơn, và tác động đến môi trường giảm.

Theo khía cạnh khác của phương pháp theo sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bột có các hạt hoạt chất với diện tích bề mặt cao. Bột này tạo ra hiệu quả tốt hơn trong các lĩnh vực như xử lý hạt giống khi bột khô được sử dụng cho hạt giống dưới dạng thuốc diệt nấm, chất an toàn dùng cho thuốc diệt cỏ, chất điều hòa sinh trưởng thực vật và các chất xử lý khác. Diện tích bề mặt cao hơn sẽ tạo ra nhiều hoạt tính hơn trên mỗi đơn vị trọng lượng hoạt chất được sử dụng.

Theo khía cạnh được ưu tiên khác, hoạt chất như thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt nấm và thuốc xử lý hạt giống theo phương pháp theo sáng chế được bào chế để tạo ra huyền phù chứa hoạt chất khi được bổ sung vào nước hoặc các dung môi khác. Vì huyền phù này sẽ có các hạt có kích cỡ rất nhỏ và diện tích bề mặt cao, nên chúng sẽ có ít nhất ba đặc điểm mong muốn ở mức cao. Đặc điểm thứ nhất là các hạt nhỏ có diện tích bề mặt cao sẽ bám dính tốt hơn vào bề mặt như lá và các tán lá khác mà huyền phù được sử dụng cho chúng. Điều này tạo ra khả năng chịu mưa tốt hơn và khoảng thời gian hoạt tính dài hơn. Khía cạnh thứ hai là các hạt nhỏ hơn có diện tích bề mặt cao hơn sẽ mang lại phạm vi tác dụng tốt hơn trên mỗi đơn vị trọng lượng hoạt chất được sử dụng. Ví dụ, nếu cần đến 100 hạt trên mỗi lá và nếu làm giảm đường kính hạt đến một phần ba đường kính ban đầu bằng các phương pháp theo sáng chế, thì có thể giảm đến khoảng 11% liều lượng ban đầu, dẫn đến chi phí thấp hơn, ít dư lượng hơn trên cây trồng đã được thu hoạch, và làm giảm tác động đến môi trường. Theo khía cạnh thứ ba, các hạt nhỏ hơn sẽ mang lại độ sinh khả dụng tốt hơn. Với nhiều hoạt chất có khả năng hòa tan thấp, như thuốc diệt nấm và thuốc diệt loài gây hại, các hạt bám dính vào nguyên liệu thực vật hòa tan chậm trong nhiều ngày và nhiều tuần, tạo ra sự bảo vệ liên tục chống lại bệnh và loài gây hại. Với phương pháp theo sáng chế có khả năng mang lại độ sinh khả dụng tốt hơn, trong nhiều trường hợp,

có thể làm giảm lượng hoạt chất cần sử dụng. Như với khía cạnh thứ hai, kết quả này sẽ làm giảm chi phí, giảm đến mức tối thiểu dư lượng và làm giảm tác động đến môi trường. Theo khía cạnh được ưu tiên ở mức độ cao của sáng chế, bột được tạo ra trong quy trình nghiền sẽ được xử lý bằng quy trình như tạo hạt khô hoặc ướt, làm cho bột chảy tự do và chứa hàm lượng bột mịn thấp nhưng có thể phân tán dễ dàng khi ở trong nước hoặc dung môi khác.

Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học là thuốc diệt cỏ, thuốc diệt loài gây hại, thuốc xử lý hạt giống, chất an toàn dùng cho thuốc diệt cỏ, chất điều hòa sinh trưởng thực vật hoặc thuốc diệt nấm được chọn từ nhóm bao gồm: 2-phenylphenol, 8-hydroxyquinolin sulfat, axibenzolar, rượu alyl, azoxystrobin, benomyl bazơ, benzalkoni clorua, biphenyl, blastixidin-S, hỗn hợp Bordeaux, boscalit, hỗn hợp Burgundy, butylamin, cadendazim, canxi polysulfit, captan, thuốc diệt nấm cacbamat, carbendazim, carvon, clopicrin, clothalonil, ciclopirox, clotrimazol, thuốc diệt nấm conazol, đồng hydroxit, đồng oxycloclorua, đồng sulfat, đồng(II) cacbonat, đồng(II) sulfat, cresol, cryprodinil, đồng (I) oxit, xycloheximit, xymoxanil, DBCP, axit dehydroaxetic, thuốc diệt nấm dicarboximit, difenoconazol, dimetomorph, diphenylamin, disulfiram, etoxyquin, famoxadon, fenamidon, fludioxonil, formaldehyt, fosetyl, fosetyl-nhôm, furfural, griseofulvin, hexaclobenzen, hexaclobutadien, hexaclophen, hexaconazol, imazalil, imidacloprit, iometan, iprodion, canxi lưu huỳnh, mancozeb, thủy ngân (II) clorua, thủy ngân (II) oxit, thủy ngân (I) clorua, metalaxyl, metam, metyl bromua, metyl isothioxyanat, metiram, natamycin, nystatin, thuốc diệt nấm organotin, oxythioquinox, penxycuron, pentaclophenol, phenyl thủy ngân axetat, kali thioxyanat, procymidon, propiconazol, propineb, pyraclostrobin, thuốc diệt nấm pyrazol, thuốc diệt nấm pyridin, pyrimetanil, thuốc diệt nấm pyrimidin, thuốc diệt nấm pyrol, thuốc diệt nấm quinolin, thuốc diệt nấm quinon, natri azit, streptomycin, lưu huỳnh, tebucanazol, thiabendazol, thiomersal, tolnaftat, tolylfluanit, triadimersol, tributyltin oxit, trifloxystrobin, triflumuron, axit undexylenic, thuốc diệt nấm ure, vinclozolin, ziram, 3-dihydro-3-metyl-1, 3-thiazol-2-yliden-xylic, 4-D este, 4-DB este, 4-parathion metyl, axetamiprit, aclonifen, acrinathrin, alaclo, allethrin, alpha-xypermethrin, nhôm phosphua, amitraz, anilophos, azaconazol, azinphos-etyl, azinphos-metyl, benalaxyl, benfluralin, benfuracarb, benfuresat, bensulit, benzoximat, benzoylprop-etyl,

betaxyfluthrin, beta-xypermethrin, bifenox, bifenthrin, binapacryl, bioallethrin, bioallethrin S, bioresmethrin, biteranol, Brodifacoum, bromophos, brompropylat, bromxynil, bromxynil este, bupirimat, buprofezin, butacarboxim, butaclo, butamifos, butoxycarboxin, butralin, butylat, canxi sulfat, cambda-xyhalothrin, carbetamit, carboxin, clodimeform, clofenvinphos, cloflurazuron, clomephos, clonitrofen, clobenzilat, clophoxim, clopropylat, clopropham, clopyrifos, clopyrifos-metyl, xinmetylin, cletodim, clomazon, clopyralit este, CMPP este, xyanophos, xycloat, xycloprothrin, xycloxydim, xyfluthrin, xyhalothrin, xypermethrin, xyphenothrin, xyproconazol, deltamethrin, demeton-S-metyl, desmedipham, dicloprop este, diclofos, diclofop-metyldietatyl, dicofol, difenoconazol, dimetaclo, dimetomoph, diniconazol, dinitramin, dinobuton, dioxabenzafos, dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorph, dodin, edifenphos, emamectin, empenthrin, endosulfan, EPNethiofencarb, epoxyconazol, esfenvalerat, etalfluralin, etofumesat, etoprophos, etoxyetyl, etofenprox, etridiazol, etrimphos, famoxadon, fenamiphos, fenarimol, fenazaquin, fenitrothion, fenobucarb, fenoxapropetyl, fenoxycarb, fenpropathrin, fenpropidin, fenpropimorph, fenthion, fenvalerat, fluazifop, fluazifop-P, flucloalin, fluxythrinate, flufenoxim, flufenoxuron, flumetralin, flodifen, floglycofen etyl, floxypr este, flurecol butyl, floclalinal, flusilazol, formothion, gamma-HCH, haloxyfop, haloxyfop-metyl, hexaflumuron, hydropren, imibenconazol, indoxacarb, ioxynil este, isofenphos, isoprocab, isopropalin, isoxathion, malathion, maneb, MCPA este, mecoprop-P este, mephospholan, metaldehyd, methidathion, metomyl, metopren, metoxyclo, metolaclo, mevinphos, monalit, myclobutanil, N-2, napropamit, nitrofen, nuarimol, oxadiazon, oxycarboxin, oxyflofen, penconazol, pendimetalin, permethrin, phenisopham, phenmedipham, phenothrin, phenthoat, phosalon, phosfolan, phosmet, picloram este, pirimicarb, pirimiphos-etyl, pirimiphos-metyl, pretilaclo, procloraz, profenofos, profluralin, promecarb, propaclo, propanil, propaphos, propaquizafop, propargit, propetamphos, pymetrozin, pyraclofos, pyridat, pyrifenox, quinalphos, quizalofop-P, resmethrin, Spinetoram J, Spinetoram L, Spinosad A, Spinosad B, tau-fluvalinat, tebuconazol, tebufenozit, tefluthrin, temephos, terbufos, tetraclorinphos, tetraconazol, tetradifon, tetramethrin, thiametoxam, tolclofos-metyl, tralomethrin, triadimefon, triadimenol, triazophos, triclopyr este, tridemorph, tridiphan, triflumizol, trifluralin, xylylcarb, 3-dihydro-3-

metyl-1, 3-thiazol-2-yliden-xyliden, 4-D este, 4-DB este, 4-parathion metyl,
 axetamiprit, axetoclo, aclonifen, acrinathrin, alaclo, allethrin, alpha-xypermethrin,
 nhôm phosphua, amitraz, anilophos, azaconazol, azinphos-etyl, azinphos-metyl,
 benalaxyl, benfluralin, benfuracarb, benfuresat, bensulit, benzoximat, benzoylprop-
 etyl, betaxyfluthrin, beta-xypermethrin, bifenox, bifenthrin, binapacryl, bioallethrin,
 bioallethrin S, bioresmethrin, biteranol, Brodifacoum, bromophos, brompropylat,
 bromxynil, bromxynil este, bupirimat, buprofezin, butacarboxim, butaclo, butamifos,
 butoxycarboxin, butralin, butylat, canxi sulfat, cambda-xyhalothrin, carbetamit,
 carboxin, clodimeform, clofenvinphos, cloflurazuron, clomephos, clonitrofen,
 clobenzilat, clophoxim, clopropylat, clopropham, clopyrifos, clopyrifos-metyl,
 xinmetylin, cletodim, clomazon, clopyralit este, CMPP este, xyanophos, xycloat,
 xycloprothrin, xycloxydim, xyfluthrin, xyhalothrin, xypermethrin, xyphenothrin,
 xyproconazol, deltamethrin, demeton-S-metyl, desmedipham, dicloprop este,
 diclofos, diclofop-metyldietatyl, dicofol, dimetaclo, dimetomoph, diniconazol,
 dinitramin, dinobuton, dioxabenzafos, dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorph,
 dodin, edifenphos, emamectin, empenthrin, endosulfan, EPNethiofencarb,
 epoxyconazol, esfenvalerat, etalfluralin, etofumesat, etoprophos, etoxyetyl, etoxyquin,
 etofenprox, etridiazol, etrimphos, fenamiphos, fenarimol, fenazaquin, fenitrothion,
 fenobucarb, fenoxapropetyl, fenoxycarb, fenpropathrin, fenpropidin, fenpropimorph,
 fenthiocarb, fenthion, fenvalerat, fluazifop, fluazifop-P, flucloalin, fluxythrinat,
 flufenoxim, flufenoxuron, flumetralin, flodifen, floglycofen etyl, floxypyr este,
 flurecol butyl, floclloalin, flusilazol, formothion, gamma-HCH, haloxyfop, haloxyfop-
 metyl, hexaflumuron, hydropren, imibenconazol, indoxacarb, ioxynil este, isofenphos,
 isoprocarb, isopropalin, isoxathion, malathion, maneb, MCPA este, mecoprop-P este,
 mephospholan, metaldehyt, methidathion, metomyl, metopren, metoxyclo,
 mevinphos, monalit, myclobutanil, myclobutanil, N-2, napropamit, nitrofen, nuarimol,
 oxadiazon, oxycarboxin, oxyflofen, penconazol, permethrin, phenisopham,
 phenmedipham, phenothrin, phenthoat, phosalon, phosfolan, phosmet, picloram este,
 pirimicarb, pirimiphos-etyl, pirimiphos-metyl, pretilaclo, procloraz, profenofos,
 profluralin, promecarb, propaclo, propanil, propaphos, propaquizafof, propargit,
 propetamphos, pymetrozin, pyridat, pyrifenox, quinalphos, quizalofop-P, resmethrin,
 Spinetoram J, Spinetoram L, Spinosad A, Spinosad B, tau-fluvalinat, tebufenozit,

tefluthrin, temephos, terbufos, tetrachlorinphos, tetraconazol, tetradifon, tetramethrin, thiametoxam, tolclofos-metyl, tralomethrin, triadimenol, triazophos, triclopyr este, tridemorph, tridiphan, triflumizol, trifluralin, xylylcarb và tổ hợp của chúng bất kỳ.

Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm được bao gồm bước trộn lẫn lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này cùng với tá dược có thể chấp nhận được để tạo ra chế phẩm mà có thể đưa lượng có tác dụng điều trị của hoạt chất đến vùng phổi hoặc mũi. Chế phẩm này có thể là, nhưng không giới hạn ở, chế phẩm bột khô để xông hít qua đường miệng vào phổi hoặc chế phẩm để xông hít qua mũi. Tốt hơn là phương pháp sản xuất chế phẩm này sử dụng lactoza, manitol, sucroza, sorbitol, xylitol hoặc các đường hoặc polyol khác làm chất nền nghiền đồng thời cùng với chất hoạt động bề mặt như, nhưng không giới hạn ở, lexitin, DPPC (dipalmitoyl phosphatidylcholin), PG (phosphatidylglyxerol), dipalmitoyl phosphatidyl etanolamin (DPPE), dipalmitoyl phosphatidylinositol (DPPI) hoặc phospholipit khác. Kích cỡ hạt của nguyên liệu được tạo ra bởi sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này giúp cho nguyên liệu được sol khí hóa dễ dàng và thích hợp cho các phương pháp cấp cho đối tượng cần chúng, bao gồm phương pháp đưa vào qua mũi và phổi.

Theo khía cạnh thứ mười, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm để ứng dụng trong công nghiệp như, nhưng không giới hạn ở, sơn, polyme hoặc lớp phủ chức năng khác, bao gồm bước trộn lẫn lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu hoạt tính được tạo ra bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này cùng với tá dược có thể chấp nhận được để tạo ra chế phẩm mà có thể đưa hạt hoạt chất như, nhưng không giới hạn ở, thuốc diệt nấm ở dạng rắn vào lớp phủ chống lại sự tấn công bởi các tác nhân sinh học như, nhưng không giới hạn ở, nấm hoặc tảo. Vì hạt nhỏ tạo ra độ bao phủ bề mặt của hoạt chất trên mỗi đơn vị trọng lượng lớn hơn so với hạt có kích cỡ thông dụng, nên cần ít hoạt chất hơn trong chế phẩm. Hạt được tạo ra bởi sáng chế cũng sẽ mang lại các ưu điểm tốt vì chúng có thể được kết hợp vào trong chế phẩm phủ mà không làm xuất hiện vật chất dạng hạt trong lớp phủ. Tốt hơn là phương pháp sản xuất chế phẩm này sử dụng titan dioxit, silic oxit, natri clorua hoặc các muối vô cơ khác cùng với chất hoạt động bề mặt hoặc polyme thích hợp. Tốt hơn là hoạt

chất là thuốc diệt nấm được chọn từ danh sách bao gồm: thuốc diệt cỏ, thuốc diệt loài gây hại, thuốc xử lý hạt giống, chất an toàn dùng cho thuốc diệt cỏ, chất điều hòa sinh trưởng thực vật và thuốc diệt nấm nêu trên.

Theo khía cạnh thứ mười một, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chất tương phản phóng xạ để sử dụng trong các thử nghiệm phóng xạ. Ví dụ phổ biến về chất này là bari sulfat được sử dụng phổ biến trong các xét nghiệm về đường dạ dày-ruột non. Các chất như bari sulfat về cơ bản không tan trong nước và hoạt động như các hạt rời rạc được phân tán khắp vùng thử nghiệm. Các chế phẩm chứa nguyên liệu hoạt tính khi được sử dụng làm chất tương phản phóng xạ được sản xuất bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này với các tá dược có thể chấp nhận được khác có thể được sử dụng để tạo ra độ nhạy gia tăng và độc tính thấp hơn nhờ diện tích bề mặt tăng được tạo ra bởi sự giảm kích cỡ hạt. Diện tích bề mặt tăng sẽ tạo ra độ bao phủ mô cần đo lớn hơn, tạo ra sự tương phản tốt hơn. Nếu chất này có tác dụng phụ độc hại, thì sự tương phản đối với mỗi đơn vị trọng lượng lớn hơn sẽ cho phép sử dụng ít chất tương phản hơn so với các chế phẩm thông thường. Ưu điểm khác của việc sản xuất chế phẩm này bằng cách sử dụng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này là khả năng sử dụng chất tương phản đó dưới dạng chế phẩm khô, nhờ đó loại trừ các khía cạnh không mong muốn của việc uống chế phẩm lỏng.

Theo khía cạnh thứ mười hai, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm dùng làm thực phẩm trong đó việc tạo ra các hạt nhỏ có các ưu điểm chức năng khác bên cạnh độ hòa tan của hoạt chất nhanh hơn. Một ví dụ là trường hợp hoạt chất là ca cao hoặc chất rắn thu được từ ca cao. Khi ca cao được chế biến trong quy trình sản xuất sôcôla, kích cỡ hạt phải được làm giảm dưới ngưỡng kích cỡ sao cho sôcôla có cảm giác nhuyễn khi ăn. Theo cách như vậy, hương vị tốt hơn được cho là nhờ các hạt ca cao nhỏ tạo ra. Sôcôla thượng hạng được biết là có sự phân bố kích cỡ hạt nhỏ. Bằng cách trộn lẫn lượng thích hợp của nguyên liệu hoạt tính, như ca cao, bột ca cao, hạt ca cao thô, ca cao nhão hoặc dịch ca cao được sản xuất bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này cùng với các thành phần thực phẩm khác, thực phẩm như sôcôla có thể được sản xuất. Phương pháp này có thể được thực hiện để cải thiện các thực phẩm hiện có như sôcôla hoặc tạo ra quy trình có hiệu quả hơn và tiết kiệm chi phí hơn đối với một số khía cạnh của phương pháp sản xuất thực phẩm. Khía cạnh

khác của sáng chế là sản xuất thực phẩm để uống bằng cách trộn lẫn lượng thích hợp của nguyên liệu hoạt tính, như ca cao, bột ca cao, hạt ca cao thô, ca cao nhão, dịch ca cao hoặc cà phê, được tạo ra bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này cùng với các thành phần thực phẩm khác. Nguyên liệu được tạo ra bằng cách sử dụng sáng chế này, có kích cỡ hạt rất nhỏ, có thể được sử dụng trực tiếp trong sản phẩm để uống mà không để lại cặn dư trong sản phẩm do kích cỡ hạt lớn. Ví dụ về sản phẩm này là ca cao để uống hoặc sôcôla để uống trong đó nguyên liệu ca cao có thể được nghiền với chất nền như, nhưng không giới hạn ở, đường, glucoza hoặc lactoza. Ngoài giải phóng hương vị tốt hơn, sản phẩm này có thể sử dụng trực tiếp sản phẩm tự nhiên trong khi các thực phẩm thông thường chỉ sử dụng các chất chiết tan trong nước. Ví dụ rõ ràng về sản phẩm này là sản phẩm cà phê. Cà phê dùng ngay là dạng thông dụng của sản phẩm này, nhưng nó được tạo ra bằng cách chiết hương vị từ hạt cà phê và sau đó chế biến nó thành bột tan được. Khi thực hiện việc này, một số hương vị phức hợp của cà phê bị biến mất. Để so sánh, cà phê được tạo ra từ hạt cà phê nghiền tạo ra đồ uống giàu hương vị hơn nhưng cần phải chế biến nhiều hơn và thường phải sử dụng các thiết bị đắt tiền. Một số loại cà phê sử dụng hạt cà phê nghiền trực tiếp trong tách nhưng phương pháp này để lại lớp cặn đặc ở đáy tách. Nguyên liệu được tạo ra bằng phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này sẽ khắc phục được các hạn chế trong tình trạng kỹ thuật này. Bằng cách tạo ra chế phẩm từ hạt cà phê, có thể có được hương vị đầy đủ và kích cỡ hạt nhỏ được tạo ra bởi sáng chế này tạo ra đồ uống trong đó các hạt được tạo huyền phù trong chất lỏng mà không tạo thành lớp cặn đặc. Ưu điểm khác của sáng chế này là nguyên liệu được tạo ra là bột khô mà sau đó có thể dễ dàng được đóng gói hoặc xử lý tiếp để tạo ra sản phẩm có thể bán được. Ưu điểm khác của sáng chế này là sản phẩm tự nhiên như cà phê được bao nang trong chất nền mang và do đó có các đặc tính xử lý bột tốt hơn so với sản phẩm tự nhiên được nghiền riêng lẻ. Nguyên liệu như cà phê có thể được nghiền trong máy nghiền năng lượng cao để tạo ra các hạt có kích cỡ nhỏ nhưng nguyên liệu sẽ dính và khó xử lý. Các kỹ thuật khác, như nghiền ướt, sẽ tốn kém hơn khi cần xử lý tiếp, như sấy phun, để tạo ra bột. Chất nền được ưu tiên để sử dụng trong quy trình nghiền theo khía cạnh này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lactoza, sucroza, fructoza, manitol, glucoza, xylitol, bột sữa, các chất rắn sữa khác và letixin. Theo một phương án, hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có kích cỡ bằng hoặc nhỏ hơn 20000 nm. Theo một phương án, hạt

nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có kích cỡ bằng hoặc nhỏ hơn 10000 nm. Theo một phương án, hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có kích cỡ bằng hoặc nhỏ hơn 5000 nm.

Mặc dù phương pháp theo sáng chế có ứng dụng đặc biệt trong việc tạo ra nguyên liệu hoạt tính sinh học kém tan trong nước, nhưng phạm vi bảo hộ của sáng chế không bị giới hạn ở đó. Ví dụ, phương pháp theo sáng chế cho phép tạo ra nguyên liệu hoạt tính sinh học có khả năng hòa tan trong nước ở mức cao. Nguyên liệu này có thể có các ưu điểm so với các nguyên liệu thông thường theo cách, ví dụ, tác dụng điều trị nhanh hơn hoặc liều thấp hơn. Ngược lại, các kỹ thuật nghiền ướt sử dụng nước (hoặc các dung môi phân cực tương đương khác) là không thể sử dụng được cho nguyên liệu này, vì các hạt hòa tan đáng kể trong dung môi.

Các khía cạnh và các ưu điểm khác của sáng chế sẽ được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này hiểu rõ từ phần mô tả sáng chế dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy SPEX, các ví dụ từ A đến S.

Fig.1B. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy SPEX, các ví dụ từ T đến AL.

Fig.1C. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy SPEX, các ví dụ từ AM đến BE.

Fig.1D. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy SPEX, các ví dụ từ BF đến BX.

Fig.1E. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy SPEX, các ví dụ từ BY đến CQ.

Fig.1F. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy SPEX, các ví dụ từ CR đến DJ.

Fig.1G. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy SPEX, các ví dụ từ DK đến EC.

Fig.1H. Hình vẽ thể hiện hình ảnh nhiễu xạ tia X: (A) sau khi nghiền naproxen

natri trong axit tartric; (B) naproxen natri chưa được nghiền và (C) axit naproxen chưa được nghiền.

Fig.2A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy mài HD01 loại 110 mL, các ví dụ từ A đến F.

Fig.3A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu chứa hỗn hợp của hai chất nền, được nghiền trong máy nghiền SPEX, các ví dụ từ A đến E.

Fig.4A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy mài HD01 loại 1 L, các ví dụ từ A đến G.

Fig.5A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy mài 1S loại 750 mL, các ví dụ từ A đến F.

Fig.6A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy mài 1S loại ½ Galon, các ví dụ từ A đến R.

Fig.6B. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy mài 1S loại ½ Galon, các ví dụ từ S đến AK.

Fig.6C. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy mài 1S loại ½ Galon, các ví dụ từ AL đến AU.

Fig.7A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của metaxalon được nghiền trong các máy nghiền khác nhau, các ví dụ từ A đến O.

Fig.8A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy nghiền Hicom, các ví dụ từ A đến P.

Fig.9A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy mài 1S loại 1½ Galon, các ví dụ từ A đến S.

Fig.9B. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong máy mài 1S loại 1½ Galon, các ví dụ từ T đến AL.

Fig.10A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu được nghiền trong các máy nghiền quy mô lớn khác nhau, các ví dụ từ A đến F.

Fig.11A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu dùng làm thực phẩm được nghiền trong máy nghiền SPEX, các ví dụ từ A đến S.

Fig.11B. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu dùng làm thực phẩm được nghiền trong máy nghiền SPEX, các ví dụ từ T đến AC.

Fig.12A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu dùng làm thực phẩm được nghiền trong máy mài 1S loại ½ Galon, các ví dụ từ A đến F.

Fig.12B. Các hình ảnh tại thời điểm kết thúc quy trình nghiền mẫu B trong ví dụ 12.

Fig.13A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của axit naproxen được nghiền trong manitol trong máy mài 1S loại ½ Galon, các ví dụ từ A đến M.

Fig.14A. Chế phẩm dạng bột và sự phân bố kích cỡ hạt của axit naproxen được nghiền trong máy nghiền SPEX và sự phân bố kích cỡ hạt sau khi lọc, các ví dụ từ A đến L.

Fig.15. Bảng mô tả sản phẩm nghiền của các hoạt chất khác nhau và một số chất nền không có hoạt chất, và kích cỡ hạt của các hoạt chất này cũng như kích cỡ hạt của các hoạt chất trong các hỗn hợp khác nhau được tạo ra để thử nghiệm đặc tính xử lý bột.

Fig.16. Độ bám dính của bột, góc nghỉ và kích cỡ hạt, được đo bằng kỹ thuật nhiễu xạ laze bột khô, của các hoạt chất/hỗn hợp khác nhau từ ví dụ 16.

Fig.17. Kết quả đo độ bám dính của bột đối với thép không gỉ; A: ví dụ 16, M; B: ví dụ 16, E; C: ví dụ 16, L; D: ví dụ 16, K.

Fig.18. Kết quả đo độ bám dính của bột đối với polypropylen; A: ví dụ 16, B; B: ví dụ 16, G; C: ví dụ 16, F; D: ví dụ 16, L.

Fig.19. Kết quả đo độ bám dính của bột đối với thủy tinh; A: ví dụ 16, G; B: ví dụ 16, M; C: ví dụ 16, F; D: ví dụ 16, B.

Fig.20. Dữ liệu tỷ trọng khối Bulk và Tap và dữ liệu từ các kết quả đo tính lưu biến của bột của các hoạt chất/hỗn hợp khác nhau từ ví dụ 16.

Fig.21. Ảnh SEM của mẫu S trong ví dụ 16 sau 20 phút nghiền 1000X.

Fig.22. Ảnh SEM của mẫu S trong ví dụ 16 sau 20 phút nghiền 6000X.

Fig.23. Ảnh SEM của mẫu S trong ví dụ 16 sau 20 phút nghiền 60000X.

Fig.24. Ảnh SEM của mẫu S trong ví dụ 16 sau 30 phút nghiền 1000X.

Fig.25. Ảnh SEM của mẫu S trong ví dụ 16 sau 30 phút nghiền 100000X.

Fig.26. Ảnh SEM của mẫu R trong ví dụ 16 sau 20 phút nghiền 1000X.

Fig.27. Ảnh SEM của mẫu R trong ví dụ 16 sau 20 phút nghiền 100000X.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tổng quát

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu rõ rằng sáng chế được nêu trong bản mô tả này có thể có các thay đổi và cải biến khác với các phương án được mô tả cụ thể. Cần phải hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các thay đổi và cải biến này. Sáng chế cũng bao gồm tất cả các bước, dấu hiệu, thành phần và nguyên liệu được nhắc đến hoặc được thể hiện trong bản mô tả này, ở dạng riêng lẻ hoặc ở dạng tổ hợp, và bất kỳ và tất cả các dạng tổ hợp của hai hoặc nhiều bước hoặc dấu hiệu bất kỳ.

Sáng chế không bị giới hạn ở phạm vi bởi các phương án cụ thể được nêu trong bản mô tả này, các phương án cụ thể này chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế. Các sản phẩm, chế phẩm và phương pháp tương đương về mặt chức năng rõ ràng là thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế được nêu trong bản mô tả này.

Sáng chế được nêu trong bản mô tả này có thể bao gồm một hoặc nhiều khoảng giá trị (ví dụ, kích cỡ, nồng độ, v.v.). Khoảng giá trị sẽ được hiểu là bao gồm tất cả các giá trị nằm trong khoảng này, bao gồm cả các giá trị xác định khoảng này, và các giá trị lân cận khoảng này mà tạo ra kết quả giống hoặc về cơ bản giống với các giá trị mà lân cận trực tiếp với giá trị xác định ranh giới của khoảng này.

Toàn bộ phần bộc lộ của tất cả các tài liệu công bố (bao gồm patent, đơn sáng chế, bài báo chuyên đề, sổ tay phòng thí nghiệm, sách, hoặc các tài liệu khác) được trích dẫn trong bản mô tả này đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Việc viện dẫn này không phải là thừa nhận rằng tài liệu tham khảo bất kỳ trong số các tài liệu tham khảo này tạo thành tình trạng kỹ thuật hoặc là một phần của kiến thức phổ biến chung của người làm việc trong lĩnh vực liên quan đến sáng chế này.

Trong bản mô tả này, trừ khi trong ngữ cảnh có yêu cầu theo cách khác, từ “chứa” hoặc các biến thể, như “có” hoặc “gồm có” sẽ được hiểu là chỉ việc bao gồm

dấu hiệu hoặc nhóm dấu hiệu đã nêu, nhưng không loại trừ bất kỳ dấu hiệu hoặc nhóm dấu hiệu khác nào. Cũng cần lưu ý rằng trong bản mô tả này, và đặc biệt là trong các yêu cầu bảo hộ và/hoặc các đoạn mô tả, các thuật ngữ như “chứa”, “được chứa”, “gồm có” và dạng tương tự có thể có nghĩa được quy định trong luật về sáng chế của Hoa Kỳ; ví dụ, chúng có thể có nghĩa là “bao gồm”, “được bao gồm”, “gồm”, và dạng tương tự.

“Lượng có tác dụng điều trị” trong bản mô tả này liên quan đến phương pháp điều trị và đặc biệt là liều lượng thuốc, có nghĩa là liều lượng tạo ra đáp ứng sinh lý đặc hiệu mà để thu được đáp ứng đó, thuốc cần được sử dụng cho số lượng đáng kể đối tượng cần điều trị. Cần nhấn mạnh rằng “lượng có tác dụng điều trị” được sử dụng cho đối tượng cụ thể trong trường hợp cụ thể sẽ không phải là luôn luôn hiệu quả trong điều trị các bệnh được nêu trong bản mô tả này, thậm chí mặc dù liều lượng này được cho là “lượng có tác dụng điều trị” bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Cần phải hiểu thêm rằng liều lượng thuốc, trong các trường hợp cụ thể, được xác định dưới dạng liều dùng qua đường miệng, hoặc liên quan đến lượng thuốc đo được trong máu.

Thuật ngữ “ức chế” được định nghĩa là bao gồm các nghĩa được chấp nhận chung của nó, bao gồm ngăn chặn, ngăn ngừa, hạn chế, và làm giảm, làm dừng, hoặc đảo ngược sự tiến triển hoặc độ nghiêm trọng, và tác động lên triệu chứng tạo thành. Như vậy, sáng chế bao gồm cả sử dụng trong dự phòng và sử dụng trong trị liệu y tế, khi thích hợp.

Thuật ngữ “nguyên liệu hoạt tính sinh học” được định nghĩa là hợp chất có hoạt tính sinh học hoặc chất chứa hợp chất có hoạt tính sinh học. Theo định nghĩa này, hợp chất thường được hiểu là thực thể hóa học riêng biệt trong đó công thức hoặc các công thức hóa học có thể được sử dụng để mô tả chất này. Các hợp chất này thường sẽ, nhưng không nhất thiết là phải, được nhận biết trong tài liệu kỹ thuật bằng hệ thống phân loại duy nhất, như số CAS. Một số hợp chất có thể có cấu trúc phức tạp hơn và có cấu trúc hóa học hỗn hợp. Đối với các hợp chất này, chúng có thể chỉ có công thức thực nghiệm hoặc được nhận diện một cách định tính. Hợp chất thường sẽ là nguyên liệu tinh khiết, mặc dù dự đoán rằng có tới 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% của hợp chất là các tạp chất khác và dạng tương tự. Ví dụ về các hợp chất

có hoạt tính sinh học là, nhưng không giới hạn ở, thuốc diệt nấm, thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt cỏ, thuốc xử lý hạt giống, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng, chế phẩm dược hỗ trợ dinh dưỡng, dược chất, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic, chất phụ gia, thực phẩm và thành phần thực phẩm và dạng tương tự, dạng tương đồng và dẫn xuất bậc một của chúng. Chất chứa hợp chất có hoạt tính sinh học là chất bất kỳ mà có hợp chất có hoạt tính sinh học với vai trò là một trong số các thành phần của nó. Ví dụ về các chất chứa hợp chất có hoạt tính sinh học là, nhưng không giới hạn ở, sản phẩm và chế phẩm dược, sản phẩm và chế phẩm mỹ phẩm, sản phẩm và chế phẩm công nghiệp, sản phẩm và chế phẩm nông nghiệp, thực phẩm, hạt giống, ca cao và ca cao rắn, cà phê, thảo mộc, gia vị, các nguyên liệu thực vật khác, chất khoáng, sản phẩm động vật, vỏ và nguyên liệu xương khác.

Thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ “hợp chất có hoạt tính sinh học”, “hoạt chất”, “nguyên liệu hoạt tính” sẽ có nghĩa giống nhau như nguyên liệu hoạt tính sinh học.

Thuật ngữ “chất nền nghiền” được định nghĩa là chất trợ bất kỳ mà có thể hoặc được kết hợp và được nghiền cùng với nguyên liệu hoạt tính sinh học. Các thuật ngữ “chất nền nghiền đồng thời” và “chất nền” có thể được dùng thay thế với “chất nền nghiền”.

Thuật ngữ “có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn” được định nghĩa là khi kích cỡ hạt trung vị (theo thể tích) của nguyên liệu hoạt tính được tạo ra bằng quy trình tạo ra thông thường là giống, với kích cỡ trung vị $\pm 20\%$; tương tự, với kích cỡ trung vị ± 5 micron; hoặc lớn hơn, khi kích cỡ trung vị lớn hơn kích cỡ hạt nguyên liệu hoạt tính được tạo ra bởi quy trình được nêu trong bản mô tả này nhưng nhỏ hơn hoặc bằng 20 micron.

Thuật ngữ “quy trình thông thường” được định nghĩa là quy trình tạo ra kiểu khô khác (khác với quy trình được nêu trong bản mô tả này) trong đó nguyên liệu hoạt tính sinh học được làm giảm kích cỡ hạt. Ví dụ về quy trình này là, nhưng không giới hạn ở, quy trình nghiền bi thông thường (trong đó không có mặt chất nền hoặc nguyên liệu hoạt tính chiếm lớn hơn 80% trọng lượng), nghiền kiểu chót, nghiền dùng tia phun hoặc các quy trình nghiền dùng năng lượng lưu chất khác.

Thuật ngữ “hạt nano” được định nghĩa là có đường kính trung vị (theo thể tích) là 1000 nm hoặc nhỏ hơn.

Thuật ngữ “hạt micro” được định nghĩa là có đường kính trung vị (theo thể tích) nằm trong khoảng từ 1000 nm đến 20000 nm, tính cả hai giá trị đầu mút.

Thuật ngữ “hạt composit” được định nghĩa là tổ hợp của cỡ hạt nano và/hoặc cỡ hạt micro của nguyên liệu hoạt tính sinh học cùng với hạt chất nền nghiền (đã nghiền hoặc đã nghiền một phần) thành hạt lớn hơn.

Thuật ngữ “hỗn hợp” được định nghĩa là hỗn hợp tạo thành của nguyên liệu hoạt tính sinh học và hạt tá được kết hợp cùng nhau trong quy trình, có tác dụng hoặc tác dụng dự định phân bố các hạt hoạt chất và hạt tá được với sự phân bố đồng nhất khắp hỗn hợp bột cuối cùng. Theo định nghĩa này, thuật ngữ tá được và chất nền có thể thay thế lẫn nhau. Tập hợp các hạt composit được tạo ra bởi sáng chế nêu trong bản mô tả này là một ví dụ về hỗn hợp. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bằng cách sử dụng các quy trình trộn lẫn đơn giản mà không bao gồm bước tạo hạt nhưng có thể bao gồm bước nghiền.

Thuật ngữ “độ đồng nhất hàm lượng” được định nghĩa là thước đo cho việc nguyên liệu hoạt tính được phân bố khắp hỗn hợp đều đến mức độ nào. Hỗn hợp có độ đồng nhất hàm lượng tốt hơn sẽ có nồng độ hoạt chất giống nhau trong nhiều mẫu được lấy từ các vị trí khác nhau (ví dụ: phần đầu, phần giữa và phần đáy) trong hỗn hợp. Thông thường, độ đồng nhất hàm lượng được đo bằng cách thử nghiệm mẫu bằng kỹ thuật HPLC hoặc kỹ thuật tương tự để xác định nồng độ hoạt chất trong mẫu. Thông thường, độ đồng nhất hàm lượng được thể hiện dưới dạng % độ lệch của nhiều mẫu lấy từ nồng độ đã biết của toàn bộ hỗn hợp.

Thuật ngữ “phân tách” là sự phân tầng của sự phân bố kích cỡ hạt của bột hoặc hỗn hợp. Sự phân tách này có thể gây ra bởi quá trình vật lý bất kỳ, nhưng nó thường xảy ra khi bột hoặc hỗn hợp trải qua quá trình chảy hoặc chuyển động khác. Ví dụ về các quá trình mà có thể tạo ra sự phân tách là, nhưng không giới hạn ở, vận chuyển, trộn lẫn và chảy trong phễu hoặc thiết bị xử lý khác. Bột hoặc hỗn hợp ở trạng thái chưa phân tách sẽ có sự phân bố kích cỡ hạt đều khắp toàn bộ bột hoặc hỗn hợp sao cho mẫu bất kỳ được lấy từ phần bất kỳ của túi hoặc vật chứa bột (như phần đầu, phần giữa, phần đáy) sẽ đều cho kết quả sự phân bố kích cỡ hạt giống nhau. Trong bột đã

trải qua sự phân tách, một số phần của bột sẽ có nhiều hạt lớn hơn so với các phần khác, và một số phần sẽ có nhiều hạt nhỏ hơn so với các phần khác của bột. Trong bột đã phân tách, các mẫu được lấy từ các vị trí khác nhau trong túi hoặc vật chứa bột (như phần đầu, phần giữa, phần đáy) sẽ thường thể hiện sự khác biệt nào đó về sự phân bố kích cỡ hạt.

Hỗn hợp và hạt composit

Kỹ thuật thông thường để làm giảm kích cỡ (trong quy trình khô) của các hạt hoạt chất là kỹ thuật nghiền dùng năng lượng lưu chất. Một ví dụ về kỹ thuật này là kỹ thuật nghiền dùng tia phun (còn được gọi là micron hóa). Kỹ thuật này và các kỹ thuật nghiền tương tự khác thường làm giảm kích cỡ hạt đến phạm vi từ 2 đến 10 micron. Bột được tạo ra từ kỹ thuật nghiền dùng tia phun thường có các đặc tính xử lý bột kém. Bột này thường kết dính, có đặc tính chảy kém, có điện tích tĩnh cao và tỷ trọng khối thấp. Để bào chế nguyên liệu hoạt tính đã được micron hóa này thành sản phẩm như, nhưng không giới hạn ở, thuốc liều rắn dùng qua đường miệng hoặc bột xông hít, trước tiên phải bào chế thành hỗn hợp thích hợp với các tá dược khác. Việc tạo ra hỗn hợp không phải là quy trình thông thường, vì các đặc tính xử lý kém của nguyên liệu đã được micron hóa làm cho quy trình bất kỳ trở nên khó khăn. Việc tạo ra hỗn hợp có nhiều lợi ích như pha loãng hoạt chất đến liều thấp hơn, tạo khối hoạt chất để tạo ra thuốc dạng liều có kích cỡ thiết thực và việc tạo ra bột có đặc tính chảy tốt hơn giúp dễ dàng xử lý trong các quy trình sản xuất sau đó, như tạo hạt hoặc tạo viên nén.

Để tạo ra hỗn hợp có các đặc tính xử lý bột cải thiện, các tá dược với kích cỡ hạt lớn hơn đáng kể so với hoạt chất đã được micron hóa có thể được sử dụng. Tuy nhiên, phương pháp này có nhược điểm là sự phân tách tiềm ẩn trong quy trình trộn lẫn hoặc quy trình sau đó. Nếu sự phân tách hỗn hợp này xảy ra, độ đồng nhất hàm lượng sẽ kém, là điều rất không mong muốn trong sản xuất dược phẩm. Nếu các tá dược với kích cỡ hạt tương tự với hoạt chất đã được micron hóa được sử dụng, thì sự phân tách ít có khả năng xảy ra, nhưng các đặc tính xử lý bột của nguyên liệu sẽ kém. Trong thực tiễn, thường dàn xếp sử dụng tá dược có cỡ hạt trung gian. Trong trường hợp này, việc trộn lẫn và xử lý cẩn thận có thể duy trì độ đồng nhất hàm lượng có thể chấp nhận được, và các đặc tính xử lý bột được cải thiện đủ để tạo thuận lợi cho việc xử lý tiếp như tạo hạt khô hoặc ướt.

Nếu đòi hỏi mức độ đồng nhất hàm lượng cao, phương pháp thay thế sẽ là xử lý tá được và hoạt chất trong máy nghiền dùng tia phun cùng với nhau. Quy trình này sẽ tạo ra hỗn hợp trong đó tá được và hoạt chất có kích cỡ hạt gần như giống nhau, nhờ đó ngăn chặn sự phân tách. Tuy nhiên, nguyên liệu này sẽ có các đặc tính xử lý bột kém và sẽ cần phải xử lý cẩn thận trong các quy trình sau đó. Nguyên liệu này có thể sẽ cần phải được tạo hạt khô hoặc ướt.

Với một phát hiện bất ngờ và ngạc nhiên, sáng chế nêu trong bản mô tả này khắc phục được cả hai vấn đề này. Thậm chí bất ngờ hơn là sáng chế khắc phục được các vấn đề này ngay cả khi các hạt hoạt chất được tạo ra trong quy trình nghiền nhỏ hơn đáng kể so với các hạt hoạt chất được tạo ra trong quy trình nghiền thông thường như nghiền dùng tia phun. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ dự đoán rằng nếu các hạt 2 μm có các đặc tính xử lý bột kém thì các hạt 200 nm sẽ có các đặc tính xử lý bột kém hơn đáng kể.

Quy trình được đề xuất trong bản mô tả này được nghĩ là khắc phục được cả hai vấn đề về đặc tính xử lý bột kém và độ đồng nhất hàm lượng kém bằng cách tạo ra đồng thời các hạt hoạt chất nano và/hoặc hạt hoạt chất micro, trộn lẫn các hạt này với chất nền nghiền (tá được), và tạo thành các hạt compozit chứa hạt hoạt chất và hạt chất nền. Bằng cách này, tạo ra được bột với ba lợi ích rõ ràng trong quy trình “một bình”. Thứ nhất, tạo ra các hạt hoạt chất nano và/hoặc hạt hoạt chất micro, thứ hai, kích cỡ hạt của hỗn hợp được tạo ra đủ lớn để tạo ra các đặc tính xử lý bột tốt hơn so với các phương pháp thông thường, và thứ ba, sự tạo thành các hạt compozit tạo ra độ đồng nhất hàm lượng rất cao.

Trong quy trình được đề xuất trong bản mô tả này, các hạt hoạt chất được cho là phân bố đồng nhất khắp hạt compozit sao cho mỗi hạt compozit đều chứa cùng tỷ lệ hoạt chất và tá được. Điều này có nghĩa là ngay cả nếu sự phân tách có thể xảy ra, thì hỗn hợp vẫn giữ được độ đồng nhất hàm lượng tốt. Ngược lại, hỗn hợp thông thường được tạo ra với các hạt hoạt chất nhỏ hơn so với các hạt tá được sẽ có độ đồng nhất hàm lượng kém nếu hỗn hợp có thể bị phân tách.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này nhận thấy rằng sẽ có lợi nếu đo sự phân bố kích cỡ hạt của bột hoặc hỗn hợp bột vì thông tin này có thể được sử dụng để dự đoán các đặc tính xử lý bột. Phương pháp được sử dụng để xác định kích cỡ hạt

của bột là đã biết rõ trong tình trạng kỹ thuật. Một số phương pháp phổ biến bao gồm đo nhiễu xạ laze của dòng bột phân tán trong không khí. Việc đo nhiễu xạ laze cũng có thể được thực hiện trong dung môi trong đó dung môi này không hòa tan bất kỳ bột hoặc các hạt trong bột nào. Phương pháp giống như vậy có thể được sử dụng để xác định sự phân bố kích cỡ của hỗn hợp bột, hoặc trong trường hợp theo sáng chế, của hạt compozit. Trong trường hợp theo sáng chế, sự phân bố kích cỡ hạt của compozit và hỗn hợp là khái niệm giống nhau. Trong trường hợp khi phép đo dựa vào dung môi được sử dụng để xác định đặc điểm của hạt compozit, cần phải cẩn thận để đảm bảo rằng dung môi không phá vỡ compozit vì điều này sẽ không thể hiện đúng động thái của compozit dưới dạng bột khô. Vì lý do này, tốt hơn là đo sự phân bố kích cỡ hạt của compozit bằng cách sử dụng phương pháp bột khô như phân tán trong không khí kết hợp với nhiễu xạ laze.

Tốt hơn là các hạt hỗn hợp có kích cỡ hạt trung vị, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc lớn hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 2000 nm, 3000 nm, 4000 nm, 5000 nm, 6000 nm, 8000 nm, 10000 nm, 15000 nm, 20000 nm. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung vị bằng hoặc nhỏ hơn 50 micron.

Tốt hơn là các hạt hỗn hợp có giá trị trung bình trọng số theo thể tích ($D_{4,3}$) bằng hoặc lớn hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 5000 nm, 10000 nm, 15000 nm, 20000 nm, 25000 nm, 35000 nm, 40000 nm. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung vị bằng hoặc nhỏ hơn 70 micron.

Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của các hạt trong hỗn hợp, trên cơ sở thể tích hạt, được chọn từ nhóm bao gồm: lớn hơn 2 micron ($\% > 2$ micron) được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% và 95%; lớn hơn 10 micron ($\% > 10$ micron) được chọn từ nhóm bao gồm: 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% và 95%; bằng hoặc nhỏ hơn 20 micron ($\% < 20$ micron) được chọn từ nhóm bao gồm: 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100%

Các đặc tính xử lý bột

Thuật ngữ “đặc tính xử lý bột” dùng để chỉ, nhưng không giới hạn ở, ít nhất một trong số đặc tính chảy của sản phẩm; điện tích tĩnh, đặc tính kết tụ, đặc tính kết dính, đặc tính đồng nhất, độ đồng nhất hàm lượng, độ đồng nhất hàm lượng sau khi phân tách, lượng bột bụi, tính lưu biến của bột, đặc tính phân tách, tỷ trọng khối, tính

chảy của bột, độ nén, độ thấm và/hoặc đặc tính bốc cháy. Quy trình được đề xuất trong bản mô tả này để nghiên cứu nguyên liệu hoạt tính sinh học và tạo ra kích cỡ hạt giảm trong đó bột và/hoặc hỗn hợp được tạo ra bằng quy trình theo sáng chế có các đặc tính xử lý bột tốt hơn so với các đặc tính xử lý của bột được tạo ra bằng quy trình thông thường mà tạo ra kích cỡ hạt của nguyên liệu hoạt tính sinh học giống, tương tự hoặc lớn hơn khi sản phẩm được lưu trữ trong lọ nhỏ, túi, vật chứa hoặc các bao kín khác; được phân phối; được trộn lẫn; được tạo hạt (ướt hoặc khô); được đóng gói hoặc được nhồi và được xử lý và/hoặc được vận chuyển trong các bước sản xuất khác.

Theo một phương án được ưu tiên, các đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế được cải thiện so với các đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có đặc tính chảy của bột tốt hơn so với đặc tính chảy của bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Đây là ưu điểm đặc biệt trong quá trình xử lý nguyên liệu. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có điện tích tĩnh nhỏ hơn so với điện tích tĩnh của nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là điện tích tĩnh của sản phẩm được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 10 nC/g, nhỏ hơn 5 nC/g, nhỏ hơn 3 nC/g, nhỏ hơn 2 nC/g, nhỏ hơn 1,5 nC/g, nhỏ hơn 1,25 nC/g, nhỏ hơn 1 nC/g, nhỏ hơn 0,75 nC/g, nhỏ hơn 0,5 nC/g, nhỏ hơn 0,25 nC/g hoặc nhỏ hơn 0,1 nC/g. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có profin độ kết dính nhỏ hơn so với profin độ kết dính của nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là năng lượng riêng (trong đó giá trị nhỏ hơn thể hiện độ kết dính nhỏ hơn), được đo bằng tính lưu biến của bột, của sản phẩm được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 12 mJ/g, nhỏ hơn 10 mJ/g, nhỏ hơn 9 mJ/g, nhỏ hơn 8 mJ/g, nhỏ hơn 7 mJ/g, nhỏ hơn 6 mJ/g, nhỏ hơn 5 mJ/g nhỏ hơn 4 mJ/g hoặc nhỏ hơn 3 mJ/g. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có xu hướng kết tụ nhỏ hơn so với xu hướng kết tụ của nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có xu hướng bám dính nhỏ hơn vào các vật liệu khác như, nhưng không giới hạn ở, thép không gỉ, thủy tinh, chất dẻo,

polyetylen và polypropylen so với xu hướng bám dính của nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường.

Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có độ đồng nhất tăng so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học duy trì được độ đồng nhất tốt hơn của nó mặc dù có rất nhiều bước và cải biến quy trình đối với nguyên liệu này. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học duy trì được độ đồng nhất tốt hơn của nó mặc dù có mức độ phân tách nào đó. Ví dụ, ngay cả nếu hạt nguyên liệu sinh học có kích cỡ thay đổi phân tách, lượng hoạt chất đồng nhất vẫn được duy trì trong hạt. Tốt hơn là độ đồng nhất hàm lượng của nguyên liệu hoạt tính sinh học trong khắp hỗn hợp (ngay cả sau khi phân tách) thay đổi từ hàm lượng trung bình thêm một tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn hoặc bằng tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 3,0%, 4,0% và 5,0%.

Tốt hơn là các hạt compozit được tạo ra bằng phương pháp theo sáng chế chứa cả nguyên liệu hoạt tính sinh học và nguyên liệu nền và các hạt compozit này có độ đồng nhất tăng so với vật chất được tạo ra bằng quy trình thông thường. Việc này có các ưu điểm trong việc sản xuất được phẩm nhờ đó các hạt compozit được tạo ra bằng phương pháp theo sáng chế sẵn sàng để sử dụng và không cần phải bổ sung thêm các tá dược khác để tạo khối vật chất để có thể bào chế nó. Ngoài ra, các hạt compozit được tạo ra bằng phương pháp theo sáng chế chứa cả nguyên liệu hoạt tính sinh học và nguyên liệu nền và các hạt compozit này có đặc tính chảy tốt hơn so với các hạt được tạo ra bằng quy trình thông thường.

Điều này được hiểu là các ưu điểm đáng kể trong việc tạo ra các hạt nano và/hoặc hạt micro. Ví dụ, trong quá trình bào chế hoạt chất đã được micron hóa bằng quy trình thông thường, các hoạt chất phải được trộn lẫn với tá dược tạo khối và sau đó tiếp tục được xử lý (tạo hạt khô hoặc ướt để cải thiện độ chảy của sản phẩm) một cách cẩn thận để tránh làm phân tách độ đồng nhất hàm lượng kém. Tuy nhiên, các hoạt chất được tạo ra bằng sáng chế này (mà có thể được tạo ra với kích cỡ nhỏ hơn 1 μm , là kích cỡ mà người có hiểu biết trung bình sẽ dự kiến rằng có các vấn đề về sự

phân tách kém hơn đáng kể) được tạo thành các hạt composit với nguyên liệu nền trong cùng một quy trình, nhờ đó có đặc tính đồng nhất tốt hơn so với các hoạt chất được tạo ra bằng quy trình thông thường, và không cần đến các bước xử lý tiếp theo.

Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có lượng bột bụi giảm so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống; tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có tính lưu biến cải thiện so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường.

Tốt hơn là ứng suất cắt của sản phẩm được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 3 kPa, nhỏ hơn 2,75 kPa, nhỏ hơn 2,5 kPa, nhỏ hơn 2,35 kPa, nhỏ hơn 2,25 kPa, nhỏ hơn 2,1 kPa, nhỏ hơn 2,0 kPa, nhỏ hơn 1,85 kPa, nhỏ hơn 1,75 kPa, nhỏ hơn 1,50 kPa, nhỏ hơn 1,25 kPa hoặc nhỏ hơn 1,0 kPa. Tốt hơn là năng lượng chảy cơ sở của sản phẩm được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 500 mJ, nhỏ hơn 450 mJ, nhỏ hơn 400 mJ, nhỏ hơn 375 mJ, nhỏ hơn 350 mJ, nhỏ hơn 325 mJ, nhỏ hơn 300 mJ hoặc nhỏ hơn 250. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có mức độ phân tách giảm so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có tỷ trọng khối hoặc tỷ trọng khối sau rút nước tăng so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là tỷ trọng khối của sản phẩm được chọn từ nhóm bao gồm: lớn hơn 0,3 g/mL, lớn hơn 0,4 g/mL, lớn hơn 0,45 g/mL, lớn hơn 0,5 g/mL, lớn hơn 0,55 g/mL, lớn hơn 0,60 g/mL, lớn hơn 0,65 g/mL, lớn hơn 0,7 g/mL, lớn hơn 0,75 g/mL, lớn hơn 0,80 g/mL, lớn hơn 0,85 g/mL, lớn hơn 0,90 g/mL hoặc lớn hơn 1,0 g/mL. Tốt hơn là tỷ trọng khối sau rút nước của sản phẩm được chọn từ nhóm bao gồm: lớn hơn 0,3 g/mL, lớn hơn 0,4 g/mL, lớn hơn 0,45 g/mL, lớn hơn 0,5 g/mL, lớn hơn 0,55 g/mL, lớn hơn 0,60 g/mL, lớn hơn 0,65 g/mL, lớn hơn 0,7 g/mL, lớn hơn 0,75 g/mL, lớn hơn 0,80 g/mL, lớn hơn 0,85 g/mL, lớn hơn 0,90 g/mL hoặc lớn hơn 1,0 g/mL. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có tính chảy của bột như được định nghĩa bằng tỷ lệ Hausner hoặc chỉ số Carr tốt hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có độ nén

nhỏ hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là % độ nén, được đo bằng cách sử dụng lưu biến kế đo bột, nhỏ hơn % được chọn từ nhóm bao gồm: 30, 25, 20, 17, 15, 13 và 10. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có độ thấm tăng so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là sự giảm áp suất (trong đó sự giảm áp suất nhỏ thể hiện độ thấm tốt hơn), được đo dưới dạng sự giảm áp suất dọc theo tầng bột trong lưu biến kế đo bột, được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 20mBar, nhỏ hơn 15mBar, nhỏ hơn 10mBar, nhỏ hơn 7mBar, nhỏ hơn 5mBar, nhỏ hơn 4mBar hoặc nhỏ hơn 3mBar. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có năng lượng bốc cháy tối thiểu cao hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có tốc độ chảy qua phễu cao hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có đường kính lỗ định cỡ tới hạn nhỏ hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có góc nghỉ nhỏ hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế có góc nghỉ động lực nhỏ hơn so với nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn được tạo ra bằng quy trình thông thường.

Theo một phương án được ưu tiên, các đặc tính xử lý bột của hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế được cải thiện so với các đặc tính xử lý bột của hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có đặc tính chảy của bột tốt hơn so với đặc tính chảy của bột của hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Đây là ưu điểm đặc biệt trong quá trình xử lý nguyên liệu. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có điện tích tĩnh nhỏ hơn so với điện tích tĩnh của hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là điện tích tĩnh của sản phẩm

được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 10 nC/g, nhỏ hơn 5 nC/g, nhỏ hơn 3 nC/g, nhỏ hơn 2 nC/g, nhỏ hơn 1,5 nC/g, nhỏ hơn 1,25 nC/g, nhỏ hơn 1 nC/g, nhỏ hơn 0,75 nC/g, nhỏ hơn 0,5 nC/g, nhỏ hơn 0,25 nC/g hoặc nhỏ hơn 0,1 nC/g. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có profin độ kết dính nhỏ hơn so với profin độ kết dính của hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là năng lượng riêng (trong đó giá trị nhỏ hơn thể hiện độ kết dính nhỏ hơn), được đo bằng tính lưu biến của bột, của sản phẩm được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 12 mJ/g, nhỏ hơn 10 mJ/g, nhỏ hơn 9 mJ/g, nhỏ hơn 8 mJ/g, nhỏ hơn 7 mJ/g, nhỏ hơn 6 mJ/g, nhỏ hơn 5 mJ/g, nhỏ hơn 4 mJ/g hoặc nhỏ hơn 3 mJ/g. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có xu hướng kết tụ nhỏ hơn so với xu hướng kết tụ của hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có xu hướng bám dính vào các vật liệu khác như, nhưng không giới hạn ở, thép không gỉ, thủy tinh, chất dẻo, polyetylen và polypropylen nhỏ hơn so với xu hướng bám dính của hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường.

Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có độ đồng nhất tăng so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học duy trì được độ đồng nhất tốt hơn của nó mặc dù có rất nhiều bước và cải biến quy trình đối với nguyên liệu này. Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học duy trì được độ đồng nhất tốt hơn của nó mặc dù có mức độ phân tách nào đó. Ví dụ, ngay cả nếu hạt nguyên liệu sinh học có kích cỡ thay đổi phân tách, lượng hoạt chất đồng nhất vẫn được duy trì trong hạt. Tốt hơn là độ đồng nhất hàm lượng của nguyên liệu hoạt tính sinh học trong khắp hỗn hợp (ngay cả sau khi phân tách) thay đổi từ hàm lượng trung bình thêm một tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn hoặc bằng tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 3,0%, 4,0% và 5,0%.

Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có lượng bột bụi giảm so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn)

được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có tính lưu biến cải thiện so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường.

Tốt hơn là ứng suất cắt của sản phẩm được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 3 kPa, nhỏ hơn 2,75 kPa, nhỏ hơn 2,5 kPa, nhỏ hơn 2,35 kPa, nhỏ hơn 2,25 kPa, nhỏ hơn 2,1 kPa, nhỏ hơn 2,0 kPa, nhỏ hơn 1,85 kPa, nhỏ hơn 1,75 kPa, nhỏ hơn 1,50 kPa, nhỏ hơn 1,25 kPa hoặc nhỏ hơn 1,0 kPa. Tốt hơn là năng lượng chảy cơ sở của sản phẩm được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 500 mJ, nhỏ hơn 450 mJ, nhỏ hơn 400 mJ, nhỏ hơn 375 mJ, nhỏ hơn 350 mJ, nhỏ hơn 325 mJ, nhỏ hơn 300 mJ hoặc nhỏ hơn 250. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có mức độ phân tách giảm so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có tỷ trọng khối hoặc tỷ trọng khối sau rút nước tăng so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là tỷ trọng khối của hỗn hợp được chọn từ nhóm bao gồm: lớn hơn 0,3 g/mL, lớn hơn 0,4 g/mL, lớn hơn 0,45 g/mL, lớn hơn 0,5 g/mL, lớn hơn 0,55 g/mL, lớn hơn 0,60 g/mL, lớn hơn 0,65 g/mL, lớn hơn 0,7 g/mL, lớn hơn 0,75 g/mL, lớn hơn 0,80 g/mL, lớn hơn 0,85 g/mL, lớn hơn 0,90 g/mL hoặc lớn hơn 1,0 g/mL. Tốt hơn là tỷ trọng khối sau rút nước của hỗn hợp được chọn từ nhóm bao gồm: lớn hơn 0,3 g/mL, lớn hơn 0,4 g/mL, lớn hơn 0,45 g/mL, lớn hơn 0,5 g/mL, lớn hơn 0,55 g/mL, lớn hơn 0,60 g/mL, lớn hơn 0,65 g/mL, lớn hơn 0,7 g/mL, lớn hơn 0,75 g/mL, lớn hơn 0,80 g/mL, lớn hơn 0,85 g/mL, lớn hơn 0,90 g/mL hoặc lớn hơn 1,0 g/mL. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có tính chảy của bột như được định nghĩa bằng tỷ lệ Hausner hoặc chỉ số Carr tốt hơn so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có độ nén nhỏ hơn so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là % độ nén, được đo bằng cách sử dụng lưu biến kế đo bột nhỏ hơn % được chọn từ nhóm bao gồm: 30, 25, 20, 17, 15, 13 và 10. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có độ thấm tăng so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là sự giảm

áp suất (trong đó sự giảm áp suất nhỏ thể hiện độ thấm tốt hơn), được đo dưới dạng sự giảm áp suất dọc theo tầng bột trong lưu biến kế đo bột được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 20mBar, nhỏ hơn 15mBar, nhỏ hơn 10mBar, nhỏ hơn 7mBar, nhỏ hơn 5mBar, nhỏ hơn 4mBar hoặc nhỏ hơn 3mBar. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có năng lượng bốc cháy tối thiểu cao hơn so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có tốc độ chảy qua phễu cao hơn so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có đường kính lỗ định cỡ tới hạn nhỏ hơn so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có góc nghỉ nhỏ hơn so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường. Tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có góc nghỉ động lực nhỏ hơn so với hỗn hợp (chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn) được tạo ra bằng quy trình thông thường.

Ví dụ, quy trình này cải thiện các đặc tính xử lý bột so với bột thông thường có kích cỡ hạt giống, tương tự hoặc lớn hơn khi nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra, được xử lý và được bào chế và cuối cùng được lưu trữ trong viên nang. Nguyên liệu được rót dễ dàng hơn vào trong viên nang từ thiết bị phân phối. Nguyên liệu có đặc tính chảy cải thiện sao cho nó chảy suôn sẻ vào trong viên nang và không kết tụ đáng kể khi được rót, và không bám dính đáng kể vào bất kỳ thiết bị sử dụng hoặc vật chứa nào, và nhờ đó không gây ra sự hao tổn sản phẩm đáng kể. Đó là các thông số tĩnh được cải thiện sao cho nguyên liệu không bám dính vào thiết bị phân phối hoặc vật chứa. Các đặc tính xử lý bột cải thiện sao cho nó có thể được tạo ra, xử lý và lưu trữ một cách hiệu quả mà không bị hao tổn nguyên liệu đáng kể do đặc tính chảy của sản phẩm kém, độ kết tụ cao, độ bám dính cao và đặc tính tĩnh cao. Các đặc tính xử lý bột cải thiện sao cho nó có thể được tạo ra để đáp ứng các yêu cầu về thử nghiệm và yêu cầu về độ đồng nhất hàm lượng như được quy định trong Dược điển Hoa Kỳ (USP). Nguyên liệu có các đặc tính xử lý bột cải thiện khi khô. Nguyên liệu có các đặc tính xử lý bột cải thiện khi được kết hợp với các tá dược chức năng bổ sung. Ví

dụ, nguyên liệu có các đặc tính xử lý bột cải thiện khi được kết hợp với chất gây rã, chất kết dính, chất thấm ướt, chất độn, chất gây rã, chất kết dính, chất thấm ướt và chất tương tự sao cho không có các vấn đề về sự phân tách hoặc độ đồng nhất của hoạt chất trong khắp nguyên liệu đã trộn lẫn. Các đặc tính xử lý bột cải thiện sao cho nó có thể được xử lý dễ dàng thông qua thiết bị xử lý tiêu chuẩn như máy cán trục (máy tạo hạt khô) hoặc máy tạo hạt ướt.

Kích cỡ hạt

Có rất nhiều kỹ thuật có thể được sử dụng để xác định đặc điểm cỡ hạt của nguyên liệu. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này cũng hiểu rằng hầu hết các kỹ thuật này đều không đo kích cỡ hạt chính xác về mặt vật lý, như đo một vật nào đó bằng thước đo, mà đo hiện tượng vật lý mà có thể diễn giải được để thể hiện kích cỡ hạt. Như một phần của quá trình diễn giải này, cần đưa ra một số giả thiết để có thể thực hiện các phép tính toán học. Các giả thiết này mang lại kết quả như kích cỡ hạt hình cầu tương đương, hoặc bán kính thủy động lực.

Trong số các phương pháp khác nhau này, có hai phép đo được sử dụng phổ biến nhất. Kỹ thuật quang phổ tương quan photon (PCS: photon correlation spectroscopy), còn được gọi là ‘phân tán ánh sáng động’ (DLS: dynamic light scattering) được sử dụng phổ biến để đo các hạt có kích cỡ nhỏ hơn 10 micron. Thông thường, phép đo này đạt được bán kính thủy động lực tương đương, thường được thể hiện dưới dạng kích cỡ trung bình của sự phân bố theo số lượng. Phương pháp đo kích cỡ hạt phổ biến khác là nhiễu xạ laze, được sử dụng phổ biến để đo kích cỡ hạt nằm trong khoảng từ 100 nm đến 2000 micron. Kỹ thuật này tính toán sự phân bố theo thể tích của các hạt hình cầu tương đương mà có thể được thể hiện bằng cách sử dụng các ký hiệu mô tả như kích cỡ hạt trung vị hoặc % số hạt có kích cỡ nhất định.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này nhận thấy rằng các kỹ thuật xác định đặc điểm khác nhau, như kỹ thuật quang phổ tương quan photon và nhiễu xạ laze, xác định các tính chất khác nhau của tập hợp các hạt. Kết quả là nhiều kỹ thuật sẽ đưa ra nhiều đáp án cho câu hỏi “kích cỡ hạt là gì”. Theo lý thuyết, có thể chuyển đổi và so sánh các thông số khác nhau mà mỗi kỹ thuật xác định được, tuy nhiên, đối với hệ hạt trong thế giới thực, điều này không thực hiện được. Kết quả là kích cỡ hạt được sử dụng để mô tả sáng chế này sẽ được nêu dưới dạng hai tập hợp giá trị khác

nhau, mỗi tập hợp giá trị liên quan đến hai kỹ thuật xác định phổ biến này, sao cho có thể thực hiện các phép đo bằng một trong hai kỹ thuật này và sau đó được đánh giá dựa vào phần mô tả của sáng chế.

Đối với các phép đo được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị quang phổ tương quan photon, hoặc phương pháp tương đương đã biết trong lĩnh vực, thuật ngữ “kích cỡ hạt trung bình theo số lượng” được định nghĩa là đường kính hạt trung bình được xác định trên cơ sở số lượng.

Đối với các phép đo được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị nhiễu xạ laze, hoặc phương pháp tương đương đã biết trong lĩnh vực, thuật ngữ “kích cỡ hạt trung vị” được định nghĩa là đường kính hạt trung vị được xác định trên cơ sở thể tích hạt hình cầu tương đương. Khi thuật ngữ trung vị được sử dụng, cần phải hiểu là để mô tả kích cỡ hạt mà chia tập hợp hạt thành một nửa sao cho 50% của tập hợp này là lớn hơn hoặc nhỏ hơn kích cỡ này. Kích cỡ hạt trung vị thường được viết dưới dạng D50, D(0,50) hoặc D[0,5] hoặc dạng tương tự. Trong bản mô tả này, D50, D(0,50) hoặc D[0,5] hoặc dạng tương tự sẽ có nghĩa là ‘kích cỡ hạt trung vị’.

Thuật ngữ “Dx của sự phân bố kích cỡ hạt” chỉ phân vị thứ x của sự phân bố; do đó, D90 chỉ phân vị thứ 90, D95 chỉ phân vị thứ 95, v.v.. Lấy D90 làm ví dụ, số này có thể được viết dưới dạng D(0,90) hoặc D[0,9] hoặc tương tự. Liên quan đến kích cỡ hạt trung vị và Dx, chữ viết hoa D hoặc chữ viết thường d có thể thay thế lẫn nhau và có cùng nghĩa. Cách khác để định lượng sự phân bố kích cỡ hạt là giá trị trung bình trọng số theo thể tích (D4,3). D4,3 được định nghĩa là tổng của các đường kính lũy thừa 4 chia cho tổng của các đường kính lũy thừa 3.

Cách được sử dụng phổ biến khác để mô tả sự phân bố kích cỡ hạt được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ laze, hoặc phương pháp tương đương đã biết trong lĩnh vực, là mô tả con số % của sự phân bố mà nhỏ hơn hoặc lớn hơn một kích cỡ đã được ấn định. Thuật ngữ “tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn” còn được viết dưới dạng “% <” được định nghĩa là tỷ lệ phần trăm, theo thể tích, của sự phân bố kích cỡ hạt mà nhỏ hơn kích cỡ đã được ấn định, ví dụ % < 1000 nm. Thuật ngữ “tỷ lệ phần trăm lớn hơn” còn được viết dưới dạng “% >” được định nghĩa là tỷ lệ phần trăm, theo thể tích, của sự phân bố kích cỡ hạt mà lớn hơn kích cỡ đã được ấn định, ví dụ % > 1000 nm.

Kích cỡ hạt được sử dụng để mô tả sáng chế này cần được hiểu là kích cỡ hạt

được xác định tại hoặc ngay trước thời điểm sử dụng. Ví dụ, kích cỡ hạt được xác định tại thời điểm là 2 tháng sau khi nguyên liệu được nghiền theo sáng chế. Theo phương án được ưu tiên, kích cỡ hạt được xác định tại thời điểm được chọn từ nhóm bao gồm: 1 ngày sau khi nghiền, 2 ngày sau khi nghiền, 5 ngày sau khi nghiền, 1 tháng sau khi nghiền, 2 tháng sau khi nghiền, 3 tháng sau khi nghiền, 4 tháng sau khi nghiền, 5 tháng sau khi nghiền, 6 tháng sau khi nghiền, 1 năm sau khi nghiền, 2 năm sau khi nghiền, 5 năm sau khi nghiền.

Đối với nhiều nguyên liệu được xử lý bằng phương pháp theo sáng chế, có thể dễ dàng đo được kích cỡ hạt. Khi nguyên liệu hoạt tính có khả năng hòa tan trong nước kém và chất nền mà nó được nghiền trong đó có khả năng hòa tan trong nước tốt, bột có thể chỉ đơn giản là được phân tán trong dung môi dạng nước. Trong trường hợp này, chất nền hòa tan, để lại nguyên liệu hoạt tính phân tán trong dung môi. Huyền phù này sau đó có thể được xác định bằng các kỹ thuật như PCS hoặc nhiễu xạ laser.

Các phương pháp thích hợp để đo kích cỡ hạt chính xác khi nguyên liệu hoạt tính có khả năng hòa tan đáng kể trong môi trường dạng nước hoặc chất nền có khả năng hòa tan thấp trong chất phân tán nền nước được nêu dưới đây.

1. Trong trường hợp chất nền không tan như xenluloza vi tinh thể cản trở việc xác định nguyên liệu hoạt tính, có thể sử dụng các kỹ thuật tách như lọc hoặc ly tâm để tách chất nền không tan ra khỏi các hạt nguyên liệu hoạt tính. Cũng cần đến các kỹ thuật phụ trợ khác để xác định xem liệu nguyên liệu hoạt tính bất kỳ có bị loại bỏ bởi kỹ thuật tách không để có thể cân nhắc đến vấn đề này.

2. Trong trường hợp nguyên liệu hoạt tính tan quá nhiều trong nước, có thể đánh giá các dung môi khác để đo kích cỡ hạt. Nếu có thể tìm được dung môi mà nguyên liệu hoạt tính kém tan trong đó, nhưng lại là dung môi tốt đối với chất nền, thì phép đo sẽ tương đối đơn giản. Nếu khó có thể tìm được dung môi như vậy, có thể có phương pháp khác để đo tổ hợp chất nền và nguyên liệu hoạt tính trong dung môi (như iso-octan) mà cả hai đều không tan trong đó. Sau đó, bột sẽ được đo trong dung môi khác mà trong đó nguyên liệu hoạt tính hòa tan còn chất nền thì không tan. Do đó, bằng cách đo kích cỡ hạt của chất nền và đo kích cỡ của chất nền và nguyên liệu hoạt tính cùng nhau, có thể biết được kích cỡ hạt của nguyên liệu hoạt tính.

3. Trong một số trường hợp, có thể sử dụng phép phân tích hình ảnh để thu được thông tin về sự phân bố kích cỡ hạt của nguyên liệu hoạt tính. Các kỹ thuật xác định hình ảnh thích hợp có thể bao gồm kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM: transmission electron microscopy), kính hiển vi điện tử quét (SEM: scanning electron microscopy), kính hiển vi quang học và kính hiển vi đồng tụ. Ngoài các kỹ thuật tiêu chuẩn này, sẽ cần sử dụng song song một số kỹ thuật bổ sung để phân biệt các hạt chất nền và các hạt nguyên liệu hoạt tính. Tùy thuộc vào thành phần hóa học của nguyên liệu liên quan, các kỹ thuật có thể sử dụng được có thể là phân tích nguyên tố, quang phổ raman, quang phổ FTIR hoặc quang phổ huỳnh quang.

Các định nghĩa khác

Trong bản mô tả này, trừ khi trong ngữ cảnh có yêu cầu theo cách khác, cụm từ “nghiên khô” hoặc các biến thể, như “việc nghiền khô”, cần được hiểu là dùng để chỉ quá trình nghiền trong điều kiện ít nhất là không có mặt đáng kể các chất lỏng. Nếu chất lỏng có mặt, thì chúng sẽ có mặt với lượng sao cho các thành phần của sản phẩm nghiền vẫn giữ được các đặc tính của bột khô.

“Có thể chảy được” có nghĩa là bột có các đặc tính vật lý giúp cho nó thích hợp cho việc xử lý tiếp bằng cách sử dụng trang thiết bị điển hình được sử dụng trong sản xuất dược phẩm và chế phẩm.

Các định nghĩa khác cho các thuật ngữ chọn lọc trong bản mô tả này có thể được tìm thấy trong phần “Mô tả chi tiết sáng chế” và được sử dụng trong suốt bản mô tả này. Trừ khi được định nghĩa theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật khác trong bản mô tả này có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực của sáng chế.

Thuật ngữ “có thể nghiền được” có nghĩa là chất nền nghiền có khả năng bị phân rã về mặt vật lý trong điều kiện nghiền khô của phương pháp theo sáng chế. Theo một phương án của sáng chế, chất nền nghiền đã nghiền có kích cỡ hạt tương đương với nguyên liệu hoạt tính sinh học. Theo phương án khác của sáng chế, kích cỡ hạt của chất nền được làm giảm đáng kể nhưng không nhỏ như nguyên liệu hoạt tính sinh học.

Các định nghĩa khác của thuật ngữ chọn lọc trong bản mô tả này có thể được

tìm thấy trong phần “Mô tả chi tiết sáng chế” và được sử dụng trong suốt bản mô tả này. Trừ khi được định nghĩa theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật khác trong bản mô tả này có nghĩa giống như thường được hiểu đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực của sáng chế.

Chi tiết

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm, bao gồm các bước: nghiền khô nguyên liệu hoạt tính sinh học rắn và chất nền nghiền có thể nghiền được trong máy nghiền chứa các vật thể nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học phân tán trong nguyên liệu nghiền đã nghiền ít nhất một phần.

Sau đó, hỗn hợp chứa nguyên liệu hoạt tính và chất nền có thể được tách ra khỏi các vật thể nghiền và được lấy ra khỏi máy nghiền.

Theo một khía cạnh, hỗn hợp chứa nguyên liệu hoạt tính và chất nền sau đó được xử lý tiếp. Theo khía cạnh khác, chất nền nghiền được tách ra khỏi các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học. Theo khía cạnh khác, ít nhất một phần chất nền nghiền đã nghiền được tách ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học dạng hạt.

Các vật thể nghiền về cơ bản có tính chống chịu nứt vỡ và ăn mòn trong quy trình nghiền khô. Lượng chất nền nghiền so với lượng nguyên liệu hoạt tính sinh học ở dạng hạt, và mức độ nghiền của chất nền nghiền, là đủ để ngăn chặn sự tái kết tụ của các hạt nguyên liệu hoạt tính.

Sáng chế còn đề xuất nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bằng phương pháp nêu trên, thuốc được sản xuất bằng cách sử dụng nguyên liệu hoạt tính sinh học này và phương pháp điều trị động vật, kể cả người, bằng cách sử dụng lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu hoạt tính sinh học dưới dạng thuốc này.

Quy mô thương mại

Sáng chế đề cập đến một phát hiện bất ngờ là các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học có thể được tạo ra bằng quy trình nghiền khô được nêu trong bản mô tả này ở quy mô thương mại. Theo một khía cạnh bất ngờ, kích cỡ hạt của nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bởi quy trình này bằng hoặc nhỏ hơn 20000 nm. Theo một khía cạnh bất ngờ khác, kích cỡ hạt của nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bởi quy

trình này bằng hoặc nhỏ hơn 10000 nm. Theo một khía cạnh bất ngờ khác, kích cỡ hạt của nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bởi quy trình này bằng hoặc nhỏ hơn 5000 nm. Theo một khía cạnh bất ngờ khác, kích cỡ hạt của nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bởi quy trình này bằng hoặc nhỏ hơn 2000 nm. Theo một khía cạnh bất ngờ khác, kích cỡ hạt của nguyên liệu hoạt tính sinh học được tạo ra bởi quy trình này bằng hoặc nhỏ hơn 1000 nm. Điều này có thể mang lại một quy trình có hiệu quả hơn và tiết kiệm chi phí hơn.

Một trong số các mục tiêu chính của việc giảm chi phí sản xuất là việc bao nang các hạt nano trong nguyên liệu mà không cần phải loại bỏ. Việc này cho phép thực hiện quy trình sản xuất đơn giản mà có thể sử dụng các kỹ thuật bào chế thông dụng để phát triển các hạt nano đã được bao nang trong chất nền trực tiếp thành sản phẩm cuối cùng. Để thực hiện việc này, nguyên liệu được sử dụng trong chất nền phải là có thể chấp nhận được đối với các cơ quan quản lý ngành công nghiệp. Trong một số trường hợp, các nguyên liệu có thể được chấp nhận được để sử dụng, nhưng chỉ với lượng hạn chế. Khía cạnh khác của việc lựa chọn chất nền là chức năng. Một số chất nền mà bao nang các hạt nano tốt có thể được chấp nhận xét về tính an toàn, nhưng các nguyên liệu này có thể làm cho việc sản xuất thuốc dạng liều như viên nén bị hạn chế.

Cải thiện profin hòa tan

Quy trình này tạo ra nguyên liệu hoạt tính sinh học có profin hòa tan cải thiện. Profin hòa tan cải thiện có các ưu điểm đáng kể bao gồm sự cải thiện độ sinh khả dụng của nguyên liệu hoạt tính sinh học *in vivo*. Tốt hơn là profin hòa tan cải thiện là quan sát thấy *in vitro*. Theo cách khác, profin hòa tan cải thiện là quan sát thấy *in vivo* bằng cách quan sát thấy profin độ sinh khả dụng cải thiện. Các phương pháp tiêu chuẩn để xác định profin hòa tan của nguyên liệu *in vitro* là có sẵn trong tình trạng kỹ thuật. Phương pháp thích hợp để xác định profin hòa tan cải thiện *in vitro* có thể bao gồm việc xác định nồng độ của nguyên liệu mẫu trong dung dịch trong một khoảng thời gian và so sánh các kết quả thu được từ nguyên liệu mẫu với mẫu đối chứng. Việc quan sát thấy rằng đạt được nồng độ dung dịch cực đại đối với nguyên liệu mẫu trong khoảng thời gian ngắn hơn so với mẫu đối chứng sẽ thể hiện (giả sử rằng nó có ý nghĩa thống kê) rằng nguyên liệu mẫu có profin hòa tan cải thiện. Mẫu cần đo được

định nghĩa trong bản mô tả này là hỗn hợp chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học với chất nền nghiền và/hoặc các chất phụ gia khác được xử lý bằng quy trình theo sáng chế được nêu trong bản mô tả này. Trong bản mô tả này, mẫu đối chứng được định nghĩa là hỗn hợp vật lý (không được xử lý bằng quy trình được nêu trong sáng chế này) của các thành phần trong mẫu cần đo với cùng tỷ lệ tương đối của hoạt chất, chất nền và/hoặc chất phụ gia như mẫu cần đo. Với mục đích thử nghiệm độ hòa tan, dạng chế phẩm nguyên mẫu của mẫu cần đo cũng có thể được sử dụng. Trong trường hợp này, mẫu đối chứng sẽ được bào chế theo cùng cách thức như nhau. Các phương pháp tiêu chuẩn để xác định profin hòa tan cải thiện của nguyên liệu *in vivo* là có sẵn trong tình trạng kỹ thuật. Phương pháp thích hợp để xác định profin hòa tan cải thiện ở người có thể là sau khi đưa liều vào cơ thể để đo tốc độ hấp thụ nguyên liệu hoạt tính bằng cách đo nồng độ trong huyết tương của hợp chất mẫu trong một khoảng thời gian và so sánh các kết quả thu được từ hợp chất mẫu với đối chứng. Việc quan sát thấy rằng đạt được nồng độ hợp chất mẫu cực đại trong huyết tương trong thời gian ngắn hơn so với đối chứng sẽ thể hiện (giả sử rằng nó có ý nghĩa thống kê) rằng hợp chất mẫu có độ sinh khả dụng cải thiện và profin hòa tan cải thiện. Tốt hơn là profin hòa tan cải thiện là quan sát thấy ở độ pH liên quan trong đường dạ dày-ruột non khi được quan sát *in vitro*. Tốt hơn là profin hòa tan cải thiện là quan sát thấy ở độ pH thuận lợi cho việc thể hiện sự cải thiện về độ hòa tan khi so sánh mẫu cần đo với hợp chất đối chứng. Các phương pháp thích hợp để định lượng nồng độ của hợp chất trong mẫu *in vitro* hoặc mẫu *in vivo* là có sẵn trong tình trạng kỹ thuật. Các phương pháp thích hợp có thể bao gồm sử dụng quang phổ hoặc đánh dấu đồng vị phóng xạ. Theo một phương án được ưu tiên, phương pháp định lượng độ hòa tan được xác định trong dung dịch có độ pH được chọn từ nhóm bao gồm: độ pH = 1, độ pH = 2, độ pH = 3, độ pH = 4, độ pH = 5, độ pH = 6, độ pH = 7, độ pH = 7,3, độ pH = 7,4, độ pH = 8, độ pH = 9, độ pH = 10, độ pH = 11, độ pH = 12, độ pH = 13, độ pH = 14 hoặc độ pH với 0,5 đơn vị pH của độ pH bất kỳ trong nhóm này.

Profin độ kết tinh

Các phương pháp xác định profin độ kết tinh của nguyên liệu hoạt tính sinh học là có sẵn trong tình trạng kỹ thuật. Các phương pháp thích hợp có thể bao gồm nhiễu xạ tia X, phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân, quang phổ IR hoặc raman.

Profin độ vô định hình

Các phương pháp xác định hàm lượng vô định hình của nguyên liệu hoạt tính sinh học là có sẵn trong tình trạng kỹ thuật. Các phương pháp thích hợp có thể bao gồm nhiễu xạ tia X, phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân, quang phổ IR hoặc raman.

Chất nền nghiền

Như sẽ được mô tả sau đây, việc lựa chọn chất nền nghiền thích hợp mang lại các ứng dụng đặc biệt có lợi của phương pháp theo sáng chế.

Một ứng dụng rất có lợi của phương pháp theo sáng chế là việc sử dụng chất nền nghiền tan trong nước kết hợp với nguyên liệu hoạt tính sinh học kém tan trong nước. Việc này mang lại ít nhất hai ưu điểm. Ưu điểm thứ nhất là khi bột chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học được cho vào nước – như việc tiêu hóa bột dưới dạng một phần của thuốc dùng qua đường miệng - chất nền sẽ hòa tan, giải phóng nguyên liệu hoạt tính dạng hạt để có diện tích bề mặt cực đại tiếp xúc với dung dịch, do đó cho phép hòa tan hoạt chất nhanh chóng. Ưu điểm chính thứ hai là khả năng, nếu cần, loại bỏ hoặc loại bỏ một phần chất nền trước khi tiếp tục xử lý hoặc bào chế.

Ứng dụng có lợi khác của phương pháp theo sáng chế là việc sử dụng chất nền nghiền không tan trong nước, đặc biệt là trong lĩnh vực sử dụng trong nông nghiệp, khi nguyên liệu hoạt tính sinh học như thuốc diệt nấm được cung cấp phổ biến dưới dạng bột khô hoặc huyền phù. Sự có mặt của chất nền không tan trong nước sẽ tạo ra lợi ích như khả năng chịu mưa tăng.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết, việc làm phân rã về mặt vật lý (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm giảm kích cỡ hạt) đối với chất nền nghiền có thể nghiền được được tin là đem lại ưu điểm cho sáng chế, bằng cách hoạt động như một chất pha loãng có hiệu quả hơn so với chất nền nghiền có kích cỡ hạt lớn hơn.

Một lần nữa, như sẽ được mô tả sau đây, một khía cạnh rất có lợi của sáng chế là một số chất nền nghiền nhất định thích hợp để sử dụng trong phương pháp theo sáng chế cũng thích hợp để sử dụng trong thuốc. Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất thuốc trộn lẫn cả nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền, hoặc trong một số trường hợp là nguyên liệu hoạt tính sinh học và một phần chất nền nghiền,

thuốc được sản xuất theo phương pháp này, và phương pháp điều trị động vật, kể cả người, bằng cách sử dụng lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu hoạt tính sinh học dưới dạng thuốc này.

Tương tự, như sẽ được mô tả sau đây, một khía cạnh rất có lợi của sáng chế là một số chất nền nghiền nhất định thích hợp để sử dụng trong phương pháp theo sáng chế cũng thích hợp để sử dụng trong chất mang dùng cho hóa chất nông nghiệp, như thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt nấm hoặc thuốc diệt cỏ. Sáng chế bao gồm phương pháp sản xuất chế phẩm hóa nông trộn lẫn cả nguyên liệu hoạt tính sinh học ở dạng hạt và chất nền nghiền, hoặc trong một số trường hợp là nguyên liệu hoạt tính sinh học và một phần chất nền nghiền, và chế phẩm hóa nông được sản xuất theo phương pháp này. Thuốc có thể chỉ bao gồm nguyên liệu hoạt tính sinh học cùng với chất nền nghiền đã nghiền, hoặc tốt hơn nữa là nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền đã nghiền có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất mang được dùng, và tá dược mong muốn bất kỳ hoặc các chất tương tự khác được sử dụng phổ biến trong sản xuất thuốc.

Tương tự, chế phẩm hóa nông có thể chỉ bao gồm nguyên liệu hoạt tính sinh học cùng với chất nền nghiền đã nghiền, hoặc tốt hơn nữa là nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền đã nghiền có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất mang, và tá dược mong muốn bất kỳ hoặc các chất tương tự khác được sử dụng phổ biến trong sản xuất chế phẩm hóa nông.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, chất nền nghiền cũng thích hợp để sử dụng trong thuốc và cũng có thể dễ dàng tách ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học bằng các phương pháp không phụ thuộc vào kích cỡ hạt. Chất nền nghiền này được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Chất nền nghiền này rất có lợi ở chỗ chúng mang lại độ linh hoạt đáng kể đến mức độ mà chất nền nghiền có thể được trộn lẫn với nguyên liệu hoạt tính sinh học để làm thành thuốc.

Theo phương án được ưu tiên ở mức cao, chất nền nghiền cứng hơn nguyên liệu hoạt tính sinh học, và do đó có khả năng làm giảm kích cỡ hạt của nguyên liệu hoạt tính trong điều kiện nghiền khô theo sáng chế. Một lần nữa, không bị giới hạn bởi lý thuyết, trong các trường hợp này, chất nền nghiền có thể nghiền được được tin là đem lại ưu điểm cho sáng chế thông qua cách thứ hai, trong đó các hạt chất nền

nghiền nhỏ hơn được tạo ra trong điều kiện nghiền khô cho phép tương tác mạnh hơn với nguyên liệu hoạt tính sinh học.

Lượng chất nền nghiền so với lượng nguyên liệu hoạt tính sinh học, và mức độ phân rã về mặt vật lý của chất nền nghiền, là đủ để ngăn chặn sự tái kết tụ của các hạt nguyên liệu hoạt tính. Tốt hơn là lượng chất nền nghiền so với lượng nguyên liệu hoạt tính sinh học, và mức độ phân rã về mặt vật lý của chất nền nghiền, là đủ để ngăn chặn sự tái kết tụ của các hạt nguyên liệu hoạt tính ở dạng hạt nano. Chất nền nghiền thường được chọn sao cho không có khả năng phản ứng hóa học với nguyên liệu hoạt tính sinh học trong điều kiện nghiền theo sáng chế, trừ khi, ví dụ, chất nền được cố ý chọn để thực hiện phản ứng cơ-hóa. Phản ứng này có thể là sự chuyển hóa axit hoặc bazơ tự do thành muối hoặc ngược lại.

Như nêu trên, phương pháp theo sáng chế đòi hỏi chất nền nghiền phải được nghiền cùng với nguyên liệu hoạt tính sinh học; tức là, chất nền nghiền sẽ phân rã về mặt vật lý trong điều kiện nghiền khô theo sáng chế để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo thành và duy trì các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giảm. Mức độ phân rã chính xác cần thiết sẽ phụ thuộc vào một số tính chất nhất định của chất nền nghiền và nguyên liệu hoạt tính sinh học, tỷ lệ giữa nguyên liệu hoạt tính sinh học với chất nền nghiền, và sự phân bố kích cỡ hạt của các hạt chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học.

Các tính chất vật lý của chất nền nghiền cần có để đạt được sự phân rã cần thiết phụ thuộc vào điều kiện nghiền chính xác. Ví dụ, chất nền nghiền cứng hơn có thể phân rã đến mức độ thích hợp với điều kiện nó được đưa vào điều kiện nghiền khô mạnh mẽ hơn.

Các tính chất vật lý của chất nền nghiền liên quan đến mức độ phân rã của chất trong điều kiện nghiền khô bao gồm độ cứng, tính dễ vỡ, được đo bằng các chỉ số như độ cứng, độ bền nứt vỡ và độ giòn.

Thường mong muốn là nguyên liệu hoạt tính sinh học có độ cứng thấp (thường là độ cứng Mohs nhỏ hơn 7) để đảm bảo là hạt nứt vỡ trong quá trình xử lý, sao cho các vi cấu trúc hỗn hợp phát triển trong quá trình nghiền. Tốt hơn là độ cứng nhỏ hơn 3 khi được xác định bằng cách sử dụng thang độ cứng Mohs.

Tốt hơn là chất nền nghiền có tính mài mòn thấp. Tính mài mòn thấp được mong muốn để giảm thiểu việc gây nhiễm tạp hỗn hợp chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học trong chất nền nghiền bởi các vật thể nghiền và/hoặc buồng nghiền của máy nghiền môi trường. Có thể thu được chỉ số gián tiếp của tính mài mòn bằng cách đo mức tạp chất bắt nguồn từ việc nghiền.

Tốt hơn là chất nền nghiền có xu hướng kết tụ thấp trong quá trình nghiền khô. Mặc dù khó định lượng xu hướng kết tụ trong quá trình nghiền một cách khách quan, nhưng có thể thu được giá trị chủ quan bằng cách quan sát mức độ “đóng bánh” của chất nền nghiền trên các vật thể nghiền và buồng nghiền của máy nghiền môi trường khi quy trình nghiền khô diễn ra.

Chất nền nghiền có thể là chất vô cơ hoặc hữu cơ.

Theo một phương án, chất nền nghiền được chọn từ các chất sau đây, dưới dạng chất đơn lẻ hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều chất: polyol (rượu đường), ví dụ (nhưng không giới hạn ở) manitol, sorbitol, isomalt, xylitol, maltitol, lactitol, erythritol, arabitol, ribitol, monosacarit, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) glucoza, fructoza, mannoza, galactoza, disacarit và trisacarit, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) lactoza khan, lactoza monohydrat, sucroza, maltoza, trehaloza, polysacarit, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) maltodextrin, dextrin, inulin, dextrat, polydextroza, các hydrat cacbon khác, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) tinh bột, bột mỳ, bột ngô, bột gạo, tinh bột gạo, bột sắn, tinh bột sắn, bột khoai tây, tinh bột khoai tây, các bột và tinh bột khác, bột đậu nành mịn, bột đậu nành thô hoặc các sản phẩm đậu nành khác, xenluloza, xenluloza vi tinh thể, các tá dược được trộn lẫn trên cơ sở xenluloza vi tinh thể, tá dược biến tính hóa học như tinh bột được gelatin hóa sơ bộ (hoặc một phần), xenluloza biến tính như HPMC, CMC, HPC, lớp bao polyme tan ở ruột như hypromeloza phthalat, xenluloza axetat phthalat (Aquacoat®), polyvinyl axetat phthalat (Sureteric®), hypromeloza axetat suxinat (AQOAT®), và polmetacrylat (Eudragit® và Acryl-EZE®), sản phẩm sữa, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) bột sữa, bột sữa không kem, các chất rắn sữa và dẫn xuất khác, tá dược chức năng khác, axit hữu cơ, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) axit xitric, axit tartric, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit ascorbic, axit suxinic, muối liên hợp của axit hữu cơ, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) natri xitrat, natri tartrat, natri malat, natri ascorbat, kali xitrat, kali

tartrat, kali malat, kali ascorbat, chất vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, magie cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat và canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat, triaxit canxi phosphat, natri sulfat, natri clorua, natri metabisulphit, natri thiosulfat, amoni clorua, muối Glauber, amoni cacbonat, natri bisulfat, magie sulfat, phèn kali, kali clorua, natri hydro sulfat, natri hydroxit, hydroxit tinh thể, hydro cacbonat, hydro cacbonat của kim loại kiềm được dùng như, nhưng không giới hạn ở, natri, kali, lithi, canxi và bari, muối amoni (hoặc muối của amin dễ bay hơi), ví dụ (nhưng không giới hạn ở) amoni clorua, metylamin hydroclorua, amoni bromua, các chất vô cơ khác, ví dụ (nhưng không giới hạn ở), silic oxit nhiệt, đá phấn, mica, silic oxit, nhôm oxit, titan dioxit, đá talc, cao lanh, bentonit, hectorit, magie trisilicat, sét hoặc dẫn xuất sét khác hoặc nhôm silicat, chất hoạt động bề mặt, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) natri lauryl sulfat, natri stearyl sulfat, natri xetyl sulfat, natri xetostearyl sulfat, natri docusat, natri deoxycholat, muối natri N-lauroylsarcosin, glyxeryl monostearat, glyxerol distearat glyxeryl palmitostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl caprylat, glyxeryl oleat, benzalkoni clorua, CTAB, CTAC, xetrimit, xetylpyridini clorua, xetylpyridini bromua, benzetoni clorua, PEG 40 stearat, PEG 100 stearat, poloxame 188, poloxame 407, poloxame 338, ete stearyl polyoxyl 2, ete stearyl polyoxyl 100, ete stearyl polyoxyl 20, ete stearyl polyoxyl 10, ete xetyl polyoxyl 20, polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 61, polysorbat 65, polysorbat 80, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, dầu thầu dầu polyoxyl 60, dầu thầu dầu polyoxyl 100, dầu thầu dầu polyoxyl 200, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 40, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 60, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 100, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 200, rượu xetostearyl, macrogel 15 hydroxystearat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan trioleat, sucroza palmitat, sucroza stearat, sucroza distearat, sucroza laurat, axit glycocholic, natri glycholat, axit cholic, natri cholat, natri deoxycholat, axit deoxycholic, natri taurocholat, axit taurocholic, natri taurodeoxycholat, axit taurodeoxycholic, lexitin đậu tương, phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat, canxi dodexylbenzen sulfonat, natri dodexylbenzen sulfonat, diisopropyl naphtaenesulphonat, erythritol distearat, chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt, nonylphenol etoxylat (poe-30), tristyrylphenol etoxylat,

polyoxyetylen (15) talowalkylamin, natri alkyl naphtalen sulfonat, chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat, natri alkylbenzen sulfonat, natri isopropyl naphtalen sulfonat, natri metyl naphtalen formaldehyt sulfonat, natri n-butyl naphtalen sulfonat, etoxylat rượu tridexyl (poe-18), trietanolamin isodecanol phosphat este, trietanolamin tristyrylphosphat este, tristyrylphenol etoxylat sulfat, bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

Theo phương án được ưu tiên, chất nền nghiền là chất nền được xem là GRAS (nhìn chung được coi là an toàn) bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực được học.

Theo khía cạnh được ưu tiên khác, tổ hợp của hai hoặc nhiều chất nền thích hợp, như các chất nền được liệt kê ở trên, có thể được sử dụng làm chất nền nghiền để đem lại các tính chất được cải thiện như giảm đóng bánh và cải thiện profin hòa tan nhiều hơn. Các chất nền kết hợp cũng có thể có lợi khi các chất nền có khả năng hòa tan khác nhau, cho phép loại bỏ hoặc loại bỏ một phần của một chất nền, trong khi giữ lại chất nền còn lại hoặc một phần của chất nền còn lại để bao nang hoặc bao nang một phần nguyên liệu hoạt tính sinh học.

Khía cạnh được ưu tiên ở mức độ cao khác của phương pháp theo sáng chế là việc sử dụng chất trợ nghiền thích hợp trong chất nền để cải thiện hiệu quả nghiền. Các cải thiện về hiệu quả nghiền là các cải thiện như, nhưng không giới hạn ở, giảm đóng bánh hoặc thu được nhiều bột hơn từ máy nghiền. Ví dụ về chất trợ nghiền thích hợp bao gồm: chất hoạt động bề mặt, polyme và chất hữu cơ như silic oxit (bao gồm silic oxit keo), nhôm silicat và sét.

Có nhiều chất hoạt động bề mặt có thể được dùng làm chất trợ nghiền thích hợp. Dạng được ưu tiên ở mức cao là nếu chất hoạt động bề mặt là chất rắn, hoặc có thể được tạo thành chất rắn. Tốt hơn là chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm: polyoxyetylen alkyl ete, polyoxyetylen stearat, polyetylen glycol (PEG), poloxame, poloxamin, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở sarcosin, polysorbat, rượu béo, alkyl và aryl sulfat, alkyl và aryl polyete sulfonat và các chất hoạt động bề mặt sulfat khác, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở trimetyl amoni, lexitin và các phospholipit khác, muối mật, dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, este axit béo polyoxyetylen sorbitan, este axit béo sorbitan, este axit béo sucroza, alkyl

glucopyranosit, alkyl maltopyranosit, este axit béo glyxerol, axit alkyl benzen sulphonic, axit alkyl ete carboxylic, alkyl và aryl phosphat este, alkyl và aryl sulphat este, axit alkyl và aryl sulphonic, alkyl phenol phosphat este, alkyl phenol sulphat este, alkyl và aryl phosphat, alkyl polysacarit, alkylamin etoxylat, chất ngưng tụ alkyl-naphtalen sulphonat formaldehyt, sulfosuxinat, lignosulfonat, etoxylat rượu xeto-oleyl, naphtalen sulphonat đã được ngưng tụ, dialkyl và alkyl naphtalen sulphonat, dialkyl sulphosuxinat, nonylphenol đã được etoxy hóa, etylen glycol este, alkoxyrat rượu béo, talowalkylamin đã được hydro hóa, mono-alkyl sulphosuxinamat, nonyl phenol etoxylat, natri oleyl N-metyl taurat, talowalkylamin, axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh.

Tốt hơn là chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm: natri lauryl sulfat, natri stearyl sulfat, natri xetyl sulfat, natri xetostearyl sulfat, natri docusat, natri deoxycholat, muối natri N-lauroylsarcosin, glyxeryl monostearat, glyxerol distearat glyxeryl palmitostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl caprylat, glyxeryl oleat, benzalkoni clorua, CTAB, CTAC, xetrimit, xetylpyridini clorua, xetylpyridini bromua, benzetoni clorua, PEG 40 stearat, PEG 100 stearat, poloxame 188, poloxame 338, poloxame 407, ete stearyl polyoxyl 2, ete stearyl polyoxyl 100, ete stearyl polyoxyl 20, ete stearyl polyoxyl 10, ete xetyl polyoxyl 20, polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 61, polysorbat 65, polysorbat 80, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, dầu thầu dầu polyoxyl 60, dầu thầu dầu polyoxyl 100, dầu thầu dầu polyoxyl 200, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 40, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 60, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 100, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 200, rượu xetostearyl, macrogel 15 hydroxystearat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan trioleat, sucroza palmitat, sucroza stearat, sucroza distearat, sucroza laurat, axit glycocholic, natri glycholat, axit cholic, natri cholat, natri deoxycholat, axit deoxycholic, natri taurocholat, axit taurocholic, natri taurodeoxycholat, axit taurodeoxycholic, lexitin đậu tương, phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat, canxi dodexylbenzen sulfonat, natri dodexylbenzen sulfonat, diisopropyl naphtaenesulphonat, erythritol distearat, chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt, nonylphenol etoxylat (poe-30), tristyrylphenol etoxylat,

polyoxyetylen (15) talowalkylamin, natri alkyl naphtalen sulfonat, chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat, natri alkylbenzen sulfonat, natri isopropyl naphtalen sulfonat, natri metyl naphtalen formaldehyt sulfonat, natri n-butyl naphtalen sulfonat, etoxylat rượu tridexyl (poe-18), trietanolamin isodecanol phosphat este, trietanolamin tristyrylphosphat este, tristyrylphenol etoxylat sulfat, bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

Tốt hơn là polyme được chọn từ danh sách bao gồm: polyvinylpyrrolidon (PVP), rượu polyvinyl, polyme trên cơ sở axit acrylic và copolyme của axit acrylic.

Tốt hơn là chất trợ nghiền có nồng độ được chọn từ một trong số các phạm vi bao gồm: từ 0,1 đến 10% trọng lượng, từ 0,1 đến 5% trọng lượng, từ 0,1 đến 2,5% trọng lượng, từ 0,1 đến 2% trọng lượng, từ 0,1 đến 1% trọng lượng, từ 0,5 đến 5% trọng lượng, từ 0,5 đến 3% trọng lượng, từ 0,5 đến 2% trọng lượng, từ 0,5 đến 1,5% trọng lượng, từ 0,5 đến 1% trọng lượng, từ 0,75 đến 1,25% trọng lượng, từ 0,75 đến 1% trọng lượng và 1% trọng lượng.

Vật thể nghiền

Trong phương pháp theo sáng chế, các vật thể nghiền tốt hơn là trơ về mặt hóa học và cứng. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "trơ về mặt hóa học" có nghĩa là các vật thể nghiền không phản ứng hóa học với nguyên liệu hoạt tính sinh học hoặc chất nền nghiền.

Như nêu trên, các vật thể nghiền về cơ bản có tính chống chịu nứt vỡ và ăn mòn trong quy trình nghiền.

Tốt hơn là các vật thể nghiền được cung cấp ở dạng các vật thể mà có thể có hình dạng bất kỳ trong số các hình dạng đều, tròn nhẵn, bề mặt phẳng hoặc cong, và không có các gờ nổi hoặc sắc. Ví dụ, các vật thể nghiền thích hợp có thể là ở dạng các vật thể có hình elipxoit, hình trứng, hình cầu hoặc hình trụ thẳng. Tốt hơn là các vật thể nghiền được cung cấp ở dạng gồm một hoặc nhiều hạt, bi, khối cầu, que, khối trụ thẳng, trống hoặc khối trụ thẳng có đáy hình cầu (tức là khối trụ thẳng có đáy hình bán cầu có bán kính giống như khối trụ).

Tùy thuộc vào bản chất của nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền, các vật thể môi trường nghiền tốt hơn là có đường kính hạt trung bình hữu hiệu (tức là

"kích cỡ hạt") nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 30 mm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 15 mm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến 10 mm.

Các vật thể nghiền có thể bao gồm các chất khác nhau như gốm, thủy tinh, kim loại hoặc chế phẩm polyme, ở dạng hạt. Các vật thể nghiền kim loại thích hợp thường có hình cầu và thường có độ cứng tốt (tức là RHC 60-70), tròn, có tính chịu mòn cao và sự phân bố kích cỡ hẹp và có thể bao gồm, ví dụ, bị được chế tạo từ thép crom loại 52100, thép không gỉ loại 316 hoặc 440C hoặc thép có lượng cacbon cao loại 1065.

Gốm được ưu tiên, ví dụ, có thể được chọn từ nhiều loại gốm tốt hơn là có độ cứng và tính chống chịu nứt vỡ đủ để đảm bảo cho chúng tránh bị vỡ hoặc nghiền nát trong quá trình nghiền và cũng có tỷ trọng đủ cao. Tỷ trọng thích hợp đối với môi trường nghiền có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 15 g/cm³, tốt hơn là từ khoảng 1 đến 8 g/cm³. Gốm được ưu tiên có thể được chọn từ steatit, nhôm oxit, ziricon oxit, ziricon oxit-silic oxit, ziricon oxit đã được làm ổn định bằng ytri oxit, ziricon oxit đã được làm ổn định bằng magie oxit, silic nitrua, silic cacbua, vonfam cacbua đã được làm ổn định bằng coban, và dạng tương tự, cũng như hỗn hợp của chúng.

Môi trường nghiền thủy tinh được ưu tiên có hình cầu (ví dụ hạt), có sự phân bố kích cỡ hẹp, bền, và bao gồm, ví dụ, thủy tinh natri canxi không chứa chì và thủy tinh bo silicat. Môi trường nghiền dạng polyme tốt hơn là về cơ bản có hình cầu và có thể được chọn từ nhiều nhựa polyme có độ cứng và tính dễ vỡ đủ để đảm bảo cho chúng tránh bị vỡ hoặc nghiền nát trong quá trình nghiền, độ chịu mài đủ để giảm thiểu sự mài mòn làm nhiễm tạp sản phẩm, và không chứa các tạp chất như kim loại, dung môi và monome dư.

Nhựa polyme được ưu tiên, ví dụ, có thể được chọn từ polystyren liên kết ngang, như polystyren liên kết ngang với divinylbenzen, styren copolyme, polyacrylat như polymethylmetacrylat, polycarbonat, polyaxetal, vinyl clorua polyme và copolyme, polyuretan, polyamit, polyetylen tỷ trọng cao, polypropylen, và dạng tương tự. Việc sử dụng môi trường nghiền dạng polyme để nghiền vụn nguyên liệu đến kích cỡ hạt rất nhỏ (ngược lại với quá trình tổng hợp cơ-hóa) được bộc lộ, ví dụ, trong patent Mỹ 5,478,705 và 5,500,331. Nhựa polyme thường có thể có tỷ trọng nằm trong

khoảng từ khoảng 0,8 đến 3,0 g/cm³. Nhựa polyme có tỷ trọng cao hơn được ưu tiên. Theo cách khác, môi trường nghiền có thể là các hạt hỗn hợp chứa các hạt lõi đặc có nhựa polyme bám dính trên đó. Các hạt lõi có thể được chọn từ các chất đã biết và có thể dùng làm môi trường nghiền, ví dụ, thủy tinh, nhôm oxit, ziricon oxit-silic oxit, ziricon oxit, thép không gỉ, và dạng tương tự. Các thành phần lõi được ưu tiên có tỷ trọng lớn hơn khoảng 2,5 g/cm³.

Theo một phương án của sáng chế, môi trường nghiền được tạo thành từ chất sắt từ, nhờ đó tạo điều kiện thuận lợi cho việc loại bỏ các tạp chất sinh ra từ sự mài mòn môi trường nghiền bằng cách sử dụng các kỹ thuật tách từ.

Mỗi loại vật thể nghiền đều có các ưu điểm riêng. Ví dụ, kim loại có trọng lượng riêng lớn nhất, làm tăng hiệu quả nghiền do năng lượng va chạm tăng. Giá thành kim loại nằm trong khoảng từ thấp đến cao, nhưng việc nhiễm kim loại trong sản phẩm cuối cùng có thể là một vấn đề. Thủy tinh có ưu điểm xét trên khía cạnh giá thành thấp và sự có sẵn kích cỡ hạt nhỏ tới 0,004 mm. Tuy nhiên, trọng lượng riêng của thủy tinh nhỏ hơn các môi trường khác và cần nhiều thời gian nghiền hơn đáng kể. Cuối cùng, gốm có ưu điểm xét trên khía cạnh ít mài mòn và nhiễm tạp, dễ rửa, và có độ cứng cao.

Nghiền khô

Trong quy trình nghiền khô theo sáng chế, nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền, ở dạng tinh thể, bột, hoặc dạng tương tự, được kết hợp với tỷ lệ thích hợp với các vật thể nghiền trong buồng nghiền được khuấy cơ học (tức là được hoặc không được khuấy) trong một khoảng thời gian định trước với cường độ khuấy định trước. Thông thường, máy nghiền được sử dụng để truyền chuyển động đến các vật thể nghiền bằng cách tác động khuấy trộn từ bên ngoài, nhờ đó các chuyển động tịnh tiến, quay tròn hoặc đảo chiều hoặc dạng tổ hợp của chúng được tác động đến buồng nghiền và các bộ phận của nó, hoặc bằng cách tác động khuấy trộn từ bên trong thông qua trục quay có đầu kết thúc là cánh khuấy, bộ phận đẩy ngoài, bộ phận đẩy trong hoặc cánh khuấy hoặc bằng cách kết hợp cả hai tác động này.

Trong quá trình nghiền, chuyển động được truyền đến các vật thể nghiền có thể gây ra tác động lực cắt cũng như nhiều va chạm hoặc va đập có cường độ đáng kể giữa các vật thể nghiền và các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền.

Bản chất và cường độ của lực do các vật thể nghiền tác động lên nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền chịu ảnh hưởng bởi nhiều thông số xử lý khác nhau bao gồm: loại máy nghiền; cường độ lực được tạo ra, các khía cạnh động học của quy trình; kích cỡ, tỷ trọng, hình dạng, và thành phần của các vật thể nghiền; tỷ lệ trọng lượng của hỗn hợp nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền với các vật thể nghiền; thời gian nghiền; các tính chất vật lý của cả nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền; môi trường khí có mặt trong quá trình kích hoạt; và các thông số khác.

Thuận lợi nếu máy nghiền môi trường có khả năng tác động ứng suất cắt hoặc lực nén cơ học một cách lặp lại hoặc liên tục lên nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền. Các máy nghiền môi trường thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các máy nghiền sau đây: máy nghiền bi năng lượng cao, máy nghiền cát, máy nghiền trân châu hoặc hạt, máy nghiền kiểu giỏ, máy nghiền kiểu hành tinh, máy nghiền bi tác động rung, máy trộn/máy lắc đa trục, máy nghiền bi có cánh khuấy, máy nghiền môi trường nhỏ theo phương nằm ngang, máy nghiền tán bột đa vòng, và dạng tương tự, bao gồm môi trường nghiền nhỏ. Máy nghiền cũng có thể chứa một hoặc nhiều trục quay.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, bước nghiền khô được thực hiện trong máy nghiền bi. Phần còn lại của bản mô tả sáng chế này sẽ đề cập đến quy trình nghiền khô được tiến hành bằng máy nghiền bi. Ví dụ về loại máy nghiền này là máy mài, máy nghiền chương động, máy nghiền kiểu tháp, máy nghiền kiểu hành tinh, máy nghiền rung và máy nghiền bi loại phụ thuộc trọng lực. Cần phải hiểu rằng bước nghiền khô theo phương pháp theo sáng chế cũng có thể được thực hiện bằng cách thích hợp bất kỳ khác với nghiền bi. Ví dụ, việc nghiền khô cũng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng máy nghiền dùng tia phun, máy cán dây, máy nghiền lăn hoặc máy nghiền nát.

Nguyên liệu hoạt tính sinh học

Nguyên liệu hoạt tính sinh học bao gồm các hợp chất hoạt tính, bao gồm các hợp chất để sử dụng cho người và thú y như, nhưng không giới hạn ở, dược chất, chế phẩm dược hỗ trợ dinh dưỡng, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit,

nucleotit, axit nucleic và hợp chất dùng trong nông nghiệp như thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt cỏ và thuốc diệt nấm, chất làm nảy mầm và dạng tương tự.

Các nguyên liệu hoạt tính sinh học khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thực phẩm, hạt giống, ca cao, bột ca cao, hạt ca cao thô, ca cao nhão, dịch ca cao, ca cao rắn, cà phê, thảo mộc, gia vị, các nguyên liệu thực vật khác, chất khoáng, sản phẩm động vật, vỏ và nguyên liệu xương khác.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, nguyên liệu hoạt tính sinh học là hợp chất hữu cơ. Theo phương án được ưu tiên ở mức cao của sáng chế, nguyên liệu hoạt tính sinh học là hợp chất hữu cơ trị liệu để sử dụng cho người hoặc thú y.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, nguyên liệu hoạt tính sinh học là hợp chất vô cơ. Theo phương án được ưu tiên ở mức cao của sáng chế, nguyên liệu hoạt tính sinh học là lưu huỳnh, đồng hydroxit, phức hữu cơ-kim loại hoặc đồng oxyclorea.

Nguyên liệu hoạt tính sinh học thường là nguyên liệu mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này mong muốn chúng có các tính chất hòa tan được cải thiện. Nguyên liệu hoạt tính sinh học có thể là hoạt chất hoặc thuốc thông dụng, mặc dù quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng cho chế phẩm hoặc chất đã được làm giảm kích cỡ hạt so với dạng thông dụng của chúng.

Các nguyên liệu hoạt tính sinh học thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm hoạt chất, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic, và dạng tương tự, dạng tương đồng và dẫn xuất bậc một của chúng. Nguyên liệu hoạt tính sinh học có thể được chọn từ nhiều loại thuốc đã biết khác nhau, bao gồm, nhưng không giới hạn ở: thuốc chống béo phì, thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương, carotenoit, corticosteroid, chất ức chế elastaza, chất diệt nấm, thuốc điều trị ung thư, thuốc chống nôn, thuốc giảm đau, thuốc tim mạch, thuốc chống viêm như NSAID và chất ức chế COX-2, thuốc diệt giun sán, thuốc chống loạn nhịp, thuốc kháng sinh (bao gồm penicilin), thuốc chống đông, thuốc chống trầm cảm, thuốc trị tiểu đường, thuốc chống động kinh, thuốc kháng histamin, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chống lại tác dụng của muscarin, thuốc kháng mycobacterium, thuốc chống ung thư, chất ức chế miễn dịch, chất kháng tuyến giáp, thuốc kháng virus, thuốc chống lo lắng, thuốc bình thần (thuốc ngủ và thuốc an thần), chất làm se da, chất phong bế thụ thể nhận alpha-

adrenalin, chất phong bế thụ thể nhận beta-adrenalin, sản phẩm máu và chất thay thế máu, thuốc co cơ tim, môi trường tương phản, thuốc xoa dịu cơn ho (thuốc long đờm và thuốc tiêu niêm dịch), chất chẩn đoán, chất chẩn đoán hình ảnh, thuốc lợi tiểu, thuốc gây tiết dopamin (chất chống hội chứng parkinson), thuốc cầm máu, chất miễn dịch, chất điều tiết lipit, chất giảm căng cơ, chất cường thần kinh đối giao cảm, canxitonin tuyến cận giáp và biphosphonat, prostaglandin, thuốc có tính phóng xạ, hormon giới tính (bao gồm steroid), chất chống dị ứng, thuốc kích thích và thuốc gây chán ăn, chất cường thần kinh giao cảm, thuốc tuyến giáp, chất gây giãn mạch và xantin.

Mô tả về các loại hoạt chất này và danh sách liệt kê các loại thuốc mỗi loại này có thể được tìm thấy trong ấn phẩm Martindale's The Extra Pharmacopoeia, 31st Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1996). Nguồn tài liệu khác về các hoạt chất là ấn phẩm Physicians Desk Reference (60th Ed., pub. 2005), đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các hoạt chất này có bán trên thị trường và/hoặc có thể được sản xuất bằng các kỹ thuật đã biết trong tình trạng kỹ thuật.

Danh sách đầy đủ của các thuốc mà phương pháp theo sáng chế thích hợp đối với chúng quá dài đối với bản mô tả sáng chế này; tuy nhiên, việc đề cập đến được diễn tổng quát được liệt kê ở trên sẽ cho phép người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này lựa chọn gần như là bất kỳ loại thuốc nào mà phương pháp theo sáng chế có thể được ứng dụng trên đó.

Hơn thế nữa, cũng dự tính rằng các thực thể hóa học mới (NCE: new chemical entity) và các hoạt chất khác mà phương pháp theo sáng chế thích hợp đối với chúng sẽ được tạo ra hoặc sẽ có trên thị trường trong tương lai.

Dù phương pháp theo sáng chế có thể được ứng dụng một cách tổng quát, các ví dụ cụ thể hơn của nguyên liệu hoạt tính sinh học bao gồm, nhưng không giới hạn ở: haloperidol (chất đối kháng dopamin), DL isoproterenol hydroclorua (chất chủ vận gây tiết β -adrenalin), terfenadin (chất đối kháng H1), propranolol hydroclorua (chất đối kháng gây tiết β -adrenalin), desipramin hydroclorua (chống trầm cảm), sildenafil xitrat, tadalafil và vardenafil. Các thuốc giảm đau thứ yếu (chất ức chế xyclooxygenaza), axit fenamic, Piroxicam, chất ức chế Cox-2, và naproxen, và các thuốc khác, tất cả đều có thể hưởng lợi từ việc sản xuất.

Như đã được nêu trong phần “Tình trạng kỹ thuật của sáng chế”, các nguyên liệu hoạt tính sinh học kém tan trong nước ở độ pH trong đường dạ dày-ruột non sẽ đặc biệt hưởng lợi từ việc sản xuất, và phương pháp theo sáng chế được ứng dụng đặc biệt có lợi cho các nguyên liệu kém tan trong nước ở độ pH trong đường dạ dày-ruột non.

Nguyên liệu như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở: albendazol, albendazol sulfoxit, alfaxalon, axetyl digoxin, dạng tương tự axyclovir, alprostadi, aminofostin, anipamil, antithrombin III, atenolol, azidotymidin, beclorat, beclometason, belomyxin, benzocain và dẫn xuất, beta caroten, beta endorphin, beta interferon, bezafibrat, binovum, biperiden, bromazepam, bromcryptin, buxindolol, buflomedil, bupivacain, busulfan, cadralazin, camptothecin, cantaxanthin, captopril, carbamazepin, carboprost, xefalexin, xefalotin, xefamandol, xefazedon, xefloxim, xefinenoxim, xefoperazon, xefotaxim, xefoxitin, xefsulodin, xeftizoxim, cloambuxil, axit chromoglyxinic, xiclonicat, xiglitazon, clonidin, cortexolon, corticosteron, cortisol, cortison, xyclophosphamid, xyclosporin A và các xyclosporin khác, xytarabin, desocryptin, desogestrel, dexametason este như axetat, dezoxin, diazepam, diclofenac, dideoxyadenosin, dideoxyinosin, digitoxin, digoxin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin, diltiazem, chất đối kháng dopamin, doxorubicin, econazol, endralazin, enkephalin, enalapril, epoprostenol, estradiol, estramustin, etofibrat, etoposit, yếu tố ix, yếu tố viii, felbamat, fenbendazol, fenofibrat, fexofenedin, flunarizin, flurbiprofen, 5-flouraxil, flurazepam, fosfomyxin, fosmidomyxin, furosemit, gallopamil, gamma interferon, gentamixin, gepefrin, gliclazit, glipizit, griseofulvin, haptoglobulin, vaccin viêm gan B, hydralazin, hydrochlorothiazit, hydrocortison, ibuprofen, ibuproxam, indinavir, indometaxin, chất thơm tương phản tia X đã được iot hóa như iodamid, ipratropi bromua, ketoconazol, ketoprofen, ketotifen, ketotifen fumarat, K-strophanthin, labetalol, vaccin lactobacillus, lidocain, lidoflazin, lisurit, lisurit hydro maleat, lorazepam, lovastatin, axit mefenamic, melphalan, memantin, mesulergin, metergolin, metotrexat, metyl digoxin, metylprednisolon, metronidazol, metisoprenol, metipranolol, metkephamid, metolazon, metoprolol, metoprolol tartrat, miconazol, miconazol nitrat, minoxidil, misonidazol, molsidomin, nadolol, nafiverin, nafazatrom, naproxen, insulin tự nhiên, nesapidil, nicardipin, nicorandil, nifedipin, niludipin, nimodipin, nitrazepam,

nitrendipin, nitrocamptothecin, 9-nitrocamptothecin, olanzapin, oxazepam, oxprenolol, oxytetracyclin, penixilin như penixilin G benetamin, penixilin O, phenylbutazon, picotamit, pindolol, piposulfan, piretanit, piribedil, piroxicam, pirprofen, chất hoạt hóa plasminogenixi, prednisolon, prednison, pregnenolon, procarbaxin, procaterol, progesteron, proinsulin, propafenon, propanolol, propentofylin, propofol, propranolol, raloxifen, rifapentin, simvastatin, insulin bán tổng hợp, sobrerol, somastotin và dẫn xuất của nó, somatropin, stilamin, sulfinalol hydroclorua, sulfinpyrazon, suloctidil, suprofen, sulproston, insulin tổng hợp, talinolol, taxol, taxotere, testosterone, testosterone propionat, testosterone undecanoat, tetracan HI, tiaramit HCl, tolmetin, tranilast, triquilar, tromantadin HCl, urokinaza, valium, verapamil, vidarabin, muối vidarabin phosphat natri, vinblastin, vinburin, vincamin, vincristin, vindesin, vinpoxetin, vitamin A, vitamin E suxinat, và chất tương phản tia X. Thuốc có thể là loại trung tính hoặc có tính bazơ hoặc có tính axit cũng như muối của axit hoặc bazơ. Đặc biệt, thành phần hóa học và các nhóm chức, bao gồm nhóm axit hoặc bazơ, thường không phải là yếu tố quyết định, ngoại trừ phản ứng hóa học có thể có với chất nền cụ thể, để tạo ra thành công hợp chất có hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt giảm. Sáng chế không bị giới hạn ở loại thuốc cụ thể, kiểu ứng dụng, loại hóa chất hoặc nhóm chức nào. Đúng hơn là tính phù hợp của nguyên liệu hoạt tính sinh học để sử dụng trong sáng chế này chủ yếu được xác định bởi các tính chất cơ học của nguyên liệu. Ngoài ra, một số nguyên liệu hoạt tính sinh học có thể có lợi ích về mặt hấp thụ qua da nếu nó ở dạng chế phẩm hạt. Các nguyên liệu hoạt tính sinh học này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Voltaren (diclofenac), rofecoxib và ibuprofen.

Thuận tiện nếu nguyên liệu hoạt tính sinh học có khả năng chịu được nhiệt độ điển hình trong quy trình nghiền khô không được làm mát, nhiệt độ này có thể cao hơn 80°C. Do đó, nguyên liệu có điểm nóng chảy khoảng 80°C hoặc cao hơn là rất thích hợp. Đối với các nguyên liệu hoạt tính sinh học có điểm nóng chảy thấp hơn, máy nghiền môi trường có thể được làm mát, nhờ đó cho phép xử lý nguyên liệu có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn đáng kể theo phương pháp theo sáng chế. Ví dụ, máy nghiền được làm mát bằng nước đơn giản sẽ giữ nhiệt độ thấp hơn 50°C, hoặc nước lạnh cũng có thể được sử dụng để tiếp tục làm giảm nhiệt độ của máy nghiền. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu rằng máy nghiền bi năng lượng cao có thể được thiết kế để vận hành ở nhiệt độ bất kỳ nằm trong khoảng, ví dụ, từ -30 đến

200°C. Đối với một số nguyên liệu hoạt tính sinh học, có thể có lợi nếu kiểm soát nhiệt độ của máy nghiền đến nhiệt độ thấp hơn đáng kể so với điểm nóng chảy của nguyên liệu hoạt tính sinh học.

Có thể mua được nguyên liệu hoạt tính sinh học ở dạng thông thường trên thị trường và/hoặc được tạo ra bằng các kỹ thuật đã biết trong tình trạng kỹ thuật.

Tốt hơn là, nhưng không nhất thiết là, kích cỡ hạt của nguyên liệu hoạt tính sinh học nhỏ hơn khoảng 1000 μm , khi được xác định bằng kỹ thuật phân tích bằng sàng. Nếu kích cỡ hạt thô của nguyên liệu hoạt tính sinh học lớn hơn khoảng 1000 μm , thì tốt hơn là các hạt cơ chất nguyên liệu hoạt tính sinh học được làm giảm kích cỡ đến nhỏ hơn 1000 μm bằng cách sử dụng phương pháp nghiền tiêu chuẩn khác.

Nguyên liệu hoạt tính sinh học đã được xử lý

Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học, mà được xử lý bằng phương pháp theo sáng chế, chứa các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt trung bình, được xác định trên cơ sở số lượng hạt, bằng hoặc nhỏ hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 10000 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm và 100 nm.

Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học, mà được xử lý bằng phương pháp theo sáng chế, chứa các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ hạt trung vị, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc nhỏ hơn kích cỡ được chọn từ nhóm bao gồm: 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm và 100 nm.

Các kích cỡ này dùng để chỉ các hạt phân tán hoàn toàn hoặc kết tụ một phần.

Khối kết tụ của nguyên liệu hoạt tính sinh học sau khi xử lý

Khối kết tụ chứa các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học, các hạt này có kích cỡ hạt nằm trong khoảng giá trị đã nêu rõ ở trên, cần được hiểu là thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế, bất kể là khối kết tụ này có vượt quá khoảng giá trị đã định rõ ở trên hay không.

Khối kết tụ chứa các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học, khối kết tụ này có tổng

kích cỡ khối kết tụ nằm trong khoảng giá trị đã nêu rõ ở trên, cần được hiểu là thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Khối kết tụ chứa các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học cần được hiểu là thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế nếu tại thời điểm sử dụng, hoặc xử lý tiếp, kích cỡ hạt của khối kết tụ nằm trong khoảng giá trị đã nêu rõ ở trên.

Khối kết tụ chứa các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học, các hạt này có kích cỡ hạt nằm trong khoảng giá trị đã nêu rõ ở trên, tại thời điểm sử dụng, hoặc xử lý tiếp, cần được hiểu là thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế, bất kể là khối kết tụ này có vượt quá khoảng giá trị đã định rõ ở trên hay không.

Thời gian xử lý

Tốt hơn là nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền được nghiền khô trong khoảng thời gian ngắn nhất cần để tạo thành hỗn hợp của nguyên liệu hoạt tính sinh học trong chất nền nghiền sao cho nguyên liệu hoạt tính có độ hòa tan cải thiện để giảm thiểu sự nhiễm tạp có thể có bất kỳ từ máy nghiền môi trường và/hoặc các vật thể nghiền. Thời gian này thay đổi trong phạm vi rộng, tùy thuộc vào nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền, và có thể nằm trong khoảng giá trị từ 1 phút đến một vài giờ. Thời gian nghiền khô dài hơn 2 giờ có thể làm phân rã nguyên liệu hoạt tính sinh học và làm tăng lượng tạp chất không mong muốn.

Tốc độ khuấy thích hợp và tổng thời gian nghiền được điều chỉnh cho từng loại và kích cỡ của máy nghiền, cũng như môi trường nghiền, tỷ lệ trọng lượng giữa hỗn hợp nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền với các vật thể nghiền, tính chất vật lý và hóa học của nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền, và các thông số khác mà có thể được tối ưu hóa bằng kinh nghiệm.

Hòa trộn chất nền nghiền với nguyên liệu hoạt tính sinh học và tách chất nền nghiền ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học

Theo khía cạnh được ưu tiên, chất nền nghiền không được tách ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học mà được giữ lại cùng với nguyên liệu hoạt tính sinh học trong sản phẩm cuối cùng. Tốt hơn là chất nền nghiền được xem là “nhìn chung được coi là an toàn” (GRAS: Generally Regarded as Safe) để dùng cho dược phẩm.

Theo khía cạnh thay thế, chất nền nghiền được tách ra khỏi nguyên liệu hoạt

tính sinh học. Theo một khía cạnh, nếu chất nền nghiền chưa được nghiền hoàn toàn, chất nền nghiền chưa được nghiền này được tách ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học. Theo khía cạnh khác, ít nhất một phần chất nền nghiền đã nghiền được tách ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học.

Phần bất kỳ của chất nền nghiền có thể được loại bỏ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 10%, 25%, 50%, 75%, hoặc về cơ bản là toàn bộ chất nền nghiền.

Theo một số phương án của sáng chế, phần đáng kể của chất nền nghiền đã nghiền có thể chứa các hạt có kích cỡ tương tự với và/hoặc nhỏ hơn các hạt chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học. Nếu phần chất nền nghiền đã nghiền được tách ra khỏi các hạt chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học chứa các hạt có kích cỡ tương tự với và/hoặc nhỏ hơn các hạt chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học, thì không thể ứng dụng được các kỹ thuật tách dựa trên cơ sở sự phân bố kích cỡ.

Trong các trường hợp này, phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm bước tách ít nhất một phần chất nền nghiền đã nghiền ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học bằng các kỹ thuật bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tách tĩnh điện, tách từ, ly tâm (tách dựa vào tỷ trọng), tách dựa vào thủy động lực, tuyển nổi bọt.

Thuận lợi nếu bước loại bỏ ít nhất một phần chất nền nghiền đã nghiền ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học có thể được thực hiện bằng các cách như hòa tan chọn lọc, rửa hoặc thăng hoa.

Khía cạnh có lợi của sáng chế là sử dụng chất nền nghiền có hai hoặc nhiều thành phần trong đó ít nhất một thành phần có khả năng hòa tan trong nước và ít nhất một thành phần có khả năng hòa tan trong nước thấp. Trong trường hợp này, có thể thực hiện việc rửa để loại bỏ thành phần chất nền tan trong nước, để lại nguyên liệu hoạt tính sinh học đã được bao nang trong các thành phần chất nền còn lại. Theo khía cạnh rất có lợi của sáng chế, chất nền có khả năng hòa tan thấp là tá dược chức năng.

Khía cạnh rất có lợi của sáng chế là một số chất nền nghiền nhất định thích hợp để sử dụng trong phương pháp theo sáng chế (trong đó chúng phân rã về mặt vật lý đến mức độ mong muốn trong điều kiện nghiền khô) cũng được dụng và do đó thích hợp để sử dụng trong thuốc. Nếu phương pháp theo sáng chế không bao gồm bước tách hoàn toàn chất nền nghiền ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học, thì sáng chế

bao gồm phương pháp sản xuất thuốc trộn lẫn cả nguyên liệu hoạt tính sinh học và ít nhất một phần chất nền nghiền đã nghiền, thuốc được tạo ra theo phương pháp này và phương pháp điều trị động vật, kể cả người, bằng cách sử dụng lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu hoạt tính sinh học dưới dạng thuốc này.

Thuốc có thể chỉ bao gồm nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền, hoặc tốt hơn nữa là nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền có thể được trộn lẫn với một hoặc nhiều chất mang được dụng, và tá dược mong muốn bất kỳ hoặc các chất tương tự khác được sử dụng phổ biến trong sản xuất thuốc.

Tương tự, khía cạnh rất có lợi của sáng chế là một số chất nền nghiền nhất định thích hợp để sử dụng trong phương pháp theo sáng chế (trong đó chúng phân rã về mặt vật lý đến mức độ mong muốn trong điều kiện nghiền khô) cũng thích hợp để sử dụng trong chế phẩm hóa nông. Nếu phương pháp theo sáng chế không bao gồm bước tách hoàn toàn chất nền nghiền ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học, thì sáng chế bao gồm phương pháp sản xuất chế phẩm hóa nông trộn lẫn cả nguyên liệu hoạt tính sinh học và ít nhất một phần chất nền nghiền đã nghiền, chế phẩm hóa nông được tạo ra theo phương pháp này và phương pháp sử dụng chế phẩm này.

Chế phẩm hóa nông có thể chỉ bao gồm nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền, hoặc tốt hơn nữa là nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền có thể được trộn lẫn với một hoặc nhiều chất mang có thể chấp nhận được, và tá dược mong muốn bất kỳ hoặc các chất tương tự khác được sử dụng phổ biến trong sản xuất chế phẩm hóa nông.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, chất nền nghiền cũng thích hợp để sử dụng trong thuốc và cũng có thể dễ dàng tách ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học bằng các phương pháp không phụ thuộc vào kích cỡ hạt. Chất nền nghiền này được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Chất nền nghiền này rất có lợi ở chỗ chúng mang lại độ linh hoạt đáng kể đến mức độ mà chất nền nghiền có thể được trộn lẫn với nguyên liệu hoạt tính sinh học để làm thành thuốc.

Sau đó, hỗn hợp chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền có thể được tách ra khỏi các vật thể nghiền và được lấy ra khỏi máy nghiền.

Theo một phương án, chất nền nghiền được tách ra khỏi hỗn hợp chứa nguyên

liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền. Nếu chất nền nghiền chưa được nghiền hoàn toàn, thì chất nền nghiền chưa được nghiền này được tách ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học. Theo khía cạnh khác, ít nhất một phần chất nền nghiền đã nghiền được tách ra khỏi nguyên liệu hoạt tính sinh học.

Các vật thể nghiền về cơ bản có tính chống chịu nứt vỡ và ăn mòn trong quy trình nghiền khô.

Lượng chất nền nghiền so với lượng nguyên liệu hoạt tính sinh học, và mức độ nghiền của chất nền nghiền, là đủ để tạo ra kích cỡ hạt giảm của nguyên liệu hoạt tính sinh học.

Chất nền nghiền không có khả năng phản ứng hóa học và cơ học với nguyên liệu có được tính trong điều kiện nghiền khô của phương pháp theo sáng chế, trừ khi, ví dụ, chất nền được cố ý chọn để thực hiện phản ứng cơ-hóa. Phản ứng này có thể là sự chuyển hóa axit hoặc bazơ tự do thành muối hoặc ngược lại.

Tốt hơn là thuốc là thuốc dạng liều rắn, tuy nhiên, các thuốc dạng liều khác cũng có thể được sản xuất bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này.

Theo một phương án, sau bước tách hỗn hợp của nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền ra khỏi các vật thể nghiền, và trước bước sử dụng hỗn hợp của nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền này trong sản xuất thuốc, phương pháp này có thể bao gồm các bước:

loại bỏ một phần chất nền nghiền ra khỏi hỗn hợp của nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền để tạo ra hỗn hợp giàu nguyên liệu hoạt tính sinh học;

và bước sử dụng hỗn hợp của nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền này trong sản xuất thuốc, cụ thể hơn là bao gồm bước sử dụng hỗn hợp của nguyên liệu hoạt tính sinh học và chất nền nghiền giàu nguyên liệu hoạt tính sinh học trong sản xuất thuốc.

Sáng chế đề xuất thuốc được sản xuất bằng phương pháp này, và phương pháp điều trị động vật, kể cả người, bằng cách sử dụng lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu hoạt tính sinh học dưới dạng thuốc này.

Theo phương án khác của sáng chế, chất hỗ trợ hoặc tổ hợp của các chất hỗ trợ cũng được chứa trong hỗn hợp cần nghiền. Chất hỗ trợ thích hợp để sử dụng trong

sáng chế bao gồm chất pha loãng, chất hoạt động bề mặt, polyme, chất kết dính, chất độn, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất điều vị, chất bảo quản, chất đệm, chất thấm ướt, chất gây rã, chất sủi bọt và chất mà có thể tạo thành một phần của thuốc, kể cả thuốc dạng liều rắn, hoặc các tá dược khác cần cho việc cấp thuốc cụ thể vào cơ thể, như các chất và môi trường được liệt kê dưới đây trong mục “Chế phẩm y tế và dược phẩm”, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

Chế phẩm và nguyên liệu hoạt tính sinh học

Sáng chế đề xuất nguyên liệu được dụng được sản xuất bằng phương pháp theo sáng chế, chế phẩm chứa nguyên liệu này, bao gồm chế phẩm chứa nguyên liệu này cùng với chất nền nghiền cùng với hoặc không cùng với chất trợ nghiền, chất hỗ trợ, với ít nhất một phần chất nền nghiền hoặc được tách ra khỏi chất nền nghiền.

Nguyên liệu được dụng trong chế phẩm theo sáng chế có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 99,0% trọng lượng. Tốt hơn là nồng độ của nguyên liệu được dụng trong chế phẩm sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 5% đến khoảng 80% trọng lượng, trong đó nồng độ nằm trong khoảng từ 10% đến khoảng 50% trọng lượng được ưu tiên ở mức cao. Tốt hơn là nồng độ sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến 15% trọng lượng, từ 15 đến 20% trọng lượng, từ 20 đến 25% trọng lượng, từ 25 đến 30% trọng lượng, từ 30 đến 35% trọng lượng, từ 35 đến 40% trọng lượng, từ 40 đến 45% trọng lượng, từ 45 đến 50% trọng lượng, từ 50 đến 55% trọng lượng, từ 55 đến 60% trọng lượng, từ 60 đến 65% trọng lượng, từ 65 đến 70% trọng lượng, từ 70 đến 75% trọng lượng hoặc từ 75 đến 80% trọng lượng đối với chế phẩm trước bước loại bỏ (nếu muốn) phần chất nền nghiền bất kỳ nào sau đó. Nếu một phần hoặc toàn bộ chất nền nghiền được loại bỏ, nồng độ tương đối của nguyên liệu được dụng trong chế phẩm có thể cao hơn đáng kể tùy thuộc vào lượng chất nền nghiền được loại bỏ. Ví dụ, nếu toàn bộ chất nền nghiền được loại bỏ, nồng độ hạt trong chế phẩm có thể đạt tới 100% trọng lượng (tùy thuộc vào sự có mặt của các chất hỗ trợ).

Chế phẩm được sản xuất theo sáng chế không bị giới hạn ở việc chỉ bao gồm một loại nguyên liệu được dụng riêng lẻ. Do đó, có thể có nhiều hơn một loại nguyên liệu được dụng có mặt trong chế phẩm. Khi có nhiều hơn một loại nguyên liệu được dụng có mặt trong chế phẩm, chế phẩm tạo thành có thể được xử lý trong bước nghiền khô, hoặc các nguyên liệu được dụng có thể được xử lý một cách riêng biệt và sau đó

được kết hợp để tạo thành một chế phẩm đơn nhất.

Thuốc

Thuốc theo sáng chế có thể bao gồm nguyên liệu dược dụng, tùy ý cùng với chất nền nghiền hoặc ít nhất một phần chất nền nghiền, cùng với hoặc không cùng với chất trợ nghiền, chất hỗ trợ, được kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, cũng như các chất khác được sử dụng phổ biến trong sản xuất các chế phẩm dược dụng.

Trong bản mô tả này, "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ hoặc tất cả các dung môi, môi trường phân tán, lớp phủ, chất kháng khuẩn và kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm hấp thụ, và dạng tương tự mà tương thích về mặt sinh lý. Tốt hơn là chất mang này thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, sử dụng trong tĩnh mạch, trong bụng, trong cơ, dưới lưỡi, trong phổi, qua da hoặc qua đường miệng. Chất mang dược dụng bao gồm thể phân tán hoặc dung dịch dạng nước vô trùng và bột vô trùng để tạo ra thể phân tán hoặc dung dịch vô trùng có thể tiêm được ngay lúc dùng. Việc sử dụng các môi trường và chất này để sản xuất thuốc đã được biết rõ trong tình trạng kỹ thuật. Trừ khi môi trường hoặc chất thông dụng bất kỳ không tương thích với nguyên liệu dược dụng, việc sử dụng chúng trong sản xuất dược phẩm theo sáng chế được dự định trong sáng chế này.

Chất mang dược dụng theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều ví dụ trong số các ví dụ sau đây:

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

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

(3) chất độn như lactoza monohydrat, lactoza khan, xenluloza vi tinh thể và

các tinh bột khác nhau; và/hoặc

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

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

(6) chất điều vị; và/hoặc

(7) chất bảo quản như kali sorbat, metylparaben, propylparaben, axit benzoic và muối của nó, este khác của axit parahydroxybenzoic như butylparaben, rượu như rượu etyl hoặc benzyl, chất hóa học có phenol như phenol, hoặc hợp chất bậc bốn như benzalkoni clorua; và/hoặc

(8) chất đệm; và/hoặc

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

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

(11) chất gây rã; và/hoặc

(12) chất sỏi bột như chất kết hợp sỏi bột, như axit hữu cơ (ví dụ axit xitric, tarttric, malic, fumaric, adipic, suxinic, và alginic và anhydrit và muối axit), hoặc cacbonat (ví dụ natri cacbonat, kali cacbonat, magie cacbonat, natri glyxin cacbonat, L-lysin cacbonat, và arginin cacbonat) hoặc bicarbonat (ví dụ natri bicarbonat hoặc kali bicarbonat); và/hoặc

(13) các tá dược dược dụng khác.

Thuốc theo sáng chế thích hợp để sử dụng ở động vật và đặc biệt là ở người thường phải ổn định trong điều kiện sản xuất và bảo quản. Thuốc theo sáng chế chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có thể được bào chế dưới dạng rắn, dung dịch, vi nhũ tương, liposom, hoặc các cấu trúc được chỉ định khác thích hợp với nồng độ thuốc

cao. Mức liều lượng thực của nguyên liệu hoạt tính sinh học trong thuốc theo sáng chế có thể thay đổi theo bản chất của nguyên liệu hoạt tính sinh học, cũng như công hiệu gia tăng nhờ có các ưu điểm về cung cấp và sử dụng nguyên liệu hoạt tính sinh học (ví dụ khả năng hòa tan tăng, tốc độ hòa tan nhanh hơn, diện tích bề mặt của nguyên liệu hoạt tính sinh học tăng, v.v.). Do đó, trong bản mô tả này, “lượng có tác dụng điều trị” dùng để chỉ lượng nguyên liệu hoạt tính sinh học cần để đem lại đáp ứng trị liệu ở động vật. Lượng có tác dụng đối với việc sử dụng này sẽ phụ thuộc vào: tác dụng điều trị mong muốn; đường sử dụng; hiệu lực của nguyên liệu hoạt tính sinh học; khoảng thời gian điều trị mong muốn; giai đoạn và độ nghiêm trọng của bệnh cần điều trị; cân nặng và tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân; và quyết định của bác sĩ kê đơn thuốc.

Theo phương án khác, nguyên liệu hoạt tính sinh học, tùy ý cùng với chất nền nghiền hoặc ít nhất một phần chất nền nghiền, theo sáng chế có thể được kết hợp vào trong thuốc với nguyên liệu hoạt tính sinh học khác, hoặc thậm chí là với cùng nguyên liệu hoạt tính sinh học như vậy. Theo phương án nêu sau, có thể thu nhận được thuốc mà tạo ra các đặc tính giải phóng khác nhau – giải phóng sớm từ nguyên liệu hoạt tính sinh học, và giải phóng muộn hơn từ nguyên liệu hoạt tính sinh học có kích cỡ trung bình lớn hơn.

Cách thức sử dụng thuốc chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học

Thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng cho động vật, kể cả người, theo cách thức được dụng bất kỳ, như qua đường miệng, trực tràng, phổi, trong âm đạo, tại chỗ (bột, thuốc mỡ hoặc thuốc nhỏ giọt), sử dụng qua da, ngoài đường tiêu hóa, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong cơ, dưới lưỡi hoặc dưới dạng dịch xịt vào miệng hoặc vào mũi.

Thuốc dạng liều rắn để sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột, viên thuốc nhỏ và hạt. Ngoài ra, việc kết hợp tá dược bất kỳ trong số các tá dược thường được sử dụng, như các tá dược đã được liệt kê ở trên, với hợp chất có hoạt tính sinh học với nồng độ thường nằm trong khoảng từ 5 đến 95%, và tốt hơn nữa là với nồng độ nằm trong khoảng từ 10% đến 75% sẽ tạo thành chế phẩm được dụng không độc dùng qua đường miệng.

Thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa dưới dạng dung

dịch chứa hợp chất có hoạt tính sinh học được tạo huyền phù trong chất mang có thể chấp nhận được, tốt hơn là chất mang dạng nước. Nhiều chất mang dạng nước khác nhau có thể được sử dụng, ví dụ nước, nước đã được đệm, nước muối 0,4%, glyxin 0,3%, axit hyaluronic và dạng tương tự. Các chế phẩm này có thể được khử trùng bằng các kỹ thuật khử trùng thông dụng đã biết rõ, hoặc có thể được lọc vô trùng. Dung dịch dạng nước tạo thành có thể được đóng gói để sử dụng nguyên như vậy, hoặc được làm đông khô, chế phẩm đã được làm đông khô được kết hợp với dung dịch vô trùng trước khi sử dụng.

Để sử dụng dưới dạng sol khí, tốt hơn là thuốc theo sáng chế được cung cấp cùng với chất hoạt động bề mặt hoặc polyme và chất đẩy. Tất nhiên, chất hoạt động bề mặt hoặc polyme phải không độc, và tốt hơn là tan được trong chất đẩy. Ví dụ về các chất này là este hoặc este một phần của axit béo chứa từ 6 đến 22 nguyên tử cacbon, như axit caproic, octanoic, lauric, palmitic, stearic, linoleic, linolenic, olesteric và oleic với rượu polyhydric béo hoặc anhydrit vòng của nó. Este hỗn hợp, như glyxerit hỗn hợp hoặc tự nhiên có thể được sử dụng. Chất hoạt động bề mặt hoặc polyme có thể chiếm 0,1% đến 20% trọng lượng chế phẩm, tốt hơn là chiếm 0,25 đến 5% trọng lượng chế phẩm. Phần còn lại của chế phẩm thường là chất đẩy. Chất mang cũng có thể được sử dụng, nếu muốn, ví dụ, như với lexitin dùng để cấp vào trong mũi.

Thuốc theo sáng chế cũng có thể được sử dụng thông qua liposom, đóng vai trò dẫn hoạt chất đến mô cụ thể, như mô dạng bạch huyết, hoặc dẫn một cách chọn lọc đến tế bào. Liposom bao gồm nhũ tương, bọt, mixen, lớp đơn phân tử không có khả năng hòa tan, tinh thể lỏng, thể phân tán phospholipit, lớp dạng phiến mỏng và dạng tương tự. Trong các chế phẩm này, chế phẩm vi cấu trúc hỗn hợp được kết hợp dưới dạng một phần của liposom, ở dạng đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp với phân tử mà liên kết vào hoặc với các chế phẩm trị liệu hoặc gây miễn dịch khác.

Như nêu trên, nguyên liệu hoạt tính sinh học có thể được bào chế thành thuốc dạng liều rắn (ví dụ, để sử dụng qua đường miệng hoặc dưới dạng thuốc đạn), cùng với chất nền nghiền hoặc ít nhất một phần của nó. Trong trường hợp này, có thể ít cần hoặc không cần phải bổ sung chất ổn định vì chất nền nghiền có thể có tác dụng như chất ổn định trạng thái rắn.

Tuy nhiên, nếu nguyên liệu hoạt tính sinh học được sử dụng trong huyền phù

lông, các hạt chứa nguyên liệu hoạt tính sinh học có thể cần phải được làm ổn định thêm khi chất mang rắn được loại bỏ về cơ bản để đảm bảo loại trừ được, hoặc ít nhất là giảm thiểu được, sự kết tụ hạt.

Đưa vào trong mũi và xông hít

Chế phẩm bột khô của các thành phần dược chất (bao gồm hỗn hợp của hoạt chất và tá dược) dùng để xông hít hoặc đưa vào trong mũi là công cụ quan trọng để đưa thuốc vào cơ thể. Cách sử dụng phổ biến là đưa dược chất tác dụng tại chỗ vào cơ thể. Ví dụ về chế phẩm này là thuốc trị hen được đưa đến phổi hoặc thuốc làm thông mũi được đưa vào qua đường mũi. Các đường đưa vào cơ thể này cũng đang ngày càng trở nên quan trọng hơn đối với việc đưa vào toàn thân. Do đó, các nhà bào chế dược phẩm sẽ cần đến nhiều kỹ thuật cải tiến hơn để sản xuất chế phẩm phục vụ cho các mục đích này.

Hai trong số các thông số quan trọng đối với chế phẩm bột khô dùng trong mũi hoặc xông hít là kích cỡ hạt và tính chảy của bột. Bột trong dụng cụ được sử dụng bởi bệnh nhân cần phải chảy tốt sao cho liều chế phẩm bột đầy đủ và thích hợp đi ra khỏi dụng cụ. Nếu tính chảy của bột kém, bột có thể vẫn bị giữ lại trong dụng cụ hoặc dính vào dụng cụ khi được phân phối. Kích cỡ hạt của bột cũng quan trọng để đảm bảo rằng bột (và nguyên liệu hoạt tính) được đưa đến vùng hấp thụ cần thiết.

Một đại lượng đo phổ biến của kích cỡ hạt được sử dụng để xác định đặc điểm của chế phẩm bột khô là đường kính khí động lực trung vị theo khối lượng (MMAD: Mass Median Aerodynamic Diameter). Thông số này được định nghĩa là đường kính khí động lực tại đó 50% số hạt, theo khối lượng, là lớn hơn và 50% là nhỏ hơn. Các phép đo kích cỡ hạt khí động lực thường được thực hiện bằng cách sử dụng các thiết bị như Anderson Cascade Impactor hoặc New Generation Impactor, các thiết bị này sử dụng một dãy các giàn có đường kính giới hạn giảm dần. Các đại lượng đo kích cỡ hạt khác như kích cỡ hạt trung vị được đo bằng cách phân tích bột khô nhiều xạ laze cũng hữu dụng. Tuy nhiên, MMAD là phương pháp đo được ưu tiên cho chế phẩm xông hít vì nó tính xấp xỉ tốt hơn các tính chất khí động lực của phổi. Đối với chế phẩm xông hít, MMAD tốt hơn là nhỏ hơn 10 micron, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5 micron. Khi phương pháp đo kích thước bột khô bằng nhiều xạ laze được sử dụng, kích cỡ hạt trung vị tốt hơn là nhỏ hơn 10 micron.

Bột thích hợp để đưa vào trong mũi tốt hơn là có kích cỡ hạt khí động lực bằng hoặc lớn hơn 10 micron. Do đó, khi phương pháp đo kích cỡ bột khô bằng nhiễu xạ laze được sử dụng, kích cỡ hạt trung vị tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 10 micron. Diện tích vùng động trong khoang mũi cũng chịu chi phối bởi kích cỡ hạt của bột. Thông thường, bột có kích cỡ hạt khí động lực lớn hơn 20 micron sẽ đọng ở phần phía trước của mũi, nơi diễn ra thời gian lưu dài hơn. Thông thường, bột có kích cỡ hạt khí động lực bằng hoặc lớn hơn 10 micron nhưng nhỏ hơn 20 micron sẽ đọng ở phần phía sau của mũi, nơi thường có độ ẩm cao hơn, tạo ra sự hấp thụ toàn thân tốt.

Theo khía cạnh của sáng chế liên quan đến chế phẩm dùng trong mũi khi phương pháp đo kích cỡ bột khô bằng nhiễu xạ laze được sử dụng, kích cỡ hạt trung vị tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 10 micron. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung vị bằng hoặc lớn hơn 10 micron và nhỏ hơn 20 micron để đưa đến phần phía sau. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung vị bằng hoặc lớn hơn 20 micron để đưa đến phần phía trước.

Các phương pháp thích hợp để sản xuất chế phẩm để đưa vào trong mũi là đã biết rõ trong tình trạng kỹ thuật. Ví dụ, WO2009/027337 (chủ đơn: Novartis AG, được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn), đề cập đến phương pháp sản xuất chế phẩm để đưa vào trong mũi bằng cách sử dụng các quy trình ướt theo sau bởi các bước sấy phun. Các phương pháp được mô tả trong công bố đơn sáng chế WO2009/027337 sử dụng các công thức và trang thiết bị phức tạp và nhiều bước. Ngược lại, sáng chế, là đối tượng của đơn sáng chế này, chỉ là quy trình nghiền khô một bước đơn giản.

Sử dụng trong trị liệu

Việc sử dụng thuốc theo sáng chế trong trị liệu bao gồm sử dụng trong việc làm giảm đau, chống viêm, đau nửa đầu, hen, và các rối loạn khác mà đòi hỏi hoạt chất phải được sử dụng với độ sinh khả dụng cao.

Một trong những lĩnh vực chính yêu cầu nguyên liệu hoạt tính sinh học phải có độ sinh khả dụng nhanh là lĩnh vực làm giảm đau. Các thuốc giảm đau thông thường, như chất ức chế xyclooxygenaza (thuốc liên quan đến aspirin) có thể được tạo ra để làm thuốc theo sáng chế.

Thuốc theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn về mắt.

Tức là, nguyên liệu hoạt tính sinh học có thể được bào chế để sử dụng cho mắt dưới dạng huyền phù dạng nước trong nước muối sinh lý hoặc gel. Ngoài ra, nguyên liệu hoạt tính sinh học có thể được sản xuất ở dạng bột để sử dụng qua mũi để thâm nhập nhanh vào hệ thần kinh trung ương.

Việc điều trị bệnh tim mạch cũng có thể hưởng lợi từ nguyên liệu hoạt tính sinh học theo sáng chế, như điều trị chứng đau thắt ngực, và đặc biệt là molsidomin có thể hưởng lợi từ độ sinh khả dụng tốt hơn.

Việc sử dụng thuốc theo sáng chế trong trị liệu khác bao gồm điều trị rụng tóc, loạn chức năng giới tính hoặc điều trị da trong bệnh vảy nến.

Sáng chế sẽ được mô tả bằng các ví dụ không nhằm giới hạn sáng chế dưới đây. Việc mô tả các ví dụ này không làm giới hạn các đoạn mô tả nêu trên của bản mô tả này theo bất kỳ cách nào, mà được thể hiện nhằm mục đích minh họa cho các phương pháp và các chế phẩm theo sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực dược học và quy trình nghiên sẽ hiểu rõ rằng có thể thực hiện nhiều cải tiến và cải biến đối với các quy trình được mô tả ở trên mà không tách rời khỏi các ý tưởng sáng tạo cơ bản. Ví dụ, trong một số ứng dụng, nguyên liệu hoạt tính sinh học có thể được xử lý sơ bộ và được cung cấp vào quy trình ở dạng đã được xử lý sơ bộ. Tất cả các cải biến và cải tiến này đều được xem là thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế, bản chất của sáng chế sẽ được xác định từ phần mô tả nêu trên và các yêu cầu bảo hộ đính kèm. Ngoài ra, các ví dụ sau đây được nêu chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi bảo hộ của quy trình và chế phẩm theo sáng chế.

Các nguyên liệu sau đây được sử dụng trong các ví dụ

Các thành phần dược phẩm hoạt tính được mua từ các nhà cung cấp thương mại, các tá dược được mua từ các nhà cung cấp thương mại như Sigma-Aldrich hoặc từ các cửa hàng bán lẻ, trong khi các thành phần thực phẩm được mua từ các cửa hàng bán lẻ.

Các máy nghiền sau đây được sử dụng trong các thí nghiệm nghiền

Máy nghiền Spex:

Các thí nghiệm nghiền quy mô nhỏ được tiến hành bằng cách sử dụng máy trộn/nghiền rung Spex 8000D. Mười hai bi thép không gỉ loại 3/8” được sử dụng làm môi trường nghiền. Mẻ bột và môi trường nghiền được nạp vào trong lọ thép đã tôi có thể tích trong là khoảng 75 mL. Sau khi nghiền, nguyên liệu đã nghiền được đổ ra khỏi lọ và được sàng để loại bỏ môi trường nghiền.

Máy mài:

Các thí nghiệm mài quy mô nhỏ được thực hiện bằng cách sử dụng máy mài 1HD Union Process với buồng nghiền 110 mL. Môi trường nghiền là 330 g bi thép không gỉ loại 5/16”. Máy mài được nạp thông qua cổng nạp, với nguyên liệu khô được bổ sung đầu tiên, sau đó là môi trường nghiền. Quy trình mài được tiến hành với vỏ máy được làm mát ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 20°C và trục quay với tốc độ là 500 vòng/phút. Khi kết thúc quy trình mài, nguyên liệu đã nghiền được đổ ra khỏi máy mài và được sàng để loại bỏ môi trường nghiền.

Các thí nghiệm mài quy mô trung bình được thực hiện bằng cách sử dụng máy mài 1HD Union Process với buồng nghiền 1 L hoặc máy mài 1S Union Process với buồng nghiền 750 mL. Môi trường nghiền là 3 kg bi thép không gỉ loại 5/16” hoặc 1,5 kg bi thép không gỉ loại 3/8” đối với máy mài 1S. Máy mài 1HD được nạp thông qua cổng nạp, với nguyên liệu khô được bổ sung đầu tiên, sau đó là môi trường nghiền, trong khi đó trong máy mài 1S, môi trường nghiền được bổ sung đầu tiên, sau đó là nguyên liệu khô. Quy trình mài được tiến hành với vỏ máy được làm mát ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 20°C và trục quay với tốc độ là 350 vòng/phút trong máy mài 1HD, hoặc 550 vòng/phút trong máy mài 1S. Khi kết thúc quy trình mài, nguyên liệu đã nghiền được đổ ra khỏi máy mài và được sàng để loại bỏ môi trường nghiền.

Các thí nghiệm mài quy mô từ trung bình đến lớn được thực hiện bằng cách sử dụng máy mài 1S Union Process với buồng nghiền ½ gallon. Môi trường nghiền là 7 kg bi thép không gỉ loại 3/8”. Máy mài được nạp thông qua cổng nạp, với môi trường nghiền được bổ sung đầu tiên, sau đó là bột khô. Quy trình mài được tiến hành với vỏ máy được làm mát ở 18°C và trục quay với tốc độ nằm trong khoảng từ 550 đến 555 vòng/phút. Khi kết thúc quy trình mài, bột đã nghiền được đổ ra khỏi máy mài qua cổng xả dưới đáy với tốc độ là 77 vòng/phút trong 5 phút.

Các thí nghiệm mài quy mô lớn được thực hiện bằng cách sử dụng máy mài 1S

Union Process với buồng nghiền 1½ galon. Môi trường nghiền là 20 kg bi thép không gỉ loại 3/8". Máy mài được nạp thông qua cổng nạp, với môi trường nghiền được bổ sung đầu tiên, sau đó là bột khô. Quy trình mài được tiến hành với vỏ máy được làm mát đến nhiệt độ môi trường xung quanh và trục quay với tốc độ là 300 vòng/phút. Khi kết thúc quy trình mài, bột đã nghiền được đổ ra khỏi máy mài qua cổng xả dưới đáy với tốc độ là 77 vòng/phút trong 5 phút.

Thí nghiệm mài quy mô lớn nhất được thực hiện trong máy mài 30S Union Process với buồng nghiền 25 galon (Union Process, Akron OH, Mỹ). Môi trường nghiền là 454 kg bi thép không gỉ loại 3/8". Máy mài được nạp thông qua nắp đậy trên có chia phần của máy, với môi trường nghiền được bổ sung đầu tiên, sau đó là bột khô (25 kg). Quy trình mài được tiến hành với vỏ máy được làm mát đến 10°C và trục quay với tốc độ là 130 vòng/phút. Khi kết thúc quy trình mài, bột đã nghiền được đổ ra khỏi máy mài qua cổng xả dưới đáy với tốc độ là 77 vòng/phút trong 5 phút.

Máy nghiền Siebtechnik

Các thí nghiệm nghiền quy mô trung bình cũng được thực hiện trong máy nghiền Siebtechnik GSM06 (Siebtechnik, GmbH, Đức) với hai buồng nghiền 1 L. Mỗi buồng được nạp 2,7 kg môi trường làm bằng thép không gỉ có đường kính 3/8". Môi trường và bột được nạp khi nắp được bỏ ra. Máy nghiền được vận hành ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Tốc độ rung là theo thông số thiết đặt nghiền tiêu chuẩn. Khi kết thúc quy trình nghiền, môi trường được tách ra khỏi bột bằng cách sàng.

Máy nghiền Simoloyer

Các thí nghiệm nghiền quy mô trung bình được thực hiện trong thiết bị Simoloyer CM01 (ZOZ GmbH, Đức) với buồng nghiền 2 L. Môi trường nghiền là 2,5 kg môi trường làm bằng thép không gỉ có đường kính 5 mm. Môi trường này được nạp thông qua cổng nạp, sau đó là nguyên liệu khô. Thùng nghiền được làm mát bằng cách sử dụng nước ở nhiệt độ khoảng 18°C. Tốc độ nghiền được vận hành ở chế độ quay vòng: với tốc độ là 1300 vòng/phút trong hai phút và với tốc độ là 500 vòng/phút trong 0,5 phút v.v.. Khi kết thúc quy trình nghiền, môi trường được đổ ra khỏi máy nghiền bằng cách sử dụng van lưới để giữ lại môi trường nghiền.

Các thí nghiệm nghiền quy mô lớn được thực hiện trong máy nghiền Simoloyer

CM100 (ZOZ GmbH, Đức) với buồng nghiền 100 L. Môi trường nghiền là 100 kg môi trường làm bằng thép không gỉ có đường kính 3/16". Mẻ bột (11 kg) được bổ sung vào buồng nghiền chứa môi trường nghiền thông qua cổng nạp. Buồng nghiền được làm mát đến 18°C và bột được nghiền trong tổng thời gian là 20 phút sử dụng chế độ quay vòng tương đương với tốc độ đỉnh chóp là 1300/500 vòng/phút trong 2/0,5 phút trong máy nghiền CM-01. Khi kết thúc quy trình nghiền, máy nghiền được xả bằng cách hút bột vào trong bình xyclon.

Máy nghiền Hicom

Các quy trình nghiền được thực hiện trong máy nghiền chương động Hicom sử dụng 14 kg môi trường nghiền làm bằng thép không gỉ loại 0,25" cùng với 480 g mẻ bột. Máy nghiền được nạp bột và môi trường trộn sơ bộ, sau đó bổ sung hỗn hợp vào buồng nghiền qua cổng nạp ở phần phía trên của máy nghiền. Quy trình nghiền được thực hiện với tốc độ là 1000 vòng/phút và máy nghiền được đổ ra bằng cách lật ngược máy nghiền và trút ra qua cổng nạp. Nguyên liệu thu được được sàng để tách môi trường nghiền ra khỏi bột.

Các phương án về điều kiện nghiền nêu trên được thể hiện trong cột phương án trong các bảng dữ liệu. Yếu tố chính của các phương án này được thể hiện trong bảng A.

Xác định kích cỡ hạt

Sự phân bố kích cỡ hạt (PSD: particle size distribution) được xác định bằng cách sử dụng thiết bị Malvern Mastersizer 2000 có lắp bộ phận bơm Malvern Hydro 2000S. Chế độ đo được sử dụng: Thời gian đo: 12 giây, Chu kỳ đo: 3. Kết quả cuối cùng được tạo ra bằng cách tính trung bình 3 kết quả đo. Các mẫu được chuẩn bị bằng cách bổ sung 200 mg nguyên liệu đã nghiền vào 5,0 mL PVP 1% trong axit clohydric (HCl) 10 mM, lắc xoáy trong 1 phút và sau đó chạy siêu âm. Một lượng đủ từ huyền phù này được bổ sung vào thể phân tán (HCl 10 mM) để đạt được độ mờ mong muốn. Nếu cần, có thể chạy siêu âm thêm 1 đến 2 phút bằng cách sử dụng đầu siêu âm bên trong trong buồng đo. Chỉ số khúc xạ của thành phần hoạt tính cần đo nằm trong khoảng từ 1,49 đến 1,73. Phương án bất kỳ của phương pháp chung này được nêu tóm tắt trong bảng B.

Phân tích XRD

Các hình ảnh bột nhiễu xạ tia X (XRD: powder X-ray diffraction) được đo bằng thiết bị Diffractometer D 5000, Kristalloflex (Siemens). Khoảng giá trị đo nằm trong khoảng từ 5 đến 18 độ 2-theta. Độ rộng khe được thiết đặt là 2 mm và ống tia catot được vận hành ở 40 kV và 35 mA. Các kết quả đo được ghi lại ở nhiệt độ trong phòng. Các vạch ghi lại được xử lý sau đó bằng cách sử dụng phần mềm Bruker EVA để thu được hình ảnh nhiễu xạ.

Bảng A. Các phương án về điều kiện nghiền. Chỉ có các điều kiện được nêu trong bảng là thay đổi so với các điều kiện nêu trên.

Phương án #	Kiểu máy nghiền	Tốc độ nghiền (vòng/phút)	Kích cỡ môi trường (in ³)	Trọng lượng môi trường (kg)	Tốc độ xả (vòng/phút)
A	1HD 1L		0,25		
B	1S 0,5gal			5	
C	1S 0,5gal			4	
D	1S 0,5gal	500			
E	1S 0,5gal	550-555			
F	1S 1,5gal	316-318		21	
G	1S 1,5gal	500		21	
H	1S 1,5gal	355		21	
I	1S 1,5gal	355		18	
J	1S 1,5gal			21	
K	1S 1,5gal			18,4	
L	1S 1,5gal	400			
M	1S 1,5gal			21	57
N	1S 1,5gal				57
O	1S 0,5gal	400			400
P	1S 0,5gal	500			350
Q	HICOM		1/8		
R	HICOM			11,7	

Bảng B. Các phương án về điều kiện xác định kích cỡ hạt.

Phương án #	Thế phân tán mẫu	Thế phân tán cần đo	Phương pháp bổ sung
1		PVP 0,1% trong nước khử ion	Bổ sung bột
2	Pluronic L81 0,2% trong	Nước khử ion	

	nước khử ion		
3		Glyphosat bão hòa trong nước khử ion	Bổ sung bột
4		Glyphosat bão hòa trong nước khử ion	Bổ sung bột
5	PVP 1% trong nước khử ion	Nước khử ion	
6		Nước khử ion	Bổ sung bột
7	PVP 1% trong nước khử ion	Creatin bão hòa trong nước khử ion	
8	PVP 1% trong nước khử ion	HCl 10 mM	
9	Pluronic L81 0,2% trong nước khử ion	Được axit hóa bằng HCl 1 M	
10	PVP 1% trong nước khử ion	PVP 0,1% trong nước khử ion	
11	PVP 1% trong nước khử ion	PVP 1% trong nước khử ion	
12			Được lọc trước khi đo PSD

Ký hiệu viết tắt:

HCl: Axit clohydric

Nap: Axit naproxen

PSD: Sự phân bố kích cỡ hạt

PVP: Polyvinyl pyrolidon

RI: Chỉ số khúc xạ

Vòng/phút: Số vòng trong mỗi phút

SLS: Natri lauryl sulphat

SSB: Bi thép không gỉ

XRD: Nhiễu xạ tia X

Các ký hiệu viết tắt khác được sử dụng trong các bảng dữ liệu được liệt kê dưới đây trong bảng C (đối với hoạt chất), bảng D (đối với chất nền) và bảng E (đối với chất hoạt động bề mặt). Trong các bảng dữ liệu này, các ký hiệu viết tắt gồm một chữ cái với số ví dụ được sử dụng để nhận biết số mẫu cụ thể trong bảng. Các bảng dữ liệu được thể hiện trong các hình vẽ, việc sử dụng chất hoạt động bề mặt, chất nền là có thể thay thế lẫn nhau và không cần thiết phải xác định bản chất của nguyên liệu đó.

Bảng C. Ký hiệu viết tắt được sử dụng cho các thành phần dược phẩm hoạt tính

Tên API	Ký hiệu viết tắt
Axit 2,4-diclophenoxyaxetic	2,4D
Anthraquinon	ANT
Xelecoxib	CEL
Xilostazol	CIL
Xiprofloxacin	CIP
Creatin monohydrat	CRM
Xyclosporin A	CYA
Axit diclofenac	DIC
Glyphosat	GLY
Halusulfuron	HAL
Indometaxin	IND
Mancozeb	MAN
Meloxicam	MEL
Metaxalon	MTX
Metsulfuron	MET
Axit naproxen	NAA
Naproxen natri	NAS
Progesteron	PRO
Salbutamol	SAL
Lưu huỳnh	SUL
Tribenuran	TRI
THỰC PHẨM	
Nhân hạt mơ	APR
Bột quế	CNG
Thanh quế	CNQ
Hạt ca cao thô	CON
Bột ca cao	COP
Hạt cà phê	COF
Đinh hương	CLO
Đậu Hà Lan đã được loại nước	PEA
Đậu đã được loại nước	BEA
Cỏ cà ri	FEN
Rau khởi	GOJ
Trà xanh	GTE
Bột gừng	GIN
Oải hương	LAV
Hạt lanh	LIN
Măng cụt	MST
Lá mâm xôi	RAS
Nghệ	TUR

Bảng D. Ký hiệu viết tắt được sử dụng cho các tá dược

Tên chất nền	Ký hiệu viết tắt
--------------	------------------

Canxi cacbonat	CAC
Sữa bột nguyên kem	FCM
Glucosa	GLU
Lactosa khan	LAA
Lactosa monohydrat	LAC
Lactosa monohydrat dùng trong thực phẩm	LFG
Axit malic	MAA
Maltitol	MAL
Manitol	MAN
Sữa bột không kem	SMP
Natri bicacbonat	SB
Natri clorua	SC
Sorbitol	SOR
Sucroza	SUC
Axit tartric	TA
Trinatri xitrat dihydrat	TCD
Bột váng sữa	WP
Xylitol	XYL

Bảng E. Ký hiệu viết tắt được sử dụng cho các chất hoạt động bề mặt

Tên chất hoạt động bề mặt	Ký hiệu viết tắt
Silic oxit Aerosil R972	AS
Benzalkoni clorua	BC
Brij700	B700
Brij76	B76
Cremophor EL	CEL
Cremophor RH-40	C40
Dehscofix 920	D920
Docusat Natri	DS
Kollidon 25	K25
Kraftperse 1251	K1251
Lexitin	LEC
Poloxame 188	P188
Xenluloza vi tinh thể	MCC
Poloxame 407	P407
Polyetylen Glycol 3000	P3000
Polyetylen Glycol 8000	P8000
Polyoxyetylen 40 Stearat	P40S
Polyvinyl Pyrolidon (Kollidon 30)	PVP
Primeloz	PML
Primojel	PRI
Natri deoxycholat	SDC
Natri dodexyl Sulphat	SDS
Axit natri dodexylbenzensulphonic	SDA
Natri N-lauroyl sarcosin	SNS
Natri octadexyl sulphat	SOS

Natri Pentan Sulphonat	SPS
Soluplus HS15	SOL
Teric 305	T305
Tersperse 2700	T2700
Terwet 1221	T1221
Terwet 3785	T3785
Tween 80	T80

Ví dụ 1: Máy nghiền Spex

Các hoạt chất, chất nền và chất hoạt động bề mặt trong các tổ hợp khác nhau được nghiền bằng cách sử dụng máy nghiền SPEX. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên các Fig.1A-1G cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền.

Các sản phẩm nghiền này chứng tỏ rằng việc bổ sung một lượng nhỏ chất hoạt động bề mặt vào chất nền nghiền tạo ra kích cỡ hạt nhỏ hơn so với các sản phẩm nghiền chỉ chứa hoạt chất và chất nền đơn lẻ. Một số ví dụ về điều này là các mẫu Z và AA so với mẫu Y; mẫu AB so với mẫu AC; mẫu AE so với mẫu AD; mẫu AG so với mẫu AF; mẫu AP so với mẫu AO; mẫu AR so với mẫu AQ, mẫu AT so với mẫu AS; các mẫu AX, AY và AZ so với mẫu AW; mẫu BC so với mẫu BD; mẫu BI so với BH; các mẫu BL-BR so với mẫu BK; các mẫu CS-DB so với mẫu DC. Ví dụ cuối cùng đặc biệt đáng chú ý vì các sản phẩm nghiền này được thực hiện với 45% thể tích. Điều này chứng tỏ khả năng ứng dụng rộng rãi của sáng chế này. Một số ví dụ khác về việc bổ sung chất hoạt động bề mặt là có lợi cho việc làm giảm kích cỡ là các mẫu DD-DG và DI-DK so với mẫu DH; mẫu DM so với mẫu DL. Các mẫu khác như các mẫu DY-EC so với mẫu DX; mẫu AV so với mẫu AU; các mẫu B-H so với mẫu A và các mẫu K-M so với mẫu J cho thấy rằng điều này có thể cũng đúng khi số liệu thống kê kích cỡ hạt như $\% < 1$ micron được sử dụng.

Lưu ý rằng điều này cũng ứng dụng cho quy trình nghiền chất nền cơ-hóa. Điều này được chứng minh bằng mẫu BI trong đó naproxen natri được nghiền với axit tartric và được chuyển hóa thành axit naproxen. Fig.1H thể hiện dữ liệu XRD chứng minh cho sự chuyển hóa này.

Các mẫu khác như CB-CR thể hiện các ví dụ trong đó chất hoạt động bề mặt thích hợp để sử dụng với chế phẩm IV có thể được sử dụng để tạo ra các hạt rất nhỏ.

Cũng đáng chú ý là các mẫu DS và DT có thể được định cỡ hạt bằng cách sử dụng

dụng dung dịch bão hòa của hoạt chất (salbutamol), chứng tỏ rằng có thể xác định được hoạt chất có khả năng hòa tan trong nước cao miễn là cẩn thận khi đo kích cỡ.

Hai tập hợp dữ liệu, là các mẫu N-Q và các mẫu R-U, cũng chứng tỏ rằng sáng chế nêu trong bản mô tả này là độc đáo. Trong các mẫu này, hoạt chất được nghiền với chất nền và chất hoạt động bề mặt tạo ra các hạt nhỏ. Khi chỉ được nghiền với chất nền đơn lẻ, kích cỡ hạt sẽ lớn hơn, trong trường hợp mẫu Q, chúng thậm chí không phải là các hạt nano. Khi hoạt chất được nghiền với chỉ 1% chất hoạt động bề mặt, kích cỡ hạt tạo thành sẽ rất lớn. Thậm chí khi 80% chất hoạt động bề mặt được sử dụng, kích cỡ vẫn lớn.

Ví dụ 2: Máy mài loại 110 mL

Các hoạt chất, chất nền và chất hoạt động bề mặt trong các tổ hợp khác nhau được nghiền bằng cách sử dụng máy mài có khuấy loại 110 mL. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên Fig.2A cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền.

Các sản phẩm nghiền này cũng chứng tỏ rằng việc bổ sung một lượng nhỏ chất hoạt động bề mặt vào chất nền nghiền tạo ra được kích cỡ hạt nhỏ hơn so với các sản phẩm nghiền chỉ chứa hoạt chất và chất nền đơn lẻ trong máy nghiền có khuấy ở quy mô nhỏ cũng như máy nghiền rung SPEX. Mẫu F cũng chứng tỏ rằng có thể thu được các hạt nhỏ với % hoạt chất cao khi có mặt chất hoạt động bề mặt. Mẫu D và E cũng cho thấy rằng việc bổ sung chất hoạt động bề mặt cũng làm tăng năng suất bột từ máy nghiền.

Ví dụ 3: Chất nền thứ hai

Trong ví dụ này, naproxen được nghiền với hỗn hợp chứa hai chất nền bằng cách sử dụng máy nghiền Spex. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên Fig.3A cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền. Các mẫu A và B được nghiền trong chất nền thứ nhất là lactosa monohydrat và 20% chất nền thứ hai. Kích cỡ hạt của các sản phẩm nghiền này nhỏ hơn so với cùng sản phẩm nghiền chỉ với lactosa monohydrat (xem ví dụ 1, mẫu số AH, Fig.1B). Kích cỡ hạt cũng nhỏ hơn so với naproxen được nghiền trong các chất nền thứ hai (xem ví dụ 1, mẫu số AI và AJ, Fig.1B). Điều này thể hiện rằng các chất nền hỗn hợp có tác dụng hiệp đồng

với nhau.

Các mẫu C-E được nghiền trong lactoza khan với 20% chất nền thứ hai. Tất cả các mẫu này đều có kích cỡ hạt nhỏ hơn rất nhiều so với naproxen được nghiền trong lactoza khan đơn lẻ (xem ví dụ 1, mẫu số AK, Fig.1B).

Các sản phẩm nghiền này chứng tỏ rằng việc bổ sung chất nền thứ hai vào chất nền nghiền thứ nhất tạo ra kích cỡ hạt nhỏ hơn so với các sản phẩm nghiền chỉ được nghiền với một chất nền đơn lẻ.

Ví dụ 4: Máy mài loại 1 L

Hai hoạt chất với các tổ hợp khác nhau của lactoza monohydrat và SDS được nghiền bằng cách sử dụng máy mài có khuấy loại 1 L. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên Fig.4A cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền.

Mẫu A và B là sản phẩm nghiền của meloxicam với lượng là 20%. Mặc dù mẫu B có kích cỡ hạt nhỏ hơn đôi chút so với mẫu A, nhưng có sự khác nhau lớn về lượng nguyên liệu thu được từ quy trình nghiền. Mẫu A, được nghiền với 3% SDS, có năng suất cao là 90% trong khi mẫu B, không có chất hoạt động bề mặt, không có năng suất trên thực tế vì tất cả bột đều bị đóng bánh trong máy nghiền.

Trong các mẫu C-F, sản phẩm nghiền của 13% indometaxin thể hiện rằng việc sử dụng chất nền thứ hai (axit tartaric) kết hợp với 1% SDS tạo ra kết quả tốt nhất là kích cỡ hạt tốt và năng suất cao. Mẫu D, chỉ có chất nền hỗn hợp, có kích cỡ hạt rất tốt nhưng năng suất kém.

Các kết quả này cho thấy rằng việc bổ sung một lượng nhỏ chất hoạt động bề mặt giúp cải thiện hiệu quả nghiền.

Ví dụ 5: Máy mài loại 750 mL

Hai hoạt chất với các tổ hợp chất hoạt động bề mặt khác nhau được nghiền bằng cách sử dụng máy mài có khuấy loại 750 mL. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên Fig.5A cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền.

Trong các mẫu A-C, ba sản phẩm nghiền của naproxen được thể hiện. Mẫu A

chỉ có 1% SDS làm chất hoạt động bề mặt. Các mẫu B và C có chất hoạt động bề mặt thứ hai có mặt và các mẫu này có kích cỡ hạt nhỏ hơn được đo bằng % < 500 nm, % < 1000 nm và % < 2000 nm.

Trong các mẫu D-F, ba sản phẩm nghiền của indometaxin được thể hiện. Mẫu D chỉ có 1% SDS làm chất hoạt động bề mặt. Các mẫu E và F có chất hoạt động bề mặt thứ hai có mặt và các mẫu này có kích cỡ hạt nhỏ hơn so với mẫu D.

Các ví dụ này chứng tỏ rằng việc sử dụng tổ hợp của các chất hoạt động bề mặt có thể hữu dụng để đạt được sự giảm kích cỡ hạt tốt hơn.

Ví dụ 6: Máy nghiền 1S loại 1/2 gallon

Các hoạt chất, chất nền và chất hoạt động bề mặt trong các tổ hợp khác nhau được nghiền bằng cách sử dụng máy nghiền 1S loại 1/2 gallon. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên các Fig.6A-C cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền.

Các ví dụ sau đây chứng tỏ rằng đạt được năng suất tăng khi nghiền hoạt chất trong máy mài 1S loại 1/2 gallon với chất hoạt động bề mặt so với không có chất hoạt động bề mặt, với tất cả các yếu tố khác là giống nhau. Mẫu C và D (Fig.6A) thể hiện axit naproxen được nghiền trong manitol với năng suất là 92% và 23%, cùng với hoặc không cùng với chất hoạt động bề mặt. Mẫu S và AL (Fig.6B và C) thể hiện điều giống như vậy đối với glyphosat với năng suất là 95% và 26%, một cách tương ứng. Mẫu AI và AJ (Fig.6B) thể hiện năng suất xiprofloxacxin là 94% và 37% cùng với hoặc không cùng với chất hoạt động bề mặt trong khi mẫu AM và AN (Fig.6C) thể hiện năng suất xelecoxib là 86% và 57% cùng với hoặc không cùng với chất hoạt động bề mặt. Cuối cùng, các mẫu AP và AQ (Fig.6C) thể hiện việc nghiền mancozeb cùng với hoặc không cùng với chất hoạt động bề mặt tạo ra năng suất là 90% và 56%, một cách tương ứng.

Các ví dụ sau đây minh họa rằng việc nghiền hoạt chất trong máy mài 1S loại 1/2 gallon với chất hoạt động bề mặt so với không có chất hoạt động bề mặt và tất cả các yếu tố khác là giống nhau tạo ra kích cỡ hạt nhỏ hơn sau khi nghiền. Mẫu C và D (Fig.6A) thể hiện D(0,5) là 0,181 và 0,319 cùng với hoặc không cùng với chất hoạt động bề mặt, trong khi mẫu AM và AN (Fig.6C) thể hiện D(0,5) là 0,205 và 4,775

cùng với hoặc không cùng với chất hoạt động bề mặt.

Các mẫu Q-S được lấy theo các thời điểm từ sản phẩm nghiền glyphosat đơn lẻ. Dữ liệu chứng tỏ rằng kích cỡ của hoạt chất giảm theo thời gian nghiền.

Các mẫu khác như V-AA thể hiện các ví dụ trong đó chất hoạt động bề mặt thích hợp để sử dụng với chế phẩm IV có thể được sử dụng để tạo ra các hạt rất nhỏ.

Một số dữ liệu về kích cỡ hạt trên các Fig.6A-C được chuyển đổi thành kích cỡ hạt trung bình theo số lượng và được thể hiện trong các bảng. Số lượng này được tính theo cách sau đây. Sự phân bố theo thể tích được chuyển đổi thành sự phân bố theo số lượng bằng cách sử dụng phần mềm Malvern Mastersizer. Đối với mỗi ô kích cỡ, kích cỡ của ô được nhân với % số hạt trong ô. Các số lượng này được cộng với nhau và được chia cho 100 để thu được kích cỡ hạt trung bình theo số lượng.

Ví dụ 7: Metaxalon

Metaxalon được nghiền với các tổ hợp khác nhau của chất nền và chất hoạt động bề mặt bằng cách sử dụng các máy nghiền khác nhau. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên Fig.7A cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền. Các mẫu A, B, E, G, H và I được nghiền trong máy nghiền Spex. Các mẫu C, D và F được nghiền trong máy mài loại 750 mL. Các mẫu còn lại được nghiền trong máy nghiền 1S loại ½ gallon.

Các mẫu A so với mẫu B và mẫu H so với mẫu G chứng tỏ rằng việc bổ sung một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt cho phép tạo ra các hạt hoạt chất nhỏ hơn. Các sản phẩm nghiền khác như các mẫu C-F cho thấy rằng metaxalon có thể được nghiền nhỏ với tải nạp hoạt chất rất lớn. Mẫu I thể hiện rằng chất gây vỡ có thể được bổ sung trong quá trình nghiền và không tác động đến việc tạo ra các hạt hoạt chất nhỏ. Lưu ý rằng kích cỡ hạt trong mẫu I là sau khi lọc qua màng lọc loại 10 micron. Mẫu N thể hiện phương pháp thay thế để sản xuất chế phẩm với các hạt nhỏ và chất gây vỡ. Trong ví dụ này, bột từ mẫu M được để lại trong máy nghiền và chất thấm ướt (PVP) và chất gây vỡ được bổ sung vào. Bột được nghiền trong 2 phút nữa và sau đó được xả ra với năng suất rất cao là 97%.

Các mẫu J-M được lấy theo các thời điểm từ một sản phẩm nghiền đơn lẻ. Dữ liệu chứng tỏ rằng kích cỡ của hoạt chất giảm theo thời gian nghiền.

Ví dụ 8: Máy nghiền Hicom

Các hoạt chất, chất nền và chất hoạt động bề mặt trong các tổ hợp khác nhau được nghiền bằng cách sử dụng máy nghiền Hicom. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên Fig.8A cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền.

Dữ liệu thể hiện rằng sáng chế nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng với máy nghiền Hicom với tác động chương động của nó. Dữ liệu trên Fig.8A thể hiện rằng các hoạt chất khác nhau có thể được nghiền nhỏ trong thời gian rất ngắn và tạo ra năng suất rất tốt với quy mô 500 gam.

Mẫu N và O cho thấy rằng bột ca cao có thể được làm giảm đến kích cỡ rất mịn trong thời gian ngắn bằng cách sử dụng sáng chế nêu trong bản mô tả này kết hợp với máy nghiền chương động Hicom. Tương tự, mẫu P thể hiện rằng điều này cũng đúng đối với hạt ca cao thô.

Ví dụ 9: Máy nghiền 1S loại 1,5 Galon

Các hoạt chất, chất nền và chất hoạt động bề mặt trong các tổ hợp khác nhau được nghiền bằng cách sử dụng máy nghiền 1S loại 1,5 Galon. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên các Fig.9A-B cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền.

Các ví dụ sau đây chứng tỏ rằng đạt được năng suất tăng khi nghiền hoạt chất trong máy mài 1S loại 1,5 galon với chất hoạt động bề mặt so với không có chất hoạt động bề mặt, với tất cả các yếu tố khác là giống nhau. Mẫu J và N (Fig.9A) thể hiện năng suất là 51% và 80%, không có hoặc có chất hoạt động bề mặt. Mẫu K và P (Fig.9A) thể hiện năng suất là 27% và 80%, không có hoặc có chất hoạt động bề mặt, trong khi mẫu L (Fig.9A) thể hiện năng suất là 94%, có chất hoạt động bề mặt và đôi chứng không có chất hoạt động bề mặt (mẫu M, Fig.9A) không tạo ra năng suất do đóng bánh trong máy nghiền.

Các ví dụ sau đây minh họa rằng quá trình nghiền hoạt chất trong máy mài 1S loại 1,5 galon với chất hoạt động bề mặt so với không có chất hoạt động bề mặt và tất cả các yếu tố khác là giống nhau tạo ra kích cỡ hạt nhỏ hơn sau khi nghiền. Mẫu F và G (Fig.9A) thể hiện $D(0,5)$ là 0,137 và 4,94, có hoặc không có chất hoạt động bề mặt,

trong khi mẫu K và P (Fig.9A) thể hiện $D(0,5)$ là 0,242 và 0,152, không có hoặc có chất hoạt động bề mặt.

Các mẫu AI-AL được lấy theo các thời điểm từ sản phẩm nghiền meloxicam đơn lẻ. Dữ liệu chứng tỏ rằng kích cỡ của hoạt chất giảm theo thời gian nghiền.

Các mẫu khác như A-E thể hiện các ví dụ trong đó chất hoạt động bề mặt thích hợp để sử dụng với chế phẩm IV có thể được sử dụng để tạo ra các hạt rất nhỏ.

Mẫu M là sản phẩm nghiền của meloxicam trong lactoza monohydrat không có chất hoạt động bề mặt. Sau khi nghiền 3 phút, máy nghiền dừng lại không quay. Quá trình nghiền được dừng lại và được bắt đầu lại, nhưng chỉ chạy được 3 phút nữa thì lại dừng lại. Tại thời điểm này, máy nghiền được tháo rời và không phát hiện thấy bằng chứng nào về việc đóng bánh. Tuy nhiên, bột có cảm giác thô sạn và khóa chặt môi trường và trục quay làm cho nó không thể quay được. Môi trường được cân và phát hiện thấy 150 gam bột trên môi trường, chứng tỏ rằng nó dính vào môi trường và làm nó khó chuyển động. Tại thời điểm này, máy nghiền được lắp ráp lại và bột và môi trường được đặt lại vào trong đó. 30,4 gam SDS được cho vào trong sản phẩm nghiền này, làm cho nó tương tự với sản phẩm nghiền L. Sau khi bổ sung chất hoạt động bề mặt, máy nghiền được chạy trong 14 phút nữa (tạo ra tổng là 20 phút) mà không có sự cố nào xảy ra. Sau khi xả bột, môi trường được cân và trọng lượng của bột trên môi trường chỉ là 40,5 gam. Điều này cho thấy rằng việc bổ sung chất hoạt động bề mặt cải thiện hiệu quả nghiền và khả năng nghiền bột.

Một số dữ liệu về kích cỡ hạt trên các Fig.9A-B được chuyển đổi thành kích cỡ hạt trung bình theo số lượng và được thể hiện trong các bảng. Số lượng này được tính theo cách sau đây. Sự phân bố theo thể tích được chuyển đổi thành sự phân bố theo số lượng bằng cách sử dụng phần mềm Malvern Mastersizer. Đối với mỗi ô kích cỡ, kích cỡ của ô được nhân với % số hạt trong ô. Các số lượng này được cộng với nhau và được chia cho 100 để thu được kích cỡ hạt trung bình theo số lượng.

Ví dụ 10: 25/11 kg quy mô lớn

Mẫu A (Fig.10A) được nghiền trong máy nghiền Siebtechnik trong 15 phút. Sau khoảng thời gian này, bột bị đóng bánh hoàn toàn lên thành máy nghiền và môi trường. Không thể lấy được bột ra để đo kích cỡ hạt. Tại thời điểm này, 0,25 g (1%

trọng lượng) SLS được bổ sung vào buồng nghiền và sau đó quy trình nghiền được thực hiện trong 15 phút nữa. Sau khoảng thời gian nghiền thứ hai trong điều kiện có mặt SLS, bột không còn đóng bánh lên trên môi trường và có mặt một số bột tự do. Các quan sát trước và sau khi bổ sung SLS chứng tỏ rằng việc bổ sung chất hoạt động bề mặt làm giảm vấn đề về đóng bánh. Với việc bổ sung chất hoạt động bề mặt, nguyên liệu đã bị đóng bánh có thể được khôi phục lại trở thành bột tự do có kích cỡ hạt nhỏ.

Mẫu B-E được nghiền trong máy nghiền Simoloyer theo phương nằm ngang. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên Fig.10A cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền.

Dữ liệu thể hiện rằng sáng chế nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng với máy nghiền Simoloyer với tác động mài theo phương nằm ngang của chúng. Lưu ý đặc biệt là ví dụ E mà được nghiền với quy mô 11 kg. Điều này chứng tỏ rằng sáng chế nêu trong bản mô tả này thích hợp với quy trình nghiền quy mô thương mại.

Mẫu F được nghiền trong máy mài theo phương thẳng đứng (Union Process S-30). Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên Fig.10A cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của hoạt chất đã nghiền.

Dữ liệu thể hiện rằng sáng chế nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng với máy nghiền S-30 với tác động mài theo phương thẳng đứng của chúng. Lưu ý đặc biệt là sản phẩm nghiền này là với quy mô 25 kg. Điều này chứng tỏ rằng sáng chế nêu trong bản mô tả này thích hợp với quy trình nghiền quy mô thương mại.

Ví dụ 11: SPEX dùng cho thực phẩm

Các hoạt chất, chất nền và chất hoạt động bề mặt trong các tổ hợp khác nhau được nghiền bằng cách sử dụng Spex. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên các Fig.11A-C cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền.

Các sản phẩm nghiền này cho thấy rằng sáng chế nêu trong bản mô tả này hữu dụng để nghiền thực phẩm như bột ca cao và hạt ca cao thô và các sản phẩm tự nhiên khác như hạt, hoa và quả mọng thành kích cỡ nhỏ.

Quá trình nghiền quả mọng đã được làm khô (với một ít lượng ẩm dư lại) được thực hiện thành công trong mẫu AG. Ngược lại, quá trình nghiền chính quả mọng,

mẫu AQ, tạo ra khối dính làm cho môi trường nghiền kết lại. Điều này cho thấy rằng sáng chế nêu trong bản mô tả này hữu dụng để nghiền các nguyên liệu có hàm lượng nước dư lại và đạt được kích cỡ hạt nhỏ.

Ví dụ 12: Máy nghiền 1S loại 1/2 galon dùng cho thực phẩm

Các hoạt chất, chất nền và chất hoạt động bề mặt trong các tổ hợp khác nhau được nghiền bằng cách sử dụng máy nghiền 1S loại ½ galon. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên Fig.12A cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền.

Các sản phẩm nghiền này cho thấy rằng sáng chế nêu trong bản mô tả này hữu dụng để nghiền thực phẩm và sản phẩm tự nhiên như cà phê, bột ca cao và hạt ca cao thô.

Quá trình nghiền cà phê (nguyên liệu có hàm lượng dầu tự nhiên) được thực hiện thành công trong mẫu A. Ngược lại, quá trình nghiền cà phê với 1% lexitin (mẫu B) tạo ra khối dính bị đóng bánh ở phần phía trên của máy nghiền (xem Fig.12B). Điều này cho thấy rằng sáng chế nêu trong bản mô tả này hữu dụng để nghiền các nguyên liệu có hàm lượng dầu tự nhiên và đạt được kích cỡ hạt nhỏ cũng như tạo ra năng suất tốt.

Ví dụ 13: Naproxen

Naproxen được nghiền trong manitol cùng với nhiều chất hoạt động bề mặt bằng cách sử dụng máy nghiền 1S loại 1/2 Galon. Chi tiết về các sản phẩm nghiền này được thể hiện trên Fig.13A cùng với sự phân bố kích cỡ hạt của các hoạt chất đã nghiền.

Axit naproxen được nghiền trong mannitol cùng với chất hoạt động bề mặt (mẫu A, D-J trên Fig.13A) tạo ra năng suất cao hơn, so với axit naproxen được nghiền trong manitol không có chất hoạt động bề mặt (mẫu K, Fig.13A). Axit naproxen được nghiền trong manitol và xenluloza vi tinh thể hoặc chất gây rã primelozơ (mẫu L hoặc M, Fig.13A) tạo ra kích cỡ hạt nhỏ với D(0,5) bằng khoảng 0,25 trong cả hai trường hợp.

Ví dụ 14: Lọc

Một số chất nền, chất trợ nghiền hoặc chất hỗ trợ được sử dụng bởi sáng chế

này không tan trong nước. Ví dụ về chúng là xenluloza vi tinh thể và chất gây rã như croscarmelloza và natri glycolat tinh bột. Để dễ dàng xác định được kích cỡ hạt của hoạt chất sau khi nghiền với các nguyên liệu này hơn, có thể sử dụng phương pháp lọc để loại bỏ chúng, cho phép xác định được đặc điểm của hoạt chất. Trong các ví dụ sau đây, naproxen được nghiền với lactoza monohydrat và xenluloza vi tinh thể (MCC). Kích cỡ hạt được xác định đặc điểm trước và sau khi lọc và khả năng cho naproxen đi qua của màng lọc được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm HPLC. Các chi tiết về sản phẩm nghiền và kích cỡ hạt được thể hiện trên Fig.14a. Lưu ý là trong bảng này, kích cỡ hạt đi cùng với các chi tiết về sản phẩm nghiền là chưa được lọc. Kích cỡ hạt trong các hàng mà không ghi các chi tiết về sản phẩm nghiền là sau khi lọc. Mẫu đã được lọc được thể hiện trong mục “Nguyên liệu hoạt tính”. Các thử nghiệm HPLC được thực hiện bằng cách lấy mẫu trước và sau khi lọc qua màng lọc Poroplast 10 micron. Các mẫu đã được lấy được pha loãng để tạo ra nồng độ danh định là 100 µg/mL. Dữ liệu thử nghiệm HPLC được thể hiện trong bảng 14.

Mẫu A được nghiền với 5% MCC. Trước khi lọc, D50 là 2,5 µm, sau khi lọc (mẫu B) D50 là 183 nm. Khi mẫu B được thử nghiệm, nồng độ là 94 µg/mL, cho thấy rằng quy trình lọc giữ lại rất ít naproxen. Sản phẩm nghiền thứ hai (mẫu C) được thực hiện mà không có MCC. D50 là 160 nm như được dự đoán. Sau khi lọc (mẫu D), kích cỡ hạt không bị thay đổi, cho thấy rằng nếu quy trình lọc thực sự loại bỏ được naproxen thì nó được loại bỏ một cách đồng đều. Một số phần của mẫu C sau đó được nghiền với MCC trong 1 phút. Thời gian này đủ dài để kết hợp MCC vào bột nhưng không đủ dài để có tác động đến sự phân bố kích cỡ hạt. Hai sản phẩm nghiền được thực hiện. Mẫu E được kết hợp MCC 5% trọng lượng vào bột và mẫu F là 9% trọng lượng. Sau khi kết hợp MCC, kích cỡ hạt tăng đáng kể. Các mẫu này sau đó được lọc (mẫu E và F) và kích cỡ được đo lại. Sau khi lọc, kích cỡ hạt là giống với mẫu C, là nguyên liệu ban đầu. Việc thử nghiệm các mẫu E-H cho thấy rằng việc lọc không loại bỏ naproxen với mức độ đáng kể. Sự kết hợp kích cỡ hạt và dữ liệu thử nghiệm cho thấy rõ ràng rằng nguyên liệu như MCC có thể được loại bỏ dễ dàng và thành công, cho phép xác định kích cỡ hạt thực sự của hoạt chất.

Các mẫu I và J là các sản phẩm nghiền được tiến hành với MCC 10 và 20% trọng lượng. Kích cỡ hạt sau khi lọc được thể hiện dưới dạng mẫu K và L. Một lần

nữa, việc lọc mang lại sự giảm kích cỡ hạt nhờ loại bỏ thành phần MCC. Và một lần nữa, thử nghiệm HPLC của mẫu I-L cho thấy rằng rất ít naproxen bị mất đi trong quy trình lọc.

Dữ liệu này cũng chứng tỏ rằng MCC có thể được sử dụng thành công làm chất nền đồng thời trong sáng chế nêu trong bản mô tả này.

Bảng 14: Thử nghiệm HPLC đối với naproxen trước và sau khi lọc mẫu

Mẫu số	Thử nghiệm HPLC ($\mu\text{g/mL}$)
B	94
D	93
E	99
F	96
G	98
H	97
I	94
J	89
K	91
L	84

Ví dụ 15: Hòa tan viên nang chứa chế phẩm nano

Ví dụ 15(a): Sản xuất viên nang chứa chế phẩm nano của naproxen (200 mg)

Chín lô bột chế phẩm nano của naproxen đã nghiền được kết hợp lại, (ví dụ 9, mẫu Z-AH), được cân bằng trực cân, được xử lý trong thiết bị Quadro® Comil®, và được bao nang. Đối với mỗi lô sản phẩm nghiền, 334 g naproxen, 599 g manitol, 9,55 g povidon K30 và 9,55 g natri lauryl sulfat được nạp vào trong máy trộn 8-qt V và được trộn trong 10 phút, thu được bột có thành phần gần đúng là 35% naproxen, 63% manitol, 1% povidon K30 và 1% natri lauryl sulfat.

Sau đó, hỗn hợp này được nghiền một cách riêng rẽ và trong quá trình nghiền, mẫu và nguyên liệu chưa được nghiền được xả ra định kỳ và lượng của chúng được ghi lại. Sau khi kết thúc mỗi lần nghiền riêng rẽ, một lượng croscarmellose natri được bổ sung vào mỗi sản phẩm nghiền. Lượng croscarmellose natri được bổ sung dựa trên lượng theo lý thuyết của bột đã nghiền còn lại trong máy nghiền, sao cho nồng độ cuối cùng của croscarmellose natri trong bột sẽ là 5,38% trọng lượng sau khi bổ sung lượng đã tính. Sau khi bổ sung croscarmellose natri vào máy nghiền, máy được chạy trong 2 phút. Bột đã nghiền có thành phần gần đúng cuối cùng là 33,11% naproxen, 59,61% manitol, 0,95% natri lauryl sulfat, 0,95% povidon K30, và 5,38% croscarmellose natri

sau đó được đổ ra khỏi máy nghiền.

Nguyên liệu thu được từ ví dụ 9, các mẫu Z-AH, được kết hợp trong máy trộn 1 cu. ft V và được trộn trong 20 phút. Bột đã trộn được xử lý trong máy cán trục Freund Model TF-156 (tốc độ trục vít = 13,4, tốc độ trục cán = 4,1, áp suất = 55 kg/cm²). Bột được xử lý trong khoảng 55 phút, thu được các dải có độ dày nằm trong khoảng từ 2,3 đến 2,7 mm.

Các dải đã được cán bằng trục cán được nghiền thủ công và được cấp vào trong phễu của thiết bị Quadro® Comil® 197 có trang bị sàng loại 1143 micron và miếng đệm loại 0,225 inso, vận hành với tốc độ là 2000 vòng/phút. Năng suất thực của nguyên liệu dạng hạt đã nghiền là 4,183 kg.

Các hạt đã được cán bằng trục cán được bao nang trong viên nang gelatin cứng màu trắng đục cỡ 00 bằng cách sử dụng thiết bị nhồi viên nang MiniCap 100 có trang bị các bộ phận thay đổi cỡ 00. Các viên nang được nhồi thủ công bằng tấm gạt và được kiểm tra định kỳ về tổng trọng lượng, độ kín nguyên vẹn và vẻ bề ngoài. Trọng lượng nhồi theo dự định là 604 mg, và trọng lượng trung bình của vỏ viên nang rỗng là 117 mg. Các viên nang đã được nhồi sau đó được làm bóng trong thiết bị làm bóng viên nang. Năng suất thực của các viên nang đã được nhồi và làm bóng là 4183 g (khoảng 6925 viên nang).

Ví dụ 15(b): Sản xuất viên nang chứa chế phẩm nano của indometaxin (20 mg)

Bột indometaxin đã nghiền (750,0 g, ví dụ 9, mẫu T) được nạp vào bát của máy tạo hạt tốc độ cắt lớn KG-5. Một cách riêng biệt, dung dịch 30% của povidon K30 trong nước đã được tinh chế được tạo ra bằng cách hòa tan 47,8 g povidon trong 111,6 g nước đã được tinh chế.

Máy tạo hạt tốc độ cắt lớn được vận hành với tốc độ bộ phận đẩy trong là 250 vòng/phút và tốc độ dao cắt là 2500 vòng/phút. Một phần của dung dịch povidon (80,3 g) được đưa vào máy tạo hạt trong khoảng thời gian xấp xỉ 8 phút bằng cách sử dụng bơm nhu động. 30 g nước đã được tinh chế bổ sung sau đó được bổ sung vào quy trình tạo hạt.

Sau khi việc bổ sung dung dịch povidon và nước kết thúc, các hạt ướt được trải lên trên các khay có lót giấy đến độ dày khoảng ½", và được làm khô trong lò ở 70°C

trong khoảng 1 giờ. Các hạt sau đó được sàng thủ công qua sàng tay loại 10 mesh, và được trải lên trên các khay có lót giấy để làm khô thêm. Các hạt được làm khô trong giờ thứ hai, và sau đó được thử nghiệm về sự hao tổn do làm khô; giá trị LOD là 1,987%.

Hạt đã được làm khô được xử lý trong thiết bị Quadro CoMill (sàng loại 20 mesh, miếng đệm loại 0,225 in) với tốc độ là 2500 vòng/phút, thu được 689,9 g hạt đã nghiền có thành phần cuối cùng là 12,60% indometaxin, 62,50% lactoza monohydrat, 20,86% axit tartric, 0,95% natri lauryl sulfat, 3,09% povidon K30.

Các hạt được nhồi thủ công vào viên nang gelatin cứng màu trắng đục cỡ 4 bằng cách sử dụng thiết bị nhồi viên nang MiniCap 100 có lắp các bộ phận thay đổi viên nang cỡ 4. Trọng lượng nhồi theo dự định của mỗi viên nang là 158,7 mg và trọng lượng trung bình của vỏ viên nang rỗng là 38 mg.

Các viên nang được nhồi thủ công bằng cách sử dụng tấm gạt và được kiểm tra định kỳ về tổng trọng lượng. Việc lèn chặt và rung được điều chỉnh khi cần để đạt được trọng lượng nhồi theo dự định.

Viên nang đã được nhồi được làm bóng trong thiết bị làm bóng viên nang, thu được trọng lượng thực là 803 g viên nang đã được nhồi (khoảng 4056 viên nang).

Ví dụ 15(c): Sản xuất viên nang chứa chế phẩm nano của indometaxin (40 mg)

Hai lô tạo hạt riêng biệt được tạo ra và được kết hợp lại để sản xuất viên nang chứa chế phẩm nano của indometaxin 40 mg.

Lô tạo hạt A được tạo ra bằng cách nạp bột indometaxin đã nghiền (750,0 g, ví dụ 9, mẫu U) vào bát của máy tạo hạt tốc độ cắt lớn KG-5. Một cách riêng biệt, dung dịch 30% của povidon K30 trong nước đã được tinh chế được tạo ra bằng cách hòa tan 47,8 g povidon trong 111,5 g nước đã được tinh chế. Máy tạo hạt được vận hành với tốc độ bộ phận đẩy trong là 250 vòng/phút và tốc độ dao cắt là 2500 vòng/phút. Một phần của dung dịch povidon (80,3 g) được đưa vào máy tạo hạt trong khoảng thời gian xấp xỉ 9 phút, bằng cách sử dụng bơm nhu động. 20 g nước đã được tinh chế bổ sung sau đó được bổ sung vào quy trình tạo hạt.

Sau khi việc bổ sung dung dịch povidon và nước kết thúc, các hạt ướt được trải lên trên các khay có lót giấy đến độ dày khoảng ½”.

Lô tạo hạt B được tạo ra bằng cách nạp bột indometaxin đã nghiền (731,6 g, ví dụ 9, mẫu V và 18,4 g, ví dụ 9, mẫu U) vào bát của máy tạo hạt tốc độ cắt lớn KG-5. Một cách riêng biệt, dung dịch 30% của povidon K30 trong nước đã được tinh chế được tạo ra bằng cách hòa tan 47,8 g povidon trong 111,5 g nước đã được tinh chế. Máy tạo hạt được vận hành với tốc độ bộ phận đẩy trong là 250 vòng/phút và tốc độ dao cắt là 2500 vòng/phút. Một phần của dung dịch povidon (80,3 g) được đưa vào máy tạo hạt trong khoảng thời gian xấp xỉ 10 phút, bằng cách sử dụng bơm nhu động. 20 g nước đã được tinh chế bổ sung sau đó được bổ sung vào quy trình tạo hạt. Sau khi việc bổ sung dung dịch povidon và nước kết thúc, các hạt ướt được trải lên trên các khay có lót giấy đến độ dày khoảng $\frac{1}{2}$ ". Các hạt ướt từ cả hai lô được làm khô trong lò ở 70°C trong khoảng 2,5 giờ. Các hạt sau đó được sàng thủ công qua sàng tay loại 10 mesh, và được trải lên trên các khay có lót giấy để làm khô thêm. Các hạt được làm khô trong 1,5 giờ nữa, cho đến khi giá trị LOD là 1,699%.

Hạt đã được làm khô được xử lý trong thiết bị Quadro CoMill (sàng loại 20 mesh, miếng đệm loại 0,225 in) với tốc độ là 2500 vòng/phút. Hạt đã nghiền sau đó được bổ sung vào máy trộn 8 qt V và được trộn trong 5 phút, thu được 1390,7 g hạt với thành phần cuối cùng là 12,60% indometaxin, 62,50% lactoza monohydrat, 20,86% axit tartric, 0,95% natri lauryl sulfat, 3,09% povidon K30.

Thiết bị nhồi viên nang tự động IN-CAP® (Dott. Bonapace & C., Milano, Italy) có lắp đĩa định liều 16 mm cỡ (2) và các chốt lên chặt cỡ (2). Các hạt đã nghiền được nạp vào thiết bị bao nang, cùng với vỏ viên nang gelatin cứng màu trắng đục cỡ 1. Trọng lượng nhồi viên nang theo dự định là 317,7 mg, và trọng lượng trung bình của vỏ viên nang rỗng là 75 mg. Các chốt lên chặt 1-4 đều được thiết đặt đến 9 mm, và thiết bị bao nang được chạy với mức tốc độ 2. Việc kiểm tra trọng lượng, kiểm tra bao và kiểm tra vẻ bề ngoài được thực hiện 15 phút một lần. Viên nang đã được nhồi được làm bóng trong thiết bị làm bóng viên nang. Trọng lượng thực của viên nang đã được nhồi và làm bóng là 1225,5 g (khoảng 3183 viên nang).

Ví dụ 15(d): Sản xuất viên nang chứa chế phẩm nano của meloxicam (7,5 mg)

Bột đã nghiền (ví dụ 9, mẫu Q) được bao nang thủ công bằng cách sử dụng thiết bị nhồi viên nang (đĩa Cooper và thiết bị nạp viên nang) vào viên nang gelatin cứng màu trắng đục cỡ "4". Sau khi bao nang, mỗi viên nang chứa 7,5 mg thành phần

hoạt tính với tổng trọng lượng nhồi là 105 mg. Các viên nang đã hoàn thiện được đóng gói trong lọ HDPE loại 40cc (50 viên mỗi lọ), các lọ này được đóng kín bằng cách sử dụng màng hàn kín bằng cảm ứng.

Ví dụ 15(e): Sản xuất viên nang chứa chế phẩm nano của diclofenac (18 mg)

Bột diclofenac đã nghiền (666,2 g, từ ví dụ 9, mẫu W) được nạp vào bát của máy tạo hạt tốc độ cắt lớn KG-5. Một cách riêng biệt, dung dịch 30% trọng lượng của povidon K30 được tạo ra bằng cách hòa tan 60,0 g povidon K30 trong 140,0 g nước đã được tinh chế. Máy tạo hạt được vận hành với tốc độ dao cắt là 250 vòng/phút và tốc độ bộ phận đẩy trong là 2500 vòng/phút. Một phần của dung dịch povidon (88,6 g) được đưa vào quy trình tạo hạt trong khoảng thời gian xấp xỉ 9 phút bằng bơm nhu động. 30 g nước bổ sung sau đó được bổ sung vào quy trình tạo hạt.

Các hạt ướt được trải lên trên các khay có lót giấy và được làm khô trong lò ở 70°C trong 2 giờ.

Sau đó, chúng được sàng thủ công qua sàng tay loại 10 mesh. Sau khoảng thời gian làm khô khoảng 2,25 giờ, sự hao tổn do làm khô được xác định là 0,559%.

Hạt đã được làm khô được xử lý trong thiết bị Quadro CoMill có lắp sàng loại 200 mesh và miếng đệm loại 0,225 in/s, chạy với tốc độ là 1265 vòng/phút. Quy trình này thu được 539,0 g hạt khô đã nghiền.

Các hạt được nhồi vào viên nang gelatin cứng màu trắng đục cỡ 4 bằng cách sử dụng thiết bị nhồi viên nang tự động IN-CAP® (Dott. Bonapace & C., Milano, Italy). Thiết bị này có lắp các bộ phận thay đổi cỡ 4 và đĩa định liều 10 mm. Trọng lượng nhồi theo dự định là 124,8 mg, và trọng lượng trung bình của vỏ viên nang rỗng là 38 mg. Thiết bị được chạy với mức tốc độ #2. Chốt lên chốt #4 được thiết đặt đến 21 mm; tất cả các thiết đặt chốt lên chốt khác đều không xác định (N/A).

Viên nang đã được nhồi được làm bóng trong thiết bị làm bóng viên nang, và năng suất thực của các viên nang đã được nhồi là 480,2 g (khoảng 2910 viên nang).

Ví dụ 15(f): Sản xuất viên nang chứa chế phẩm nano của diclofenac (35 mg)

Hai lô tạo hạt riêng biệt được sử dụng để sản xuất viên nang chứa chế phẩm nano của diclofenac 35 mg. Lô tạo hạt A: 642,7 g bột diclofenac đã nghiền (ví dụ 9, mẫu X) được nạp vào bát của máy tạo hạt tốc độ cắt lớn KG-5. Một cách riêng biệt,

dung dịch 30% trọng lượng của povidon K30 được tạo ra bằng cách hòa tan 60,0 g povidon K30 trong 140,0 g nước đã được tinh chế. Máy tạo hạt được vận hành với tốc độ bộ phận đẩy trong là 250 vòng/phút và tốc độ dao cắt là 2500 vòng/phút. Một phần của dung dịch chất kết dính (85,5 g) được đưa vào quy trình tạo hạt trong khoảng thời gian xấp xỉ 8,5 phút thông qua bơm nhu động. 30 g nước đã được tinh chế bổ sung sau đó được bổ sung vào quy trình tạo hạt với cùng tốc độ đó. Các hạt ướt được trải lên trên các khay có lót giấy đến độ dày khoảng ½”.

Lô tạo hạt B: 519,6 g bột diclofenac đã nghiền (ví dụ 9, mẫu Y) được nạp vào bát của máy tạo hạt tốc độ cắt lớn KG-5. Một cách riêng biệt, dung dịch povidon 30% được tạo ra bằng cách hòa tan 60,0 g povidon K30 trong 140,0 g nước đã được tinh chế. Máy tạo hạt được vận hành với tốc độ bộ phận đẩy trong là 250 vòng/phút và tốc độ dao cắt là 2500 vòng/phút. Một phần của dung dịch povidon (69,1 g) được bổ sung vào quy trình tạo hạt trong khoảng thời gian xấp xỉ 6,5 phút. 30 g nước bổ sung sau đó được bổ sung vào với cùng tốc độ. Các hạt ướt được trải lên trên các khay có lót giấy đến độ dày khoảng ½”.

Các hạt ướt từ các lô A và B được làm khô trong lò ở 70°C trong khoảng 2 giờ. Sau đó, chúng được sàng thủ công qua sàng tay loại 10 mesh và được thử nghiệm về sự hao tổn do làm khô. Kết quả LOD là 0,316%.

Hạt đã được làm khô được nghiền trong thiết bị Quadro CoMill có lắp sàng loại 200 mesh và miếng đệm loại 0,225 in^{sơ}, được vận hành với tốc độ là 2500 vòng/phút. Hạt đã nghiền được nạp vào trong máy trộn 8 qt V và được trộn trong 5 phút, thu được 1020,2 g hạt.

Các hạt được nhồi vào viên nang gelatin cứng màu trắng đục cỡ 3 bằng cách sử dụng thiết bị nhồi viên nang MiniCap có trang bị các bộ phận thay đổi cỡ 3. Trọng lượng nhồi theo dự định là 242,7 mg và trọng lượng trung bình của vỏ viên nang rỗng là 47 mg. Các hạt được nhồi vào vỏ viên nang một cách thủ công bằng cách sử dụng tấm gạt. Việc rung và lèn chặt được điều chỉnh để đạt được trọng lượng nhồi theo dự định. Viên nang đã được nhồi được làm bóng trên thiết bị làm bóng viên nang, thu được 1149,2 g viên nang đã được nhồi (khoảng 3922 viên nang).

Ví dụ 15(g): Sản xuất viên nang chứa chế phẩm nano của metaxalon (100 mg)

Bột đã nghiền (ví dụ 7, mẫu N) được bao nang thủ công bằng cách sử dụng thiết bị nhồi viên nang (Profil) vào viên nang gelatin cứng.

Ví dụ 15(h): Tốc độ hòa tan của naproxen đã nghiền

Độ hòa tan của viên nang chứa naproxen đã nghiền (200 mg) (xem ví dụ 15a), và viên nén Naprosyn® 250 mg (naproxen) có bán trên thị trường (Roche Pharmaceuticals®, Inc., Mỹ) được xác định bằng cách sử dụng thiết bị hòa tan được thiết đặt là USP Apparatus II (cánh khuấy) với tốc độ khuấy là 50 vòng/phút. Môi trường hòa tan là 900 mL SLS 0,3% trong đệm natri phosphat 0,1 M ở độ pH = 5. Nhiệt độ bình là 37°C. Các viên nang được nhấn chìm bằng tấm ấn dạng lưới kim loại. Sáu vật phẩm thử nghiệm được thử nghiệm và các dữ liệu được tính trung bình cho mỗi thời điểm. Tại mỗi thời điểm, lấy 1 mL mẫu từ mỗi bình hòa tan, lọc qua màng lọc 0,45 µm và thử nghiệm bằng HPLC. Dữ liệu trong bảng 15a dưới đây thể hiện phần trăm hòa tan của lượng hoạt chất trong mỗi vật phẩm thử nghiệm, đối với các thời điểm đã định.

Bảng 15a. Profin hòa tan của viên nang Naprosyn® 250 mg và viên nang chứa chế phẩm nano của naproxen 200 mg

Thời điểm	Phần trăm lượng ghi trên nhãn được hòa tan (%)	
	Viên nén Naprosyn 250 mg	Viên nang chứa chế phẩm nano của naproxen 200 mg
0	0	0
5	24	19
10	40	53
15	49	77
20	55	90
45	73	98
60	79	99

Các kết quả nêu trên chứng tỏ rằng viên nang chứa naproxen đã nghiền hòa tan nhanh hơn và triệt để hơn so với naproxen đối chứng có bán trên thị trường. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ dễ dàng hiểu rõ các ưu điểm do độ hòa tan nhanh hơn mang lại -- có nhiều hoạt chất hơn hiện diện tại thời điểm bất kỳ. Nói cách khác, có thể thu được lượng naproxen hòa tan ngang bằng với lượng liều naproxen đã nghiền nhỏ hơn ban đầu, ngược lại với liều lớn hơn ban đầu cần cho naproxen đối chứng để đạt tới cùng lượng naproxen hòa tan đó. Ngoài ra, như các kết quả thể hiện rõ ràng, naproxen đối chứng không đạt được độ hòa tan hoàn toàn ngay cả đến thời

điểm cuối cùng, trong khi naproxen đã nghiền đạt được độ hòa tan lớn hơn 90% trong 20 phút, và hòa tan về cơ bản là hoàn toàn tới thời điểm 45 phút. Một lần nữa, liều nhỏ hơn của naproxen đã nghiền cho phép thu được lượng naproxen hòa tan mà với lượng hòa tan này cần đến liều lớn hơn của naproxen đối chứng mới có thể thu được.

Ví dụ 15(i): Tốc độ hòa tan của indometaxin đã nghiền

Trong ví dụ này, tốc độ hòa tan được so sánh giữa các chế phẩm nano 20 mg và 40 mg theo sáng chế (ví dụ 15(b) và 15(c)), và viên nang indometaxin USP 25 mg đối chứng có bán trên thị trường (Mylan Pharmaceuticals Inc). Việc hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Apparatus I (kiểu giỏ) theo USP <711>. Môi trường hòa tan (900 mL ở 37°C) là đệm axit xitric 100 mM (độ pH = 5,5 ± 0,05); thiết bị được khuấy với tốc độ là 100 vòng/phút. Các thời điểm lấy mẫu là 5, 10, 20, 30, 45, và 60 phút cộng với thời điểm bổ sung tại 75 phút (250 vòng/phút). Lấy 8 mL mẫu và lọc qua màng lọc PVDF loại 0,45 µm. Các mẫu được thử nghiệm bằng máy quang phổ khả kiến-UV với bước sóng phát hiện = 319 nm. Dữ liệu trong bảng 15b dưới đây thể hiện phần trăm hòa tan của lượng hoạt chất trong mỗi vật phẩm thử nghiệm, đối với các thời điểm đã định.

Bảng 15b. Profin hòa tan của viên nang indometaxin USP (25 mg) và các viên nang chứa chế phẩm nano của indometaxin (20 mg và 40 mg)

Thời điểm (phút)	Phần trăm lượng ghi trên nhãn được hòa tan (%)		
	Viên nang indometaxin USP, 25 mg	Viên nang chứa chế phẩm nano của indometaxin 20 mg	Viên nang chứa chế phẩm nano của indometaxin 40 mg
0	0	0	0
5	20	47	31
10	28	83	66
20	36	99	93
30	40	100	96
45	43	100	96
60	46	101	97
75	63	101	97

Các kết quả nêu trên chứng tỏ rằng viên nang chứa indometaxin đã nghiền hòa tan nhanh hơn và triệt để hơn so với indometaxin đối chứng có bán trên thị trường. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ dễ dàng hiểu rõ các ưu điểm do độ hòa tan nhanh hơn mang lại - có nhiều hoạt chất hơn hiện diện tại thời điểm bất kỳ.

Nói cách khác, có thể thu được lượng indometaxin hòa tan ngang bằng với lượng liều indometaxin đã nghiền nhỏ hơn ban đầu, ngược lại với liều lớn hơn ban đầu cần cho indometaxin đối chứng để đạt tới cùng lượng indometaxin hòa tan đó. Ngoài ra, như các kết quả thể hiện rõ ràng, indometaxin đối chứng không đạt được độ hòa tan hoàn toàn ngay cả đến thời điểm cuối cùng, trong khi indometaxin đã nghiền, ở cả hai dạng liều, đạt được độ hòa tan lớn hơn 90% trong 20 phút. Một lần nữa, liều nhỏ hơn của indometaxin đã nghiền cho phép thu được lượng indometaxin hòa tan mà với lượng hòa tan này cần đến liều lớn hơn của indometaxin đối chứng mới có thể thu được.

Ví dụ 15(j): Tốc độ hòa tan của meloxicam đã nghiền

Trong ví dụ này, tốc độ hòa tan được so sánh giữa chế phẩm nano 7,5 mg theo sáng chế này (ví dụ 15(d)), và hai sản phẩm đối chứng có bán trên thị trường là viên nén Mobicox® 7,5 mg và viên nang Mobic® 7,5 mg (cả hai đều của Boehringer Ingelheim). Việc hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Apparatus II (cánh khuấy) theo USP <711>. Môi trường hòa tan là đệm phosphat 10 mM (độ pH = 6,1) với natri lauryl sulfat 0,1% trọng lượng (500 mL ở 37°C). Thiết bị được khuấy với tốc độ là 50 vòng/phút. Các mẫu được lấy tại các thời điểm khác nhau từ 5 đến 60 phút. Đối với mỗi mẫu, lấy 1 mL, lọc qua màng lọc 0,45 µm và thử nghiệm bằng HPLC bằng cách sử dụng bước sóng phát hiện là 362 nm. Dữ liệu trong bảng 15c dưới đây thể hiện phần trăm hòa tan của lượng hoạt chất trong mỗi vật phẩm thử nghiệm, đối với các thời điểm đã định.

Bảng 15c. Profin hòa tan của viên nén và viên nang meloxicam có bán trên thị trường và viên nang chứa chế phẩm nano của meloxicam

Thời điểm (phút)	Phần trăm lượng ghi trên nhãn được hòa tan (%)		
	Viên nén Mobicox® 7,5 mg	Viên nang Mobic® 7,5 mg	Viên nang chứa chế phẩm nano của meloxicam 7,5 mg
0	0	0	0
5	39	19	44
10	50	43	68
15	57	52	
20			82
30	66	64	86
45			89
60	73	72	93

Các kết quả nêu trên chứng tỏ rằng viên nang chứa meloxicam đã nghiền hòa

tan nhanh hơn và triệt để hơn so với meloxicam đối chứng có bán trên thị trường. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ dễ dàng hiểu rõ các ưu điểm do độ hòa tan nhanh hơn mang lại -- có nhiều hoạt chất hơn hiện diện tại thời điểm bất kỳ. Nói cách khác, có thể thu được lượng meloxicam hòa tan ngang bằng với lượng liều meloxicam đã nghiền nhỏ hơn ban đầu, ngược lại với liều lớn hơn ban đầu cần cho meloxicam đối chứng để đạt tới cùng lượng meloxicam hòa tan đó. Ngoài ra, như các kết quả thể hiện rõ ràng, meloxicam đối chứng không đạt được độ hòa tan hoàn toàn ngay cả đến thời điểm cuối cùng, trong khi meloxicam đã nghiền đạt được độ hòa tan khoảng 82% trong 20 phút, và đạt tới lớn hơn 90% tại thời điểm 60 phút. Một lần nữa, liều nhỏ hơn của meloxicam đã nghiền cho phép thu được lượng meloxicam hòa tan mà với lượng hòa tan này cần đến liều lớn hơn của meloxicam đối chứng mới có thể thu được.

Ví dụ 15(k): Tốc độ hòa tan của diclofenac đã nghiền

Trong ví dụ này, tốc độ hòa tan được so sánh giữa chế phẩm nano 18 mg và 35 mg theo sáng chế (ví dụ 15(e) và 15(f)), và diclofenac đối chứng có bán trên thị trường là viên nén Voltarol Dispersible 50 mg (Novartis, Vương quốc Anh) chứa 46,5 mg axit tự do diclofenac, tương đương với 50 mg diclofenac natri. Phương pháp hòa tan được sử dụng là sử dụng thiết bị Apparatus I (kiểu giỏ) theo USP <711> với tốc độ khuấy là 100 vòng/phút. Môi trường hòa tan là natri lauryl sulfat 0,05% và dung dịch axit xitric đã được đệm đến độ pH = 5,75. Thể tích hòa tan là 900 mL và nhiệt độ môi trường hòa tan là 37°C. Các mẫu được thử nghiệm tại các thời điểm 15, 30, 45 và 60 phút và tại thời điểm vô cùng. Thời điểm vô cùng được định nghĩa là 15 phút bổ sung với tốc độ quay cao hơn. Lấy 1 mL mẫu tại mỗi thời điểm, lọc và thử nghiệm bằng HPLC với bước sóng phát hiện được thiết đặt ở 290 nm. Dữ liệu trong bảng 15d dưới đây thể hiện phần trăm hòa tan của lượng hoạt chất trong mỗi vật phẩm thử nghiệm, đối với các thời điểm đã định.

Bảng 15d. Profin hòa tan của viên nén Voltarol® Dispersible 50 mg, viên nang chứa chế phẩm nano của diclofenac 18 mg và viên nang chứa chế phẩm nano của diclofenac 35 mg

	Phần trăm lượng ghi trên nhãn được hòa tan (%)
--	--

Thời điểm	Viên nén Voltarol Dispersible 50 mg	Viên nang chứa chế phẩm nano của diclofenac 18 mg	Viên nang chứa chế phẩm nano của diclofenac 35 mg
0	0	0	0
15	52	91	82
30	59	94,0	95
45	63	94	95
60	65	94	95
75	87	94	95

Các kết quả nêu trên chứng tỏ rằng viên nang chứa diclofenac đã nghiền hòa tan nhanh hơn và triệt để hơn so với diclofenac đối chứng có bán trên thị trường. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ dễ dàng hiểu rõ các ưu điểm do độ hòa tan nhanh hơn mang lại -- có nhiều hoạt chất hơn hiện diện tại thời điểm bất kỳ. Nói cách khác, có thể thu được lượng diclofenac hòa tan ngang bằng với lượng liều diclofenac đã nghiền nhỏ hơn ban đầu, ngược lại với liều lớn hơn ban đầu cần cho diclofenac đối chứng để đạt tới cùng lượng diclofenac hòa tan đó. Ngoài ra, như các kết quả thể hiện rõ ràng, diclofenac đối chứng không đạt được độ hòa tan hoàn toàn ngay cả đến thời điểm cuối cùng, trong khi diclofenac đã nghiền đạt được độ hòa tan khoảng 90% trong 15 phút. Một lần nữa, liều nhỏ hơn của diclofenac đã nghiền cho phép thu được lượng diclofenac hòa tan mà với lượng hòa tan này cần đến liều lớn hơn của diclofenac đối chứng mới có thể thu được.

Ví dụ 15(1): Tốc độ hòa tan của metaxalon đã nghiền

Độ hòa tan của viên nang chứa metaxalon đã nghiền (100 mg) (ví dụ 15(g)), và một phần (tương đương với 100 mg metaxalon) của viên nén Skelaxin® 800 mg (metaxalon) có bán trên thị trường (King Pharmaceuticals®, Inc., Mỹ) được xác định bằng cách sử dụng thiết bị hòa tan được thiết đặt là USP Apparatus II (cánh khuấy) với tốc độ khuấy là 100 vòng/phút. Môi trường hòa tan là 1000 mL HCl 0,01 M (độ pH = 2). Nhiệt độ bình là 37°C. Các viên nang được nhấn chìm bằng tấm ấn dạng lưới kim loại. Ba đến sáu vật phẩm thử nghiệm được thử nghiệm và dữ liệu được tính trung bình cho mỗi thời điểm. Tại mỗi thời điểm, mỗi bình hòa tan được lấy mẫu tự động qua màng lọc 1 µm và được phân tích trong khoang UV/Vis dòng chảy qua. Dữ liệu trong bảng 15e dưới đây thể hiện phần trăm hòa tan của lượng hoạt chất trong mỗi vật phẩm thử nghiệm, đối với các thời điểm đã định.

Bảng 15e. Profin hòa tan của viên nén Skelaxin (phần 100 mg) và viên nang chứa chế

phẩm nano của metaxalon 100 mg.

Thời điểm (phút)	Phần trăm lượng ghi trên nhãn được hòa tan (%)	
	Viên nang chứa chế phẩm nano của metaxalon 100 mg	Skelaxin (phần 100 mg)
0	0	0
5	4	0
9	43	1
13	75	1
20	88	2
30	93	5
40	93	7
50	94	9
60	94	11

Các kết quả nêu trên chứng tỏ rằng viên nang chứa metaxalon đã nghiền hòa tan nhanh hơn và triệt để hơn so với metaxalon đối chứng có bán trên thị trường. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ dễ dàng hiểu rõ các ưu điểm do độ hòa tan nhanh hơn mang lại - có nhiều hoạt chất hơn hiện diện tại thời điểm bất kỳ. Nói cách khác, có thể thu được lượng metaxalon hòa tan ngang bằng với lượng liều metaxalon đã nghiền nhỏ hơn ban đầu, ngược lại với liều lớn hơn ban đầu cần cho metaxalon đối chứng để đạt tới cùng lượng metaxalon hòa tan đó. Ngoài ra, như các kết quả thể hiện rõ ràng, metaxalon đối chứng không đạt được độ hòa tan hoàn toàn ngay cả đến thời điểm cuối cùng, trong khi metaxalon đã nghiền đạt được độ hòa tan khoảng 87% trong 20 phút. Một lần nữa, liều nhỏ hơn của metaxalon đã nghiền cho phép thu được lượng metaxalon hòa tan mà với lượng hòa tan này cần đến liều lớn hơn của metaxalon đối chứng mới có thể thu được.

Ví dụ 16: Nguyên liệu dùng cho thử nghiệm đặc tính xử lý bột

Các hỗn hợp của bột với nhiều hoạt chất được tạo ra bằng cách sử dụng các máy nghiền khác nhau cho nhiều thử nghiệm đặc tính xử lý bột. Các hỗn hợp này được nêu chi tiết trên Fig.15 cùng với kích cỡ hạt của hoạt chất như được xác định bằng phương pháp đo nhiễu xạ laser trong dung môi nền nước.

Bốn mẫu hoạt chất đã được micron hóa cũng được thu nhận từ các nhà sản xuất API thương mại. Hai mẫu meloxicam (G và H) và hai mẫu indometaxin (M và N) cũng được thử nghiệm. Kích cỡ hạt của các hoạt chất này như được xác định bằng phương pháp đo nhiễu xạ laser trong dung môi nền nước cũng được thể hiện trên

Fig.15.

Ba mẫu được tạo ra bằng cách trộn lẫn nguyên liệu đã được micron hóa vào hỗn hợp lactoza/SDS mà trước đó đã được nghiền trong máy mài. E là hỗn hợp chứa 6,8% trọng lượng là meloxicam đã được micron hóa (G) và 93,2% trọng lượng là D trong tổng là 10,0 g. F là hỗn hợp chứa 6,8% trọng lượng là meloxicam đã được micron hóa (H) và 93,2% trọng lượng là D trong tổng là 10,0 g. Các hỗn hợp này được tạo ra bằng cách trộn các thành phần tương ứng trong máy nghiền Spex trong 10 phút, không sử dụng bất kỳ môi trường nào. (J) là hỗn hợp chứa lactoza đã nghiền bằng Powdersize (I) và 13% indometaxin đã được micron hóa (N) được tạo ra bằng cách kết hợp I và N trong túi polyetylen và lăn qua lăn lại túi trong tối thiểu 10 lần. Kích cỡ hạt của hoạt chất trong hỗn hợp này được thể hiện trên Fig.15.

Hỗn hợp chứa 13% trọng lượng indometaxin, 1% trọng lượng SDS và 86% trọng lượng lactoza monohydrat được nghiền dùng tia phun (L) trong máy nghiền Spiral Jet Mill 10" (Powdersize Inc). Kích cỡ hạt của hoạt chất trong hỗn hợp này được thể hiện trên Fig.15.

Kích cỡ hạt của hỗn hợp dưới dạng bột khô được đo để lựa chọn hỗn hợp. Các phép đo được thực hiện trên Malvern Mastersizer 2000 với khoang đo Scirocco 2000. Tất cả các phép đo đều được thực hiện ở áp suất là 3 bar, ngoại trừ O, P và Q được đo ở 4 bar. Cũng lưu ý rằng ví dụ S và T được cho qua sàng loại 100 micron trước khi đo. Kích cỡ hạt của hỗn hợp được đo theo cách này được thể hiện trên Fig.16.

Ví dụ 17: Độ đồng nhất hàm lượng của meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat

Viên nang chứa nguyên liệu đã nghiền được thu nhận bằng cách sử dụng hệ thống nhồi viên nang Profill, đặc biệt là hệ thống sử dụng các viên nang cỡ 4 (100 đơn vị). Các viên nang cỡ 4 tự nhiên (trong suốt) (Capsuline) được sử dụng trong quy trình này. Các viên nang rỗng được nạp lên trên thiết bị và nắp được bỏ ra theo hướng dẫn. Nguyên liệu đã nghiền được cho vào các viên nang bằng cách làm bột chuyển động từ bên này qua bên kia đĩa bằng tám gạt cho đến khi bề mặt bằng phẳng. Sau khi các viên nang được nhồi theo cách này, đĩa đỡ các viên nang được gõ nhẹ (gõ vào cạnh đĩa bằng tám gạt làm bằng chất dẻo), làm cho bột lắng xuống trong các viên nang. Bột sau đó được gạt từ bên này qua bên kia viên nang một lần nữa cho đến khi bề mặt bằng

phẳng. Quy trình này được lặp lại tổng cộng ba lần. Nắp của các viên nang được đặt lại vào vị trí và các viên nang được đóng lại và được lấy ra khỏi hệ thống Profill.

Độ đồng nhất hàm lượng của các viên nang được phân tích bằng cách sử dụng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Mỗi mẫu được chạy theo phương pháp USP đối với meloxicam và các kết quả được thu nhận bằng cách sử dụng công thức sau đây:

$$\left[\frac{R_u}{R_s} \times C \times Dil \times \frac{100}{LC} \right] = \% LC$$

trong đó:

R_u = Đáp ứng (diện tích) cực đại của meloxicam trong dung dịch thử nghiệm

R_s = Đáp ứng (diện tích) cực đại trung bình của meloxicam thu được từ tất cả các dịch tiêu chuẩn

C = Nồng độ của meloxicam trong mẫu chuẩn (mg/mL)

Dil = Hệ số pha loãng (mL)

LC = Lượng ghi trên nhãn (7,5 mg, mức mong muốn trong sản phẩm cuối cùng)

Ví dụ 17(a)

Bột A (ví dụ 16) được tạo viên nang trên thiết bị Profill cỡ 4 (tổng cộng 100 viên nang được tạo ra). Độ đồng nhất hàm lượng (theo HPLC) được đo và các kết quả được tổng kết trong bảng 16.

Bảng 16: Thử nghiệm 10 viên nang meloxicam riêng biệt. Lưu ý: trọng lượng bao gồm viên nang gelatin.

Mẫu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trọng lượng (mg)	148,3	150,8	142,6	152,1	146,2	146,4	151,6	147,1	152,0	143,9
Thử nghiệm (%LC)	98,9	100,3	94,0	102,9	98,8	99,6	106,1	99,5	105,6	98,1
Trọng lượng hiệu chỉnh (%LC)	98,2	97,9	97,0	99,6	99,5	100,1	103,0	99,6	102,3	100,3

Thử nghiệm về tính không thay đổi của trọng lượng nhồi được thực hiện trên 100 viên nang bằng cách cân từng viên nang riêng biệt và trừ đi trọng lượng viên nang

gelatin. Dữ liệu được thể hiện trong bảng 17.

Bảng 17: Sự phân bố trọng lượng của 100 viên nang cỡ 4 được nhồi trên hệ thống Profill.

Sự phân bố trọng lượng	Số lượng viên nang
110 mg $\pm$ 5 mg	78 viên nang
110 mg $\pm$ 5-10 mg	21 viên nang
110 mg $\pm$ >10 mg	1 viên nang

Ví dụ 17(b)

Mẫu bột B (ví dụ 16) được tạo viên nang trên thiết bị Profill cỡ 4 (tổng cộng 600 viên nang được tạo ra). Độ đồng nhất hàm lượng (theo HPLC) được đo và các kết quả được tổng kết trong bảng 18.

Bảng 18: Thử nghiệm 10 viên nang meloxicam riêng biệt. Lưu ý: trọng lượng bao gồm viên nang gelatin.

Mẫu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trọng lượng (mg)	138,1	143,3	139,0	141,9	144,1	143,4	133,7	137,5	147,9	142,7
Thử nghiệm (%LC)	93,6	96,8	92,2	91,5	98,6	96,7	88,1	90,7	102,1	94,7
Trọng lượng hiệu chỉnh (%LC)	99,4	99,0	97,2	94,5	100,3	98,9	96,6	97,1	101,2	97,3

Thử nghiệm về tính không thay đổi của trọng lượng nhồi được thực hiện trên 100 viên nang bằng cách cân từng viên nang riêng biệt. Dữ liệu này được thể hiện trong bảng 19.

Bảng 19: Sự phân bố trọng lượng của 100 viên nang cỡ 4 được nhồi trên hệ thống Profill. Lưu ý: trọng lượng bao gồm viên nang gelatin.

Sự phân bố trọng lượng	Số lượng viên nang
140 mg $\pm$ 5 mg	84 viên nang
140 mg $\pm$ 5-10 mg	16 viên nang
140 mg $\pm$ >10 mg	0 viên nang

Khi trừ đi trọng lượng viên nang, sự phân bố trọng lượng sau đây được phát hiện:

Trọng lượng nhồi trung bình của bột = 104,1 mg

Trọng lượng nhồi trung bình của meloxicam = 7,10 mg

% lượng ghi trên nhãn trung bình của meloxicam = 94,6%

Ví dụ 17(c)

Mẫu bột C (ví dụ 16) được tạo viên nang trên thiết bị Profill cỡ 4 (tổng cộng 600 viên nang được tạo ra). Độ đồng nhất hàm lượng (theo HPLC) được đo và các kết quả được tổng kết trong bảng 20.

Bảng 20: Thử nghiệm 10 viên nang meloxicam riêng biệt. Lưu ý: trọng lượng bao gồm viên nang gelatin.

Mẫu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trọng lượng (mg)	144,3	144,4	154,2	143,5	136,5	149,4	138,2	137,3	144,5	133,0
Thử nghiệm (%LC)	97,6	96,7	106,6	97,7	91,2	102,8	90,8	91,6	96,0	87,3
Trọng lượng hiệu chỉnh (%LC)	99,2	98,2	101,3	99,8	97,9	100,9	96,3	97,8	97,4	96,2

Thử nghiệm về tính không thay đổi của trọng lượng nhồi được thực hiện trên 52 viên nang bằng cách cân từng viên nang riêng biệt. Dữ liệu được thể hiện trong bảng 21.

Bảng 21: Sự phân bố trọng lượng của 52 viên nang cỡ 4 được nhồi trên hệ thống Profill.

Sự phân bố trọng lượng	Số lượng viên nang
140 mg $\pm$ 5 mg	44 viên nang
140 mg $\pm$ 5-10 mg	6 viên nang
140 mg $\pm$ >10 mg	2 viên nang

Lưu ý: trọng lượng bao gồm viên nang gelatin.

Khi trừ đi trọng lượng viên nang, sự phân bố trọng lượng sau đây được phát hiện:

Trọng lượng nhồi trung bình của bột = 105,1 mg

Trọng lượng nhồi trung bình của meloxicam = 7,15 mg

% lượng ghi trên nhãn trung bình của meloxicam = 95,3%

Các ví dụ trên đây chứng tỏ rằng quá trình nghiền meloxicam trong lactoza monohydrat tạo ra hỗn hợp đồng nhất khi kết thúc, như được thể hiện bởi các kết quả về độ đồng nhất hàm lượng. Ngoài ra, việc nhồi thủ công đơn giản các viên nang cỡ 4 trên thiết bị Profill, sử dụng các viên nang gelatin cứng tiêu chuẩn, tạo ra khoảng giá trị phân bố trọng lượng hẹp của viên nang đã được nhồi, thể hiện đặc tính chảy rất tốt của bột được nghiền thu được trong quy trình này. Điều này cho thấy rằng các hạt

nano của meloxicam được tạo ra bằng quy trình được đề xuất trong bản mô tả này với các đặc tính xử lý bột cải thiện. Các đặc tính xử lý bột cải thiện này sẽ có lợi lớn trong quy trình bào chế quy mô thương mại.

Ví dụ 18: Độ đồng nhất hàm lượng sau khi phân tách

Bảy nguyên liệu từ ví dụ 16 được đưa vào nghiên cứu mức độ phân tách. Các hỗn hợp được cho vào các ống chất dẻo hẹp loại 15 mL và được đặt lên trên bàn lăn trong 16 giờ. Bàn lăn được đặt lên trên mặt nghiêng thoải để thúc đẩy sự phân tách. Sau khi thực hiện việc này, bột được phân tách rõ ràng thành các hạt thô và mịn. Các ống được tạo ba lỗ khoan tại các mức cố định và các mẫu được lấy từ các lỗ này và được thử nghiệm bằng HPLC. Các mẫu được lấy tại các vị trí đầu, giữa và đáy. Thử nghiệm cũng được thực hiện cho hỗn hợp trước khi phân tách. Mỗi thử nghiệm là trung bình của ba lần tiêm. Giá trị % mà mỗi mẫu lệch khỏi giá trị thử nghiệm của nguyên liệu trước khi phân tách được thể hiện trong bảng 22. Các hỗn hợp mà có độ đồng nhất hàm lượng tốt hơn sau khi phân tách sẽ có % độ lệch nhỏ, trong khi các hỗn hợp có % độ lệch lớn mà thay đổi theo vị trí mẫu thể hiện sự phân tầng hoạt chất dọc theo các mức của ống, tức là độ đồng nhất hàm lượng kém. Dữ liệu này thể hiện rằng tất cả các hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế (B, C, K) đều giữ được độ đồng nhất sau khi phân tách. Tất cả các hỗn hợp của hoạt chất đã được micron hóa và lactoza đã mài (D, E, J) đều thể hiện độ đồng nhất hàm lượng rất kém sau khi phân tách. Hỗn hợp của hoạt chất và tá dược (L) đã nghiền dùng tia phun cũng có độ đồng nhất hàm lượng tốt hơn. Điều này là do kích cỡ hạt của hoạt chất và tá dược rất tương tự nhau, có nghĩa là rất ít hoặc không có sự phân tách nào xảy ra. Tuy nhiên, như các ví dụ sau đây thể hiện, hỗn hợp này có nhiều đặc tính xử lý bột rất kém khác.

Bảng 22: Thể hiện độ lệch với giá trị thử nghiệm (từ trước khi phân tách) của hoạt chất có mặt trong các hỗn hợp khác nhau tại ba vị trí trong ống mà các hỗn hợp phân tách trong đó.

Mẫu	% độ lệch với giá trị thử nghiệm từ hỗn hợp chưa phân tách		
	Phần đầu	Phần giữa	Phần đáy
B	1,4	0,8	0,8
C	0,4	0,4	0,6
E	10,4	7,0	1,7
F	8,5	5,4	11,5
J	10,3	36,3	1,4

K	0,5	0,4	1,5
L	0,5	0,8	0,5

Ví dụ 19: Đo độ bám dính của bột

Độ bám dính của bột vào bề mặt nguyên liệu được đo bằng cách sử dụng ba môi trường khác nhau: thép không gỉ, polypropylen và thủy tinh như được nêu chi tiết dưới đây. Các mẫu B, C, D, E, G, H, J, K, L và M từ ví dụ 16 được thử nghiệm.

Thép không gỉ: Thìa thép không gỉ đã được cân trừ bì được sử dụng để xúc một phần của từng hỗn hợp và đặt mẫu trở lại vào vật chứa bằng động tác nhất quán là đảo ngược thìa 360°. Khối lượng dư của bột còn lại trên thìa được ghi lại. Ba phép đo được thực hiện cho mỗi mẫu. Giá trị trung bình của khối lượng đo được và % RSD giữa ba phép đo được thể hiện trên Fig.16. Trên Fig.17, một số ảnh của bột dư trên thìa được thể hiện. Các ảnh A (mẫu M), B (mẫu E) và C (mẫu L), là các hoạt chất/hỗn hợp thông thường, thể hiện rõ ràng nhiều bột dư hơn so với D (mẫu K), là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế.

Polypropylen: Mẫu được nạp vào ống ly tâm polypropylen đã được cân trước, được lăn trên bàn lăn trong 5 phút và sau đó được đảo ngược bằng động tác nhất quán. Khối lượng dư trên ống được ghi lại. Giá trị trung bình của khối lượng đo được và % RSD giữa ba phép đo được thể hiện trên Fig.16. Trên Fig.18, một số ảnh của bột dư trên các ống chất dẻo được thể hiện. Các ảnh B (mẫu E), C (mẫu G) và D (Mẫu L) là các hoạt chất/hỗn hợp thông thường và thể hiện các mức độ khác nhau của bột bị kết hờn trên ống. Ảnh A (mẫu B), là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế, chỉ có lớp phủ mịn của bột dư.

Thủy tinh: Mỗi mẫu được nạp vào ống thủy tinh đã được cân trước, được lăn trên bàn lăn trong 5 phút và sau đó được đảo ngược bằng động tác nhất quán. Khối lượng dư trên ống thủy tinh được ghi lại. Chỉ có một phép đo được thực hiện cho mỗi mẫu. Dữ liệu được thể hiện trên Fig.16. Trên Fig.19, một số ảnh của bột dư trên các ống thủy tinh được thể hiện. Các ảnh A (mẫu G), B (mẫu M) và C (mẫu F) là các hoạt chất/hỗn hợp thông thường và thể hiện các mức độ khác nhau của bột bị kết hờn trên ống. Ảnh D (mẫu B), là hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế, có rất ít bột dư.

Nói chung, dữ liệu về khối lượng dư được thể hiện trên Fig.16 cho thấy rằng

các hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế thể hiện độ bám dính ít hơn vào ba vật liệu này so với các hoạt chất và hỗn hợp được tạo ra bằng các kỹ thuật thông thường.

Ví dụ 20: Đo góc nghỉ

Các phép đo góc nghỉ được thực hiện trên ba hỗn hợp indometaxin và một hoạt chất đã được micron hóa từ ví dụ 16. Các phép đo được thực hiện bằng cách sử dụng cột chất dẻo (đường kính 23 mm) được đỡ trên giấy. Cột được nạp mẫu bột (15-20 g). Bột được làm lắng từ cột bằng cách nâng từ từ cột lên một cách nhất quán. Góc nghỉ được tính toán từ phép đo chiều cao và đường kính trung bình của lớp bột lắng. Phép đo được lặp lại 4-7 lần đối với mỗi mẫu. Góc nghỉ và % RSD của các phép đo được thể hiện trên Fig.16. Dữ liệu thể hiện rằng hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế (mẫu K) có góc nghỉ nhỏ hơn so với hỗn hợp của hoạt chất với lactoza đã mài (mẫu J) và indometaxin đã được micron hóa (mẫu M), thể hiện rằng bột có tính chảy tốt hơn. Hỗn hợp đã nghiền dùng tia phun (mẫu L) có góc nghỉ nhỏ, nhưng điều này là do bột kết tụ tạo thành các viên bột lớn. Đây không phải là đặc tính xử lý bột mong muốn.

Ví dụ 21: Tỷ trọng khối Bulk và Tap

Các phép đo tỷ trọng khối Bulk và Tap được thực hiện trên nhiều hoạt chất/hỗn hợp từ ví dụ 16. Các phép đo được thực hiện theo USP <616>. Dữ liệu từ các phép đo này được thể hiện trên Fig.20.

Ví dụ 22: Tính lưu biến của bột

Các phép đo tính lưu biến của bột được thực hiện trên ba hỗn hợp indometaxin và một hoạt chất đã được micron hóa từ ví dụ 16. Các phép đo được tiến hành trên lưu biến kế đo bột Freeman Technology FT4. Việc phân tích được tiến hành theo các quy trình vận hành tiêu chuẩn của thiết bị. Dữ liệu từ các phép đo này, năng lượng chảy cơ sở (FBE), năng lượng riêng (SE), độ giảm áp suất (PD15) và độ nén (CPS18) được thể hiện trên Fig.20. BFE là năng lượng (mJ) cần để làm chuyển dời bột đã cân bằng và ổn định tại mô hình chảy nhất định (xoáy -5°) và lưu lượng nhất định (100 mm/giây). BFE được lấy tại thử nghiệm thứ bảy. BFE càng nhỏ, tính lưu biến của bột càng tốt hơn. Dữ liệu thể hiện rằng hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế (mẫu K) tốt hơn so với hoạt chất (mẫu N) và hai hỗn hợp còn lại (mẫu J, L) được tạo ra bằng các phương pháp thông thường. SE là đại lượng đo của năng lượng trên mỗi đơn vị trọng lượng

(mJ/g) cần để làm chuyển dời bột đã cân bằng trong đó lưỡi dao của lưu biến kế được sử dụng ở chế độ chuyển dời nâng lên. SE là đại lượng đo của độ kết dính. SE càng cao, bột càng kết dính. Dữ liệu thể hiện rằng hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế (mẫu K) ít kết dính hơn so với hoạt chất (mẫu N) và hai hỗn hợp khác (mẫu J, L) được tạo ra bằng các phương pháp thông thường. PD15 là sự giảm áp suất (mBar) dọc theo tầng bột với ứng suất bình thường là 15 kPa được sử dụng. Tốc độ khí dọc theo tầng là 2,0 mm/giây. Bột có khả năng thấm cao có sự giảm áp suất nhỏ và là đặc tính xử lý bột mong muốn. Dữ liệu thể hiện rằng hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế (mẫu K) có sự giảm áp suất nhỏ hơn so với hoạt chất (mẫu N) và hai hỗn hợp còn lại (mẫu J, L) được tạo ra bằng các phương pháp thông thường. CPS18 đo tỷ lệ phần trăm (%) mà tỷ trọng khối tăng với ứng suất bình thường là 18 kPa được sử dụng. Độ nén nhỏ hơn là chỉ số của đặc tính chảy của bột tốt hơn. Dữ liệu thể hiện rằng hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế (mẫu K) có độ nén nhỏ hơn so với hoạt chất (mẫu N) và hai hỗn hợp còn lại (mẫu J, L) được tạo ra bằng các phương pháp thông thường.

Ví dụ 23: Kích cỡ hạt khí động lực

Hai hỗn hợp chứa 1% salbutamol (albuterol) được tạo ra theo ví dụ 16, mẫu S và T. Hai hỗn hợp này sau đó được cho đi qua sàng loại 100 micron trước khi đo. Hai hỗn hợp này sau đó được thử nghiệm về kích cỡ hạt khí động lực.

Ví dụ 23(a): Đo bằng thiết bị Aerosizer

Hai mẫu được đo trên thiết bị TSI Aerosizer với Aerodisperser được thiết đặt đến lực cắt và tốc độ cấp liệu trung bình. Chế độ phá vỡ kết tụ được thiết đặt đến mức bình thường và chế độ rung chột được bật. Các thống kê về kích cỡ hạt (sự phân bố theo thể tích) cho các phép đo này được thể hiện trong bảng 23.

Bảng 23: Dữ liệu về sự phân bố kích cỡ hạt theo thể tích từ các phép đo bằng thiết bị Aerosizer.

Tên mẫu	Trung bình (μm)	D[50] (μm)	D[4,3] (μm)
Ví dụ 16 S	16,8	18,9	19,0
Ví dụ 16 T	19,7	21,9	21,9

Ví dụ 23(b): Đo bằng thiết bị Next Generation Impactor

Hai hỗn hợp chứa 1% salbutamol (ví dụ 16 S, T) cũng như hỗn hợp có bán trên thị trường (Ventolin Rotocaps (200 μg), Allen and Hanburys) đều được thử nghiệm

lập lại ba lần trên thiết bị Next Generation Impactor (NGI). Khoảng 20 mg của hai hỗn hợp chứa 1% salbutamol được nhồi vào viên nang gelatin để tạo ra liều danh định tương tự là 200 µg. Dữ liệu từ các phép đo này được thể hiện trong bảng 24. Giá trị trung bình của ba phép đo và RSD (%) được thể hiện. Một phát hiện quan trọng là đặc tính chảy của bột của hai hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế (S, T) tốt hơn so với hỗn hợp có bán trên thị trường. Trong bảng này, lượng nguyên liệu để lại trong viên nang và dụng cụ sau khi thử nghiệm (lượng dư trong viên nang + dụng cụ) là cao trong mẫu có bán trên thị trường so với hai hỗn hợp còn lại. Cách khác để biểu diễn kết quả này là phần trăm được phân phối. Đó là % của tổng liều thu hồi được mà được phân phối đến dụng cụ thử nghiệm. Đối với hai hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế, tỷ lệ phần trăm được phân phối là khoảng 97%, trong khi hỗn hợp có bán trên thị trường chỉ được phân phối 82%. Cả ba hỗn hợp đều phân phối hoạt chất vào trong khoảng kích cỡ phân đoạn hạt mịn (FPF: Fine Particle Fraction). Đây là khoảng giá trị cần cho hỗn hợp để có thể sử dụng làm chế phẩm xông hít. Thực tế là hai hỗn hợp được tạo ra bởi sáng chế có thể phân phối hoạt chất vào trong khoảng FPF và MMAD của hoạt chất là 5 micron hoặc nhỏ hơn cho thấy rằng sáng chế này hữu dụng để bào chế được phẩm xông hít.

Bảng 24: Dữ liệu từ các phép đo NGI trên hai hỗn hợp từ ví dụ 16 và hỗn hợp thương mại.

Mẫu	Ventolin		Ví dụ 16 S		Ví dụ 16 T	
	Khối lượng (µg)	RSD	Khối lượng (µg)	RSD	Khối lượng (µg)	RSD
Cổng vào	33,7	13,5	32,6	6,1	29,8	0,0
Tách sơ bộ	86,0	4,7	104,3	2,7	111,6	1,5
Giai đoạn 1	14,7	9,0	18,1	9,9	14,2	4,3
Giai đoạn 2 (6,1 µm)	18,2	12,5	11,2	7,6	10,6	35,5
Giai đoạn 3 (3,4 µm)	21,8	8,9	6,0	3,8	5,7	10,0
Giai đoạn 4 (2,2 µm)	23,3	10,3	3,8	5,3	3,9	8,3
Giai đoạn 5 (1,3 µm)	12,3	11,7	1,7	6,9	2,8	22,3
Giai đoạn 6 (0,7 µm)	3,0	24,0	1,0	6,0	1,1	23,6
Giai đoạn 7 (0,4 µm)	1,4	27,7	0,4	25,0	0,4	0,0
MOF (0,2 µm)	0,3	45,8	0,1	0,0	0,2	34,6
Lượng dư trong viên nang + dụng cụ	45,7	10,4	5,5	3,8	3,3	4,7
Tổng liều thu hồi được	260,5	1,7	184,7	2,0	183,4	2,2
Liều phân phối được (DD)	214,7	3,4	179,1	2,1	180,1	2,3
Phần trăm phân phối được	82,4	2,3	97,0	0,2	98,2	0,1

FPD ($\mu\text{g}<5\ \mu\text{m}$)	74,6	6,7	20,2	3,7	20,9	17,4
FPF ($\% <5\ \mu\text{m}$ so với DD)	34,7	5,2	11,3	1,6	11,6	15,1
MMAD (μm)	2,6	6,0	5,2	2,2	4,6	2,5

Ví dụ 23(c): Độ đồng nhất hàm lượng

Một trong số các hỗn hợp được đo S (ví dụ 16) cũng được thử nghiệm về độ đồng nhất hàm lượng trước khi thử nghiệm NGI. Mười mẫu được lấy từ hỗn hợp và mỗi mẫu được thử nghiệm. Dữ liệu từ 10 thử nghiệm này được thể hiện trong bảng 25. Dữ liệu thể hiện rằng hỗn hợp có độ đồng nhất rất tốt thậm chí với tải lượng hoạt chất nhỏ này. Cần lưu ý rằng hỗn hợp này được tạo ra ở Australia và được vận chuyển đến Mỹ để thử nghiệm và thực tế là độ đồng nhất hàm lượng giữ lại được là minh chứng mạnh mẽ cho các đặc tính rất tốt của nguyên liệu được tạo ra bởi sáng chế.

Bảng 25: Dữ liệu về độ đồng nhất hàm lượng của mẫu S (ví dụ 16).

Mẫu số	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ave	RSD (%)
% trọng lượng Salbutamol	0,92	0,91	0,90	0,90	0,91	0,91	0,90	0,90	0,90	0,90	0,91	0,54

Ví dụ 24: SEM

Đối với hai hỗn hợp trong ví dụ 16 S và R, các ảnh SEM được chụp và được thể hiện trên các Fig.21-27. Đối với mẫu S, các ảnh được thể hiện cho mẫu được lấy tại thời điểm 20 phút của quy trình nghiền và tại thời điểm kết thúc quy trình nghiền tại 30 phút. Đối với mẫu R, các ảnh được chụp cho mẫu được lấy tại thời điểm 20 phút. Các ảnh có độ phóng đại nhỏ thể hiện các hạt composit có bậc độ lớn là 5-30 micron. Các ảnh có độ phóng đại lớn thể hiện các hạt composit được tạo thành từ các hạt có bậc độ lớn là 200 nm hoặc nhỏ hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp làm tăng tốc độ chảy qua phễu của nguyên liệu hoạt tính sinh học trong quy trình sản xuất dược phẩm, trong đó phương pháp này bao gồm bước:

tạo ra nguyên liệu hoạt tính sinh học cỡ hạt nano và/hoặc cỡ hạt micro có đặc tính xử lý bột tốt hơn so với bột được tạo ra bằng các quy trình làm giảm kích cỡ thông thường,

trong đó bước này bao gồm công đoạn nghiền khô nguyên liệu hoạt tính sinh học rắn, chất hỗ trợ và chất nền nghiền có thể nghiền được, trong máy nghiền chứa các vật thể nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học được phân tán trong nguyên liệu nghiền đã nghiền ít nhất một phần;

trong đó công đoạn nghiền khô diễn ra trong điều kiện không có mặt chất lỏng,

trong đó kích cỡ hạt của chất nền nghiền có thể nghiền được được làm giảm bằng cách nghiền khô,

trong đó đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học, đặc trưng bởi điện tích tĩnh, được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 10 nC/g, nhỏ hơn 5 nC/g, nhỏ hơn 3 nC/g, nhỏ hơn 2 nC/g, nhỏ hơn 1,5 nC/g, nhỏ hơn 1,25 nC/g, nhỏ hơn 1 nC/g, nhỏ hơn 0,75 nC/g, nhỏ hơn 0,5 nC/g, nhỏ hơn 0,25 nC/g và nhỏ hơn 0,1 nC/g,

trong đó đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học, đặc trưng bởi độ đồng nhất hàm lượng và/hoặc độ đồng nhất hàm lượng sau khi phân tách, thay đổi từ hàm lượng trung bình thêm một tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn hoặc bằng tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 3,0%, 4,0% và 5,0%,

trong đó chất nền nghiền có thể nghiền được là ít nhất một trong số: lactoza monohydrat, lactoza khan hoặc manitol,

trong đó chất hỗ trợ là natri lauryl sulfat, và

trong đó kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu hoạt tính sinh học, được xác định trên cơ sở số lượng hạt, hoặc kích cỡ hạt trung vị, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc nhỏ hơn 10000 nm.

2. Phương pháp làm giảm xu hướng bám dính của nguyên liệu hoạt tính sinh học vào

bề mặt bình chứa, trong đó phương pháp này bao gồm bước:

tạo ra nguyên liệu hoạt tính sinh học cỡ hạt nano và/hoặc cỡ hạt micro có đặc tính xử lý bột tốt hơn so với bột được tạo ra bằng các quy trình làm giảm kích cỡ thông thường,

trong đó bước này bao gồm công đoạn nghiền khô nguyên liệu hoạt tính sinh học rắn, chất hỗ trợ và chất nền nghiền có thể nghiền được, trong máy nghiền chứa các vật thể nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học được phân tán trong nguyên liệu nghiền đã nghiền ít nhất một phần;

trong đó công đoạn nghiền khô diễn ra trong điều kiện không có mặt chất lỏng,

trong đó kích cỡ hạt của chất nền nghiền có thể nghiền được được làm giảm bằng cách nghiền khô,

trong đó đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học, đặc trưng bởi diện tích tĩnh, được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 10 nC/g, nhỏ hơn 5 nC/g, nhỏ hơn 3 nC/g, nhỏ hơn 2 nC/g, nhỏ hơn 1,5 nC/g, nhỏ hơn 1,25 nC/g, nhỏ hơn 1 nC/g, nhỏ hơn 0,75 nC/g, nhỏ hơn 0,5 nC/g, nhỏ hơn 0,25 nC/g và nhỏ hơn 0,1 nC/g,

trong đó đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học, đặc trưng bởi độ đồng nhất hàm lượng và/hoặc độ đồng nhất hàm lượng sau khi phân tách, thay đổi từ hàm lượng trung bình thêm một tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn hoặc bằng tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 3,0%, 4,0% và 5,0%,

trong đó bình chứa được làm bằng vật liệu được chọn từ nhóm bao gồm thép không gỉ, thủy tinh, chất dẻo, polyetylen và polypropylen,

trong đó chất nền nghiền có thể nghiền được là ít nhất một trong số: lactoza monohydrat, lactoza khan hoặc manitol,

trong đó chất hỗ trợ là natri lauryl sulfat, và

trong đó kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu hoạt tính sinh học, được xác định trên cơ sở số lượng hạt, hoặc kích cỡ hạt trung vị, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc nhỏ hơn 10000 nm.

3. Phương pháp làm tăng tốc độ đưa nguyên liệu hoạt tính sinh học vào cơ thể bệnh

nhân có nhu cầu bằng cách xông hít, đưa vào trong mũi hoặc phổi, trong đó phương pháp này bao gồm bước:

tạo ra nguyên liệu hoạt tính sinh học cỡ hạt nano và/hoặc cỡ hạt micro có đặc tính xử lý bột tốt hơn so với bột được tạo ra bằng các quy trình làm giảm kích cỡ thông thường,

trong đó bước này bao gồm công đoạn nghiền khô nguyên liệu hoạt tính sinh học rắn, chất hỗ trợ và chất nền nghiền có thể nghiền được trong máy nghiền chứa các vật thể nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học được phân tán trong nguyên liệu nghiền đã nghiền ít nhất một phần;

trong đó công đoạn nghiền khô diễn ra trong điều kiện không có mặt chất lỏng,

trong đó kích cỡ hạt của chất nền nghiền có thể nghiền được được làm giảm bằng cách nghiền khô, trong đó đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học, đặc trưng bởi điện tích tĩnh, được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 10 nC/g, nhỏ hơn 5 nC/g, nhỏ hơn 3 nC/g, nhỏ hơn 2 nC/g, nhỏ hơn 1,5 nC/g, nhỏ hơn 1,25 nC/g, nhỏ hơn 1 nC/g, nhỏ hơn 0,75 nC/g, nhỏ hơn 0,5 nC/g, nhỏ hơn 0,25 nC/g và nhỏ hơn 0,1 nC/g,

trong đó đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học, đặc trưng bởi độ đồng nhất hàm lượng và/hoặc độ đồng nhất hàm lượng sau khi phân tách, thay đổi từ hàm lượng trung bình thêm một tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn hoặc bằng tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 3,0%, 4,0% và 5,0%,

trong đó chất nền nghiền có thể nghiền được là ít nhất một trong số: lactoza monohydrat, lactoza khan hoặc manitol,

trong đó chất hỗ trợ là natri lauryl sulfat, và

trong đó kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu hoạt tính sinh học, được xác định trên cơ sở số lượng hạt, hoặc kích cỡ hạt trung vị, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc nhỏ hơn 10000 nm.

4. Phương pháp sản xuất chế phẩm được làm thích hợp cho việc đưa nguyên liệu hoạt tính sinh học vào cơ thể bệnh nhân có nhu cầu bằng cách xông hít, đưa vào trong mũi hoặc phổi, trong đó phương pháp này bao gồm bước:

tạo ra nguyên liệu hoạt tính sinh học cỡ hạt nano và/hoặc cỡ hạt micro có đặc tính xử lý bột tốt hơn so với bột được tạo ra bằng các quy trình làm giảm kích cỡ thông thường,

trong đó bước này bao gồm công đoạn nghiền khô nguyên liệu hoạt tính sinh học rắn, chất hỗ trợ và chất nền nghiền có thể nghiền được trong máy nghiền chứa các vật thể nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu hoạt tính sinh học được phân tán trong nguyên liệu nghiền đã nghiền ít nhất một phần;

trong đó công đoạn nghiền khô diễn ra trong điều kiện không có mặt chất lỏng,

trong đó kích cỡ hạt của chất nền nghiền có thể nghiền được được làm giảm bằng cách nghiền khô, trong đó đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học, đặc trưng bởi điện tích tĩnh, được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 10 nC/g, nhỏ hơn 5 nC/g, nhỏ hơn 3 nC/g, nhỏ hơn 2 nC/g, nhỏ hơn 1,5 nC/g, nhỏ hơn 1,25 nC/g, nhỏ hơn 1 nC/g, nhỏ hơn 0,75 nC/g, nhỏ hơn 0,5 nC/g, nhỏ hơn 0,25 nC/g và nhỏ hơn 0,1 nC/g,

trong đó đặc tính xử lý bột của nguyên liệu hoạt tính sinh học, đặc trưng bởi độ đồng nhất hàm lượng và/hoặc độ đồng nhất hàm lượng sau khi phân tách, thay đổi từ hàm lượng trung bình thêm một tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn hoặc bằng tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 3,0%, 4,0% và 5,0%

trong đó chất nền nghiền có thể nghiền được là ít nhất một trong số: lactoza monohydrat, lactoza khan hoặc manitol,

trong đó chất hỗ trợ là natri lauryl sulfat, và

trong đó kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu hoạt tính sinh học, được xác định trên cơ sở số lượng hạt, hoặc kích cỡ hạt trung vị, được xác định trên cơ sở thể tích hạt, bằng hoặc nhỏ hơn 10000 nm.

Fig. 1A

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính				Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt #1			Chất hoạt động bề mặt #2			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt					Năng suất (%)	Phương án	
	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	% thể tích	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng		D(0,5) μm	% < 0,20 μm	% < 0,30 μm	% < 0,5 μm	% < 1,0 μm			% > 2,0 μm
A	IND	1,20	12		LAC	8,80	88							30	0,223	45	61	71	77	89		
B	IND	1,20	12		LAC	8,70	87	SPS	0,1	1				30	0,215	47	64	84	83	93		
C	IND	1,20	12		LAC	8,70	87	SDS	0,1	1				30	0,189	53	73	88	95	99		
D	IND	1,20	12		LAC	8,70	87	SOS	0,1	1				30	0,203	49	69	84	92	97		
E	IND	1,20	12		LAC	8,70	87	B700	0,1	1				30	0,167	60	80	93	97	99		
F	IND	1,20	12		LAC	8,70	87	B76	0,1	1				30	0,192	52	72	89	96	99		
G	IND	1,20	12		LAC	8,70	87	SDC	0,1	1				30	0,191	52	67	77	83	93		
H	IND	1,20	12		LAC	8,70	87	SNS	0,1	1				30	0,225	44	63	79	88	96		
I	IND	1,20	12		LAC	8,70	87	LEC	0,1	1				30	0,230	44	61	75	85	95		
J	IND	0,5	10		LAC	4,50	90							20	0,237	44	57	65	73	85		
K	IND	0,5	10		LAC	4,45	89	P40S	0,05	1				20	0,169	58	72	80	89	97		
L	IND	0,5	10		LAC	4,45	89	DS	0,05	1				20	0,249	42	56	68	84	98		
M	IND	0,5	10		LAC	4,45	89	AS	0,05	1				20	0,190	52	67	76	84	92		
N	IND	1,0	20		LAC	3,95	79	SDS	0,05	1				30	0,435	24	38	53	67	83		
O	IND	1,0	20					SDS	4,00	80				30	2,612	0	0	0	6	34		
P	IND	4,95	99					SDS	0,05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1,0	20		LAC	4,00	80							30	5,128	0	0	0	0	8		
R	DIC	1,0	20		LAC	3,95	79	SDS	0,05	1				30	0,153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1,0	20					SDS	4,00	80				30	3,173	0	0	0	3	24		

Fig. 1B

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt #1			Chất hoạt động bề mặt #2			Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	D(0,5) μm	% < 0,20 μm	% < 0,30 μm	% < 0,5 μm	% < 1,0 μm	% < 2,0 μm		
T	DIC	4,95	99				SDS	0,05	1				30	117	0	0	1	4		
U	DIC	1,00	20	LAC	4,00	80							30	0,178	56	74	86	92	97	
V	DIC	2,00	20	MAN	8,00	80							30	0,2	50	69	84	91	97	
W	DIC	2,00	20	MAN	7,90	79	SDS	0,1	1				30	0,201	50	69	83	91	97	
X	DIC	2,00	20	MAN	7,90	79	SOS	0,1	1				30	0,195	51	71	85	92	97	
Y	NAA	1,75	35	LAC	3,2	65							20	2,9	18	23	25	26	38	
Z	NAA	1,75	35	LAC	3,25	64	P40S	0,05	1				20	0,373	33	45	56	70	87	
AA	NAA	1,75	35	LAC	3,25	64	SDS	0,05	1				20	0,293	38	50	60	65	75	
AB	NAA	4,0	40	LAC	5,9	59	P40S	0,1	1				120	0,285	37	52	66	75	82	
AC	NAA	4,0	40	LAC	6,0	60							120	6,1	0	0	0	8		
AD	NAA	1,40	35	MAN	2,60	65							20	0,171	58	73	82	86	88	
AE	NAA	1,40	35	MAN	2,52	63	SDS	0,08	2				20	0,131	76	90	95	96	98	
AF	NAA	1,2	30	MAN	2,8	70							20	0,208	48	64	75	79	84	
AG	NAA	1,2	30	MAN	2,76	69,0	SDS	0	1,0				20	0,173	58	75	86	91	96	
AH	NAA	1,2	30,0	LAC	2,8	70,0							20	0,396	33	44	53	58	70	
AI	NAA	1,2	30,0	TCD	2,8	70,0							20	3,1	18	24	27	27	37	
AJ	NAA	1,2	30,0	CAC	2,8	70,0							20	28	3	4	5	6	10	
AK	NAA	1	25,0	LAA	3	75,0							20	1,07	31	41	46	49	67	
AL	NAA	1	25,0	XYL	3	75,0							20	0,18	57	75	87	92	95	

Fig. 1C

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt #1			Chất hoạt động bề mặt #2			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng		D(0,5) μ m	% < 0,20 μ m	% < 0,30 μ m	% < 0,5 μ m	% < 1,0 μ m	% > 2,0 μ m		
AM	NAA 1	25,0		MAA 3	75,0								20	0,153	66	85	96	98	99		
AN	NAA 1	25,0		TCD 3	75,0								20	0,331	35	48	57	62	72		
AO	HAL 1	10,0		LAC 9	90,0								40	2,123	0	0	0	0	5		
AP	HAL 1	10,0		LAC 8,9	89,0	LEC 0,1	1,0						40	0,135	74	90	97	98	99		
AQ	MET 1	10,0		LAC 9	90,0								40	4,727	0	0	0	0	4		
AR	MET 1	10,0		LAC 8,9	89,0	SDS 0,1	1,0						40	0,129	80	93	96	97	98		
AS	TRI 1	10,0		LAC 9	90,0								40	2,622	0	0	0	0	25		
AT	TRI 1	10,0		LAC 8,9	89,0	B700 0,1	1,0						40	0,128	82	96	98	98	99		
AU	SUL 1	10,0		LAC 9	90,0								40	0,388	27	42	56	69	86		
AV	SUL 1	10,0		LAC 8,9	89,0	SDS 0,1	1,0						40	0,455	6	26	55	78	96		
AW	MAN 1	10,0		LAC 9	90,0								40	0,198	50	71	88	97	97		
AX	MAN 1	10,0		LAC 8,9	89,0	B700 0,1	1,0						40	0,17	60	82	96	100	100		
AY	MAN 1	10,0		LAC 8,9	89,0	SDS 0,1	1,0						40	0,171	60	82	97	100	100		
AZ	MAN 1	10,0		LAC 8,9	89,0	LEC 0,1	1,0						40	0,181	56	78	95	100	100		
BA	MAN 2	20,0		LAC 7,9	79,0	SDS 0,1	1,0						40	0,212	47	68	86	96	98		
BB	MAN 3	30,0		LAC 6,9	69,0	SDS 0,1	1,0						40	0,258	36	58	81	94	97		
BC	MTX 1,5	30,0		LAC 3,5	69,0	P407 0,1	1,0						60	0,16	63	77	84	89	93		2
BD	MTX 1,5	30,0		LAC 3,5	70,0								60	0,28	40	52	59	59	71		2
BE	MTX 2,5	50,0		LAC 2,35	47,0	SDS 0,8	2,0	P407 0,1	2				60	0,148	67	83	92	98	99		2

Fig. 1D

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính		Chất hoạt động bề mặt #1			Chất hoạt động bề mặt #2			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt					Năng suất (%)	Phương án		
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	D(0,5) μm	% <0,20 μm		% >0,30 μm	% > 0,5 μm	% > 1,0 μm	% > 2,0 μm					
BF	NAA 1	25	30	MAN	3	75					20	0,181	55	74	87	94	97				
BG	NAA 1	25	30	XYL	3	75					20	0,177	56	74	85	91	95				
BH	NAS 1,25	25	30	TA	3,75	75					20	0,311	37	49	59	64	75				
BI	NAS 1,25	25	30	TA	3,75	74	P40S	0,1	1		30	0,303	36	50	62	77	89				
BJ	DIC 3	30	31	LAC	6,9	69	SDS	0,1	1		90	0,202	49	69	83	88	92				
BK	2,4D 1	20		LAC	4	80					30	1,205	17	23	29	43	72	93	1		
BL	2,4D 1	20		LAC	3,95	79	SDA	0,05	1		30	0,473	20	33	52	75	82	91	1		
BM	2,4D 1	20		LAC	3,95	79	T3785	0,05	1		30	0,414	24	38	57	78	94	93	1		
BN	2,4D 1	20		LAC	3,95	79	D920	0,05	1		30	0,402	26	40	57	78	91	93	1		
BO	2,4D 1	20		LAC	3,95	79	SDS	0,05	1		30	0,276	36	54	74	92	96		1		
BP	2,4D 1	20		LAC	3,95	79	B700	0,05	1		30	0,269	38	54	69	86	95	92	1		
BQ	2,4D 1	20		LAC	3,95	79	K1251	0,05	1		30	0,252	41	56	71	89	96	91	1		
BR	2,4D 1	20		LAC	3,95	79	T305	0,05	1		30	0,231	44	59	73	87	96	94	1		
BS	GLY 1	20		LAC	3,95	79	T2700	0,05	1		30	0,976	25	35	43	50	64	59	4		
BT	GLY 1	20		LAC	3,95	79	B700	0,05	1		30	1,449	21	27	33	42	57	84	4		
BU	GLY 1	20		LAC	3,9	78	B700	0,05	1	T2700	0,05	1	30	0,311	37	49	58	66	79	81	4
BV	GLY 1	20		LAC	3,9	78	B700	0,05	1	K1251	0,05	1	30	1,085	26	34	41	49	66	82	4
BW	GLY 1	20		LAC	3,9	78	B700	0,05	1	P188	0,05	1	30	1,48	8	11	16	33	62	86	4
BX	GLY 1	20		LAC	3,9	78	B700	0,05	1	T2700	0,05	1	60	0,176	57	74	86	94	96	79	4

Fig. 1E

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính		Chất hoạt động bề mặt #1			Chất hoạt động bề mặt #2			Thời gian (phút)	D(0,5) μm	Kích cỡ hạt					Năng suất (%)	Phương án	
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	% < 0,20 μm	% > 0,30 μm			% > 1,0 μm	% > 2,0 μm						
BY	GLY 1	20		LAC	3,9	78	B700	0,051	K1251	0,051	60	0,658	0	0	21	93	100	81	4		
BZ	GLY 1	20		LAC	3,9	78	B700	0,051	T2700	0,051	60	0,159	63	78	88	94	95	79	4		
CA	GLY 1	20		LAC	3,9	78	B700	0,051	K1251	0,051	60	0,297	34	50	70	95	100	81	4		
CB	MEL 0,5	10		LAC	4,4	88	CEL	0,1	2		25	1,128	31	39	42	48	68	68	1		
CC	MEL 0,5	10		LAC	4,3	87	P188	0,2	3	BC	0	0	25	38	53	59	62	81	73	1	
CD	MEL 0,5	10		LAC	4,3	87	P188	0,2	3	CEL	0	1	25	0,278	40	52	58	62	74	1	
CE	MEL 0,5	10		LAC	4,3	87	P188	0,2	3	DS	0	1	25	0,12	82	96	100	100	88	1	
CF	MEL 0,5	10		LAC	4,4	89	P188	0,1	1	K25	0	1	25	0,249	42	55	59	61	74	69	1
CG	MEL 0,25	5		MAN	4,6	92	P188	0,2	3	LEC	0,02	0,5	25	0,123	81	96	100	100	58	1	
CH	MEL 0,5	10		LAC	4,3	87	P188	0,2	3	LEC	0,02	0,5	25	0,144	71	88	94	94	97	68	1
CI	MEL 0,5	10		LAC	4,3	87	P188	0,2	3	SDC	0,02	0,5	25	0,184	54	70	79	81	87	63	1
CJ	MEL 0,5	10		LAC	4,3	87	P188	0,2	3	T80	0	1	25	0,224	45	61	70	75	87	68	1
CK	MEL 0,25	5		LAC	4,7	94	P188	0,1	1			25	0,158	63	81	90	90	93	48	1	
CL	MEL 0,5	10		LAC	4,4	87	P188	0,2	3			25	0,169	59	76	85	87	93	58	1	
CM	MEL 0,25	5		LAC	4,6	92	P188	0,2	3			25	0,221	46	60	68	69	75	68	1	
CN	MEL 0,5	10		LAC	4,3	85	P188	0,3	5			25	0,309	39	49	55	56	66	74	1	
CO	MEL 0,5	9,5		MAN	4,6	88	P188	0,2	3			25	0,251	43	55	61	62	68	55	1	
CP	MEL 0,5	10		MAN	4,5	89	P3000	0,1	1			25	1,343	29	36	39	43	63	61	1	
CQ	MEL 0,5	10		MAN	4,5	89	SDC	0,1	1			25	1,699	25	31	32	37	56	77	1	

Fig. 1F

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính				Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt #1			Chất hoạt động bề mặt #2			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	% thể tích	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng		D(0,5) μ m	% < 0,20 μ m	% < 0,30 μ m	% > 0,5 μ m	% > 1,0 μ m	% > 2,0 μ m		
CR	MEL	0,5	10		LAC	4,4	88	T80	0,1	2				25	1,279	28	35	38	44	65	68	1
CS	MAN	2,5	50	45	LAC	2,35	47	SDS	0,15	3				15	0,318	31	48	65	80	84		5
CT	MAN	2,5	50	45	LAC	2,45	49	P188	0,05	1				15	0,33	30	46	64	77	82		5
CU	MAN	2,5	50	45	LAC	2,45	49	P40S	0,05	1				15	0,333	30	46	63	75	80		5
CV	MAN	2,5	50	45	LAC	2,45	49	B700	0,05	1				15	0,337	29	46	63	76	81		5
CW	MAN	2,5	50	45	LAC	2,45	49	P407	0,05	1				15	0,342	28	45	63	76	82		5
CX	MAN	2,5	50	45	LAC	2,45	49	T1221	0,05	1				15	0,411	24	40	56	69	75		5
CY	MAN	2,5	50	45	LAC	2,45	49	DS	0,05	1				15	0,462	22	37	52	65	71		5
CZ	MAN	2,5	50	45	LAC	2,45	49	SDS	0,05	1				15	1,369	1	6	20	43	56		5
DA	MAN	2,5	50	45	LAC	2,45	49	SDA	0,05	1				15	1,766	0	2	14	38	52		5
DB	MAN	2,5	50	45	LAC	2,45	49	CEL	0,05	1				15	1,86	0	2	14	37	51		5
DC	MAN	2,5	50	45	LAC	2,5	50							15	2,578	0	1	11	31	45		5
DD	CEL	0,5	10		LAC	4,3	86	SDS	0,1	2	P40S	0,1	2	15	0,134	76	88	91	91	93	88	1
DE	CEL	0,5	10		LAC	4,3	86	SDS	0,1	2	P407	0,1	2	15	0,14	75	83	83	83	86	90	1
DF	CEL	0,5	10		LAC	4,3	86	SDS	0,1	1	LEC	0,15	3	15	0,181	55	70	79	83	89	90	1
DG	CEL	0,5	10		LAC	4,3	86	SDS	0,1	1	B700	0,15	3	15	1,903	28	37	44	46	51	90	1
DH	CEL	0,5	10		LAC	4,5	90							15	5,296	8	11	13	13	16	85	1
DI	CEL	0,5	10		LAC	4,3	86	SDS	0,1	1	P3000	0,15	3	15	0,397	33	45	53	59	71	88	1
DJ	CEL	0,5	10		LAC	4,4	88	SDS	0,1	1	P8000	0,05	1	15	0,234	44	58	69	77	87	87	1

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính				Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt #1			Chất hoạt động bề mặt #2			Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	% thể tích	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	D(0,5) μm	% > 0,20 μm	% > 0,30 μm	% > 0,5 μm	% > 1,0 μm	% > 2,0 μm		
DK	CEL	0,5	10		LAC	4,3	86	DS	0,1	2	P40S	0,1	2	0,319	35	48	61	69	74	88	1
DL	CEL	0,5	10		SOR	4,5	90							16,031	0	0	0	0	0,8	46	1
DM	CEL	0,5	10		SOR	4,45	89	SDS	0,1	1				0,173	57	72	79	80	86	52	1
DN	CYA	0,5	10		LAC	4,45	89	SDS	0,1	1				0,159	65	84	95	100	100	79	5
DO	CYA	0,5	10		MAN	4,45	89	SDS	0,1	1				0,194	52	68	79	84	84	87	5
DP	PRO	0,5	10		LAC	4,45	89	SDS	0,1	1				0,229	43	63	83	97	98	87	5
DQ	PRO	0,5	10		MAN	4,45	89	SDS	0,1	1				0,553	15	27	45	77	94	89	5
DR	PRO	0,5	10		LAC	4,45	89	C40	0,1	1				0,546	10	23	45	76	89	72	5
DS	SAL	0,51	10		LAC	4,5	89,5	LEC	0,05	1				0,128	84	98	100	100	100		
DT	SAL	0,51	10		LAC	4,5	89,5	LEC	0,05	1				0,42	31	42	53	57	57		
DU	CIP	0,76	15		MAL	4,1	83	T80	0,05	1	DS			0,22	40	74	85	85	92	96	6
DV	CIP	0,76	15		LAC	4,2	85							25,909	1	2	3,1	4,8	7	89	6
DW	CIP	0,76	15		MAL	4,3	85							0,238	43	56	58	58	61	93	6
DX	CIP	0,75	15		LAA	4,3	85							0,205	49	62	65	65	71	97	6
DY	CIP	0,75	15		LAA	4,2	84	T80	0,06	1				0,14	75	91	94	94	96	96	6
DZ	CIP	0,75	15		LAA	4,2	84	SOL	0,05	1				0,237	35	66	78	78	84	97	6
EA	CIP	0,75	15		LAA	4,2	84	CEL	0,06	1				0,23	37	69	81	81	87	87	6
EB	CIP	0,75	15		LAA	4,2	84	DS	0,05	1				0,216	42	74	83	83	91	96	6
EC	CIP	0,75	15		LAA	4,2	84	P8000	0,05	1				0,243	33	64	75	75	82	97	6

Fig.1G

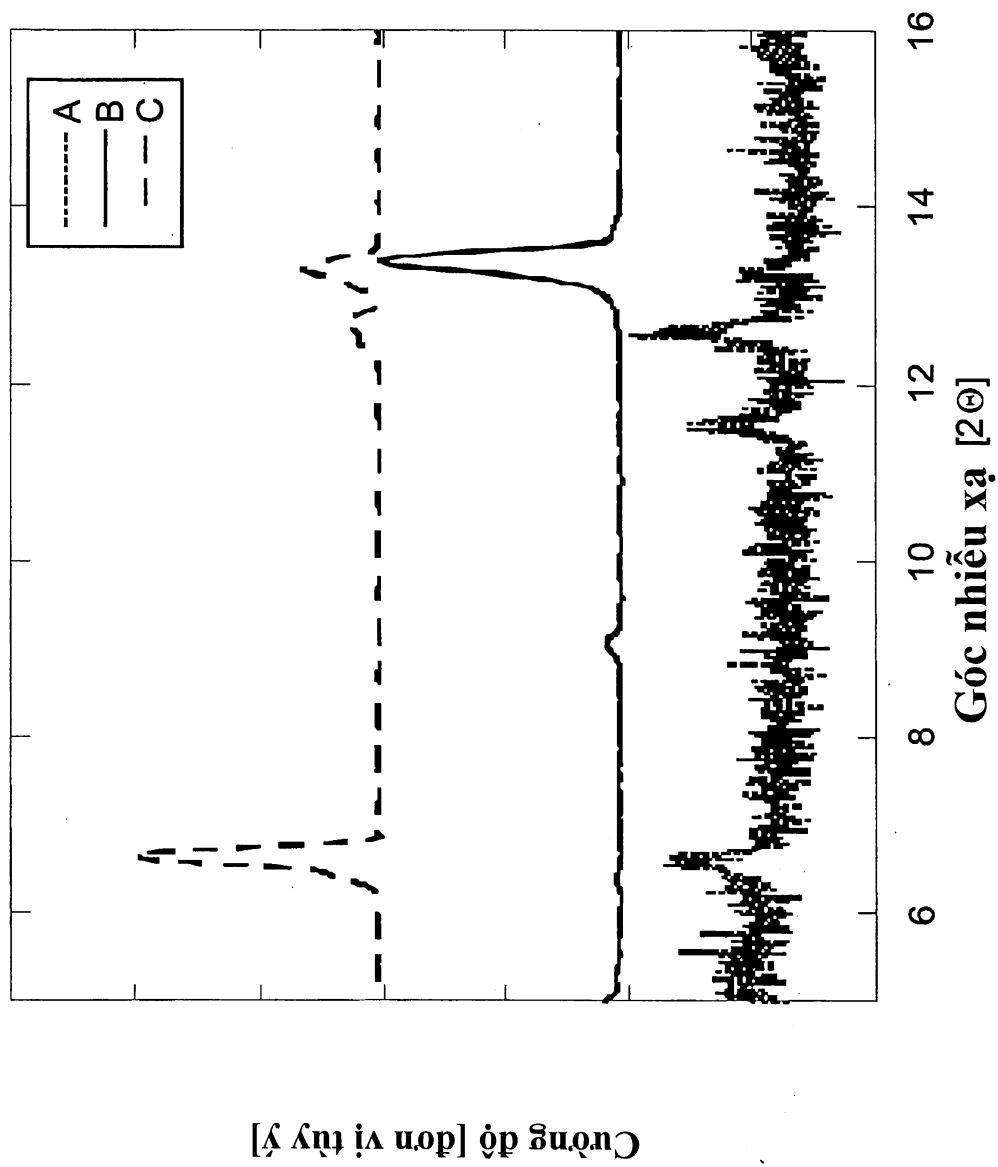


Fig. 1H

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính				Chất nền thứ nhất			Chất hoạt động bề mặt #1			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	% thể tích	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng		D(0,5) μm	% < 0,20 μm	% < 0,30 μm	% < 0,5 μm	% < 1,0 μm	% < 2,0 μm		
A	IND	1,20	12		LAC	8,80	88				30	0,753	25	34	44	55	70		
B	IND	1,20	12		LAC	8,70	87		SDS	0,1	30	0,677	14	26	41	65	91		
C	IND	1,20	12		LAC	8,70	87		B700	0,1	30	0,621	13	25	43	68	91		
D	MEL	1,2	20,0		MAN	4,62	77		SDS	0,18	3,0	0,277	37	53	66	74	86	83	
E	MEL	1,2	20,0		MAN	4,8	80				15	2,493	10	12	12	15	39	33	
F	DIC	3	30	30	MAN	6,7	67		SDS	0,3	3	0,157	63	79	86	88	93		

Fig. 2A

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính				Chất nền thứ nhất			Chất nền thứ hai			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng		D(0,5) μm	% < 0,20 μm	% < 0,30 μm	% < 0,5 μm	% < 1,0 μm	% < 2,0 μm		
A	NAA	1,2	30,0		LAC	2	50,0		TCD	0,8	20,0	0,188	48	64	75	81	92		
B	NAA	1,2	30,0		LAC	2	50,0		CAC	0,8	20,0	0,213	47	63	76	84	91		
C	NAA	1	25,0		LAA	2,2	55,0		XYL	0,8	20,0	0,2	50	65	75	79	89		
D	NAA	1	25,0		LAA	2,2	55,0		MAA	0,8	20,0	0,223	46	60	70	76	87		
E	NAA	1	25,0		LAA	2,2	55,0		TCD	0,8	20,0	0,215	47	62	70	73	83		

Fig. 3A

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt #1			Chất nền thứ hai			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng		D(0,5) μm	% < 0,20 μm	% < 0,30 μm	% < 0,5 μm	% < 1,0 μm	% < 2,0 μm		
A	MEL	20	20,0	LAC	77	77,0	SDS	3	3,0				15	0,24	39	64	87	97	100	90	
B	MEL	20	20,0	LAC	80	80,0							15	0,166	59	74	82	87	90	0,7	
C	IND	13	13,0	LAC	87	87,0							30	3,255	0	0	0	4	27	1	
D	IND	13	13,0	LAC	65,5	65,5				TA	22	21,5	30	0,272	34	55	76	87	93	0	
E	IND	13	13,0	LAC	86	86,0	SDS	1	1,0				30	0,836	22	31	39	56	83	76	
F	IND	13	13,0	LAC	64,5	64,5	SDS	1	1,0	TA	22	21,5	30	0,629	15	28	43	67	91	85	
G	MEL	25	25	LAC	72	72	SDS	3	3				15	0,283	33	53	73	84	92		

Fig. 4A

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt #1			Chất hoạt động bề mặt #2			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng		D(0,5) μm	% < 0,20 μm	% < 0,30 μm	% < 0,5 μm	% < 1,0 μm	% < 2,0 μm		
A	NAA	17,5	35,0	MAN	32	64,0	SDS	0,5	1,0				80	0,249	42	56	64	67	74		
B	NAA	17,5	35,0	MAN	31,5	63,0	SDS	0,5	1,0	P40S	0,5	1	80	0,261	39	55	67	77	88		
C	NAA	17,5	35,0	MAN	31,5	63,0	SDS	0,5	1,0	P3000	0,5	1	80	0,188	53	70	81	88	95		
D	IND	6	12,0	LAC	43,5	87,0	SDS	0,5	1,0				40	0,231	43	61	78	91	97		
E	IND	6	12,0	LAC	43	86,0	SDS	0,5	1,0	P407	0,5	1	40	0,152	66	85	95	97	98		
F	IND	6	12,0	LAC	43	86,0	SDS	0,5	1,0	P40S	0,5	1	40	0,155	65	85	96	98	98		

Fig. 5A

11/34.
Fig. 6A

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính				Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt #1			Chất hoạt động bề mặt #2			Chất nền thứ 2			Kích cỡ hạt							Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	% thể tích	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	D(0,5) μm	% > 0,20 μm	% > 0,30 μm	% > 0,5 μm	% > 1,0 μm	% > 2,0 μm	nm trung bình theo số lượng		
A	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1							0,345	35	47	56	61	73		98	O
B	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1							0,73	31	41	48	51	58			C
C	NAA	60	30,0		MAN	138	69,0	SDS	2	1,0							0,181	55	73	86	92	96		92	C
D	NAA	60	30,3		MAN	138	69,7										0,319	35	48	59	64	75		23	C
E	DIC	52,5	15,0		LAC	294	84,0	SDS	3,5	1,0							0,16	64	84	97	99	99		64	E
F	DIC	52,5	13,0		LAC	224	66,0	SDS	3,5	1,0					TA	70	0,16	63	83	95	98	99		87	E
G	NAA	60	30	35	LAC	138	69	SDS	2	1							0,232	44	59	70	78	90		79	E
H	2,4D	40	20		LAC	160	80										0,212	47	69	90	100	100		95	
I	2,4D	40	20		LAC	158	79	SDA	2	1							0,189	53	72	87	95	97		97	
J	2,4D	40	20		LAC	158	79	K1251	2	1							0,2	50	71	89	97	97		97	
K	2,4D	40	20		LAC	158	79	D920	2	1							0,204	49	69	86	94	97		94	
L	2,4D	60	20		LAC	234	78	SDA	3	1	PVP	3	1				0,281	30	54	82	96	96		93	
M	2,4D	60	20		LAC	234	78	D920	4	1	PVP	3	1				0,183	55	75	91	98	98		90	
N	2,4D	60	20		LAC	234	78	K1251	3	1	PVP	3	1				0,208	48	68	88	99	100		92	
O	GLY	40	20		LAC	158	79	B700	2	1							0,297	38	50	61	74	87		18	
P	GLY	40	20		LAC	156	78	B700	2	1	T2700	2	1				0,188	53	71	85	93	96		79	D
Q	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				4,798	0	0	0	0,2	9,9			D
R	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				0,204	49	66	79	89	94			D

Fig. 6B

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt 1			Chất hoạt động bề mặt 2					Kích cỡ hạt							Phương án		
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	D(0,5) μm	% <0,20 μm	% >0,30 μm	% > 0,5 μm	% > 1,0 μm	% > 2,0 μm		mm trung bình theo số lượng	Năng suất (%)
S	GLY	60	20	LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				70	0,17	58	75	88	95	97	94,7	D
T	MEL	35	10	LAC	311,5	89	LEC	3,5	1							40	0,127	80	94	98	98	99	81	
U	MEL	35	10	MAN	311,5	89	LEC	3,5	1							20	0,199	50	67	76	82	91	59	1
V	MEL	35	10	LAC	309,8	89	P188	3,5	1	DS	1,77	1				20	0,13	77	94	100	100	100	90	1
W	MEL	17,5	5	MAN	323,8	93	P188	7	2	LEC	1,75	0,5				25	0,124	80	96	100	100	100	67	1
X	MEL	17,5	5	LAC	320,3	92	P188	10,5	3	LEC	1,75	0,5				40	0,129	78	94	99	99	99	94	1
Y	MEL	17,5	5	MAN	320,3	92	P188	10,5	3	LEC	1,75	0,5				25	0,14	72	88	93	94	98	97	1
Z	MEL	35	10	LAC	302,8	87	P188	10,5	3	LEC	1,75	0,5				30	0,168	59	75	83	87	94	52	1
AA	MEL	35	10	LAC	311,5	89	P188	3,5	1							40	0,118	87	99	100	100	100	87	1
AB	MEL	35	10	MAN	311,5	89	P188	3,5	1							30	0,164	60	77	87	93	97	32	1
AC	MEL	35	10	LAC	315,0	90										20	0,143	71	89	95	96	98	79	1
AD	MEL	35	10	MAN	315,0	90										25	0,26	39	55	66	73	85	56	1
AE	CRM	60	20	LAC	138	69	LEC	1	2							60	0,152	64	78	84	87	89	79	7
AF	CIL	30	10	LAC	267	89	SDS	3	1							20	0,162	64	86	99	100	100	84	5,D
AG	PRO	30	10	LAC	267	89	SDS	3	1							30	0,62	12	24	42	67	89	74	5,D
AH	PRO	30	10	LAC	270	90										30	0,91	9	18	33	52	61	66	5,D
AI	CIP	30,0	15	LAA	168,0	84	T80	2,00	1							20	0,139	76	91	94	94	95	88	94 E
AJ	CIP	30,1	15	LAA	170,0	85										20	0,171	60	75	79	79	82	36,7	E
AK	CIP	30,0	15	LAA	168,0	84	CEL	2,00	1							20	0,277	41	51	54	54	56	72	E

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính				Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt 1			Chất hoạt động bề mặt 2			Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án		
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	% thể tích	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	D(0,5) μm	% <0,20 μm	% >0,30 μm	% > 0,5 μm	% > 1,0 μm	% > 2,0 μm			nm trung bình theo số lượng	
AL	GLY	60,0	20		LAC	240,0	80							70	50,4	0	0	0	0,9	4,4	1282	26	3,P
AM	CEL	20,0	10		LAC	176,1	88		SDS	2,00	1			10	0,205	49	66	79	86	92	81	86	1,D
AN	CEL	20,0	10		LAC	180,1	90							10	4,775	0	0	0	0	6,4	2560	57	1,D
AO	CEL	20,0	10		LAC	176,0	88		SDS	2,00	1			10	0,353	34	46	56	64	77	80	86	1,D
AP	MAN	150,1	50	45	LAC	147,1	49	T3785	3,00	3				5	0,22	46	60	72	84	87	89	90	8,D
AQ	MAN	150,1	50	45	LAC	150,0	50							5	0,292	35	51	67	81	85	109	56	8,D
AR	MAN	150,0	50	45	LAC	147,0	49	DS	3,02	3				5	0,274	38	53	67	80	84		76	8,D
AS	NAA	105,1	35	39	MAN	195,0	65							80	0,189	53	70	82	87	91	80	81	
AT	NAA	105,0	35		MAN	180,1	60	MCC	15,00	5				80	0,261	40	54	65	69	75	81	66	D
AU	NAA	105,0	35		MAN	180,0	60	PML	15,10	5				80	0,243	42	58	69	76	85	83	51	D

Fig.6C

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính				Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt 1			Chất hoạt động bề mặt 2			Chất nền thứ 2			Chất gây rối			Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	% thể tích	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	D(0,5) μ m	% < 0,20 μ m	% > 0,30 μ m	% > 0,5 μ m	% > 1,0 μ m	% > 2,0 μ m		
A	MTX	1,5	30,0		LAC	3,5	69,0	P407	0,1	1,0										0,16	63	77	84	89	93		2
B	MTX	1,5	30,0		LAC	3,5	70,0													0,28	40	52	59	59	71		2
C	MTX	17,2	43,0		LAC	22	56,0	SDS	0,4	1,0										0,142	70	83	88	91	94		2
D	MTX	20	50,0		LAC	10,4	26,0	SDS	0,8	2,0	P407	0,8	2	SB	8	20,0				0,137	73	89	95	100	100		9
E	MTX	2,5	50,0		LAC	2,35	47,0	SDS	0,8	2,0	P407	0,1	2							0,148	67	83	92	98	99		2
F	MTX	17,2	43,0		MAN	22,4	56,0	SDS	0,4	1,0										0,254	42	55	64	67	72		2
G	MTX	1	20		LAC	4	80													13,45	0	0	0	0	0		2
H	MTX	1	20		LAC	3,9	78	SDS	0,05	1	P407	0,05	1							0,13	76	91	96	98	98		2
I	MTX	1,25	25		LAC	2,85	68	SDS	0,05	1	P407	0,05	1	PVP	0,05	1	PRI	0,25	5	0,201	50	67	80	84	84	85	2
J	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1,5	P407	3	1,5							3,943	20	27	30	31	38		2
K	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1,5	P407	3	1,5							0,223	46	61	72	77	83		2
L	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1,5	P407	3	1,5							0,153	64	79	86	93	96		2
M	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1,5	P407	3	1,5							0,142	67	85	92	95	96		2
N	7M	151	94								PVP	1,61	1				PRI	8,04	5							97	2
O	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1,5	P407	3	1,5							0,8	32	42	48	51	63	70	2,E

Fig. 7A

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính				Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt 1			Chất hoạt động bề mặt 2			Chất nền thứ 2			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt					Năng suất (%)	Phương án	
	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	% thể tích	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	D(0,5) μm	% <0,20 μm	% >0,30 μm		% > 0,5 μm	% > 1,0 μm	% > 2,0 μm					
A	MEL	48	10		LAC	417,6	87	SDS	14,4	3					3	0,15	66	83	90	91	94	97	1		
B	MEL	24	5		LAC	439,2	91,5	P188	14,4	3	LEC	2,4	0,5		8	0,159	63	81	91	94	98	97	1		
C	MEL	24	5		MAN	439,2	91,5	P188	14,4	3	LEC	2,4	0,5		8	0,144	70	88	94	95	98	92	1		
D	IND	62,4	13		LAC	312	65	SDS	4,8	1				TA	100,8	21	4	0,197	51	68	81	88	94	91	
E	IND	62,4	13		LAC	312	66							TA	100,8	21	4	0,19	53	71	85	92	97	74	
F	IND	62,4	13		LAC	312	65	SDS	4,8	1				TA	100,8	21	4	0,194	52	71	86	93	97	84	
G	IND	48	10		SUC	427,2	89	SDS	4,8	1					5	0,213	47	64	76	84	92	93			
H	IND	48	10		SUC	427,2	89	SDS	4,8	1					6	0,192	52	72	87	93	96	94			
I	MTX	144	30	33	LAC	321,6	67	SDS	7,2	1,5	P407	7,2	1,5		4	0,243	44	58	68	74	84	93	2		
J	ANT	50	10		LAC	445	89	SDS	5	1					4	0,288	32	51	73	86	91	90	5		
K	DIC	72	15		LAC	403,2	84	SDS	4,8	1					3	0,186	54	74	89	95	98	94			
L	NAA	168	35	39	MAN	302,4	63	SDS	4,8	1	PVP	4,8	1		6	0,226	44	63	80	88	93	94			
M	NAA	168	35	39	MAN	297,6	62	SDS	4,8	1	PVP	4,8	1	P3000	4,8	1	7	0,287	31	52	73	85	93	98	
N	COP	48	10		LFG	427,2	89	SDS	4,8	1					7	4,319	0	0	0	3	16	93	10		
O	COP	96	20		LFG	374,4	78	LEC	9,6	2					18	2,375	0	0	0	9	39	80	10		
P	CON	144	30		LFG	326,4	68	LEC	9,6	2					1,5	4,027	0	0	0	7	23	83	10		

Fig. 8A

Fig.9A

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt 1			Chất hoạt động bề mặt 2			Chất nền thứ 2			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án	
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng		D(0,5) μm	% <0,20 μm	% <0,30 μm	% < 0,5 μm	% < 1,0 μm	% > 2,0 μm			mm trung bình theo số lượng
A	MEL	40	5	MAN	732	91,5	P188	24	3	LEC	4	0,5				40	0,116	84	97	100	100	100		96	1,I
B	MEL	40	5	MAN	732	91,5	P188	24	3	LEC	4	0,5				45	0,122	82	97	100	100	100		95	1,I
C	MEL	40	5	MAN	732	91,5	P188	24	3	LEC	4	0,5				40	0,124	80	96	100	100	100		97	1,I
D	MEL	52,5	5	LAC	960,8	91,5	P188	31,5	3	LEC	5,25	0,5				50	0,156	64	81	89	90	93		88	1,H
E	MEL	40,0	5	MAN	732,0	91,5	P188	24	3	LEC	4	0,5				40	0,142	71	88	93	93	95		96	1,I
F	SAL	100,0	10	LAC	890,0	89	LEC	10,00								15	0,137	72	85	89	90	92	75	92	L
G	SAL	100,0	10	LAC	900,0	90										15	4,954	0	0	2	11	24		95	L
H	IND	130,0	13	LAC	870,0	87										36	0,18	56	74	89	96	98	80	65	
I	IND	130,1	13	LAC	860,1	86	SDS	10,00	1							36	0,192	52	73	90	95	97	83	85	
J	IND	130,1	13	LAA	870,0	87										36	0,186	54	72	86	93	97	80	51	
K	DIC	150,1	15	LAA	850,3	85										36	0,242	41	60	79	92	99	87	27	
L	MEL	105,0	10	LAC	913,5	87	SDS	31,50	3							20	0,137	74	90	95	95	96	79	94	G
M	MEL	105,1	10	LAC	945	90,0										20								1,G	
N	IND	130,0	13	LAA	860	86	SDS	10	1							36	0,161	62	79	90	93	95		80	11,N
O	IND	130,0	13	LAA	645	64,5	SDS	10	1				TA	215	21,5	36	0,160	62	79	90	94	96		87	11,N
P	DIC	150	15	LAA	840	84	SDS	10	1							36	0,152	66	84	95	98	99		80	11,N
Q	MEL	75	7,1	LAC	943,5	90,0	SDS	31,5	3							30	0,129	78	94		100			89	1,M
R	MEL	71,6	6,8	LAC	946,9	90,2	SDS	31,5	3							30	0,312	72	89	94	94	96		92	1,F
S	IND	120	12	LAC	435	43,5	SDS	10	1				TA	435	43,5	44	0,168	60	79	92	98	100		80	11,K

Fig.9B

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt 1			Chất hoạt động bề mặt 2			Chất nền thứ 2			Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án	
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	D(0,5) μm	% <0,20 μm	% <0,30 μm	% > 0,5 μm	% > 1,0 μm	% > 2,0 μm			nm trung bình theo số lượng
T	IND	130	13	LAC	645	64,5	SDS	10	1				TA	215	21,5	36	0,160	63	79	93	97	99		11
U	IND	130	13	LAC	645	64,5	SDS	10	1				TA	215	21,5	36	0,179	56	72	89	95	97		11
V	IND	130	13	LAC	645	64,5	SDS	10	1				TA	215	21,5	40	0,182	55	70	83	87	92		11
W	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0,183	55	72	91	96	97		11
X	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0,186	54	74	94	98	99		11
Y	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0,203	49	69	92	97	98		11
Z	NAA	334	35,1	MAN	599	62,9	SDS	9,55	1,0	PVP	9,55	1,0				60	0,399	33	44	53	59	69		
AA	NAA	334	35,1	MAN	599	62,9	SDS	9,55	1,0	PVP	9,55	1,0				60	0,337	34	47	58	65	71		
AB	NAA	334	35,1	MAN	599	62,9	SDS	9,55	1,0	PVP	9,55	1,0				60	0,300	37	50	61	69	76		
AC	NAA	334	35,1	MAN	599	62,9	SDS	9,55	1,0	PVP	9,55	1,0				60	0,360	34	46	56	61	69		
AD	NAA	334	35,1	MAN	599	62,9	SDS	9,55	1,0	PVP	9,55	1,0				60	0,366	33	45	55	61	69		
AE	NAA	334	35,1	MAN	599	62,9	SDS	9,55	1,0	PVP	9,55	1,0				60	0,301	36	50	62	69	75		
AF	NAA	334	35,1	MAN	599	62,9	SDS	9,55	1,0	PVP	9,55	1,0				60	0,298	37	50	62	68	74		
AG	NAA	334	35,1	MAN	599	62,9	SDS	9,55	1,0	PVP	9,55	1,0				60	0,195	51	65	74	78	83		
AH	NAA	334	35,1	MAN	599	62,9	SDS	9,55	1,0	PVP	9,55	1,0				60	0,294	37	51	62	68	76		
AI	MEL	105	11	LAC	864	86,4	SDS	31,5	3							20	0,189	53	72	84	88	94		F
AJ	MEL	105	11	LAC	864	86,4	SDS	31,5	3							25	0,153	65	84	94	95	98		F
AK	MEL	105	11	LAC	864	86,4	SDS	31,5	3							30	0,138	74	91	96	96	97		F
AL	MEL	105	11	LAC	864	86,4	SDS	31,5	3							35	0,126	79	96	100	100	100		F

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính				Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt 1			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	% thể tích	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng		D(0,5) μm	% < 0,20 μm	% < 0,30 μm	% < 0,5 μm	% < 1,0 μm	% < 2,0 μm		
A	DIC	2,50	10		MAN	22,5	89	SDS	0,25	1	30	0,237	40	63	83	93	97		
B	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1	60	0,224	72	81	92	81	92		
C	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1	60	0,177	57	74	86	90	93		
D	NAA	80	40	40	LAC	118	60				45	2,039	19	26	31	36	49		
E	DIC	1650	15		LAC	9240	84	SDS	110	1	20	0,24	42	58	74	86	94	91	
F	DIC	3750	15		LAC	21000	84	SDS	250	1	25	0,214	49	68	82	93	97	97	

Fig.10A

Fig.11A

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt 1			Chất nền thứ 2			Chất nền thứ 3			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt					Năng suất (%)	Phương án	
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng		D(0,5) μm	% < 1,0 μm	% < 2,0 μm	% < 5,0 μm	% < 10,0 μm			% > 20,0 μm
A	COF 0,5	10	89	LAC	4,45	89	LEC	0,05	1							300	5,766	1	10	43	78	99	68	10
B	COF 1,0	20	79	LAC	3,95	79	LEC	0,05	1							300	4,493	1	12	56	89	100	81	10
C	COF 0,5	10	89	SUC	4,45	89	LEC	0,05	1							300	5,718	1	9	43	81	100	63	10
D	COF 1,0	20	79	SUC	3,95	79	LEC	0,05	1							300	4,094	1	12	63	95	100	79	10
E	COF 1,5	30	69	SUC	3,45	69	LEC	0,05	1							300	3,629	1	15	71	97	100	85	10
F	COF 2,5	50	49	SUC	2,45	49	LEC	0,05	1							300	3,51	2	18	72	97	100	89	10
G	COF 4,95	99					LEC	0,05	1							30	10,91	2	12	31	47	77	0	10
H	COF 1,0	20	39	LAC	1,95	39	LEC	0,05	1	SUC	1,0	20	SMP	1,00	20	300	4,249	1	14	59	90	99	78	10
I	COF 1,0	20	59	SUC	2,95	59	LEC	0,05	1	FCM	1	20				300	3,241	4	24	74	97	100	90	10
J	CON 1,0	20	77	SUC	3,85	77	LEC	0,15	3							20,5	3,093	8	28	76	97	100	87	10
K	CON 1,5	30	67	SUC	3,35	67	LEC	0,15	3							20,5	2,672	6	32	85	99	100	84	10
L	COP 0,5	10	89	LAC	4,45	89	SDS	0,05	1							120	0,833	53	71	91	96	99	21	10
M	COP 0,5	10	89	SUC	4,45	89	SDS	0,05	1							120	1,552	37	59	87	95	97	50	10
N	COP 0,5	10	89	LFG	4,45	89	LEC	0,05	1							150	0,299	62	70	83	87	90	41	10
O	COP 0,5	10	89	LFG	4,45	89	LEC	0,05	1							150	0,96	51	66	88	95	98	60	10
P	COP 0,75	15	84	SUC	4,2	84	LEC	0,05	1							180	1,071	49	66	90	97	99	74	10
Q	COP 1,0	20	79	SUC	3,95	79	LEC	0,05	1							180	1,433	39	62	91	100	100	69	10
R	COP 0,5	10	89	WP	4,45	89	SDS	0,05	1							60	1,671	24	60	94	100	100	17	10
S	COP 0,5	10	90	WP	4,50	90										60	1,944	18	52	91	99	100	44	10

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt I			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng		D(0,5) μm	% < 1,0 μm	% < 2,0 μm	% < 5,0 μm	% < 10,0 μm	% > 20,0 μm		
T	GIN	0,5	10	LAC	4,45	89	LEC	0,05	1	30	11,52	0	0	10	42	80	93	5
U	GIN	0,5	10	SUC	4,45	89	LEC	0,05	1	30	10,08	0	0	13	50	86	72	5
V	GIN	1	20	LAC	3,95	79	LEC	0,05	1	30	11,58	0	0	12	42	78	90	5
W	GIN	1	20	SUC	3,95	79	LEC	0,05	1	30	10,88	0	0	13	45	80	96	5
X	RAS	3	30	LAC	6,9	69	LEC	0,1	1	60	6	4	11	41	74	94	95	5
Y	RAS	1	10	SUC	8,9	89	LEC	0,1	1	60	5,84	4	11	42	76	95	94	5
Z	RAS	5	50	SUC	4,9	49	LEC	0,1	1	60	5,995	3	11	42	71	88	98	5
AA	RAS	7,5	75	SUC	2,4	24	LEC	0,1	1	60	6,374	2	9	39	69	87	99	5
AB	RAS	9,9	99				LEC	0,1	1	60	7,405	1	5	31	63	85	100	5
AC	RAS	3	30	SUC	6,7	67	LEC	0,3	3	60	4,917	3	15	51	80	96	99	5

Fig.11B

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt I			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt					Năng suất (%)	Phương án	
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng		D(0,5) μm	% < 1,0 μm	% < 2,0 μm	% < 5,0 μm	% < 10,0 μm			% > 20,0 μm
AD	FEN 1	20	20	SUC	3,91	78	LEC	0,10	2,0	60	7,367	3	9	34	62	83	95	5
AE	LIN 1	20	20	SUC	3,90	78	LEC	0,11	2,0	60	3,141	20	37	64	81	94	99	5
AG	GOJ 1	20	20	SUC	3,91	78	LEC	0,11	2,0	60	9,573	2	6	26	52	73	88	5
AH	GTE 1	20	20	SUC	3,91	78	LEC	0,10	2,0	60	3,241	14	30	70	90	95	93	5
AI	CLO 1	20	20	SUC	3,90	78	LEC	0,1	2,0	60	3,862	4	16	66	94	100	98	5
AJ	APR 1	20	20	SUC	3,89	78	LEC	0,1	2,0	60	2,995	16	35	71	89	95	96	5
AK	PEA 1	20	20	SUC	3,90	78	LEC	0,1	2,0	60	7,009	1	4	31	71	96	94	5
AL	BEA 1	20	20	SUC	3,91	78	LEC	0,11	2,0	60	10,59	1	2	16	47	82	95	5
AM	RAS 3	30	30	SUC	6,80	78	LEC	0,2	2,0	60	5,143	5	16	49	80	96	96	5
AN	RAS 3	30	30	SUC	6,51	78	LEC	0,5	5,0	60	5,403	3	13	46	76	94	97	5
AO	LAV 1	20	20	SC	3,93	78	SDS	0,1	2,0	60	4,632	5	17	54	83	95	94	5
AP	LAV 1	20	20	SC	3,91	78	B700	0,1	2,0	60	4,782	6	16	52	84	99	92	5
AQ	GOJ 5,1	100								60	61,37	1	3	8	14	24		5
AR	MST 1	20	20	SUC	3,90	78	LEC	0,1	2,0	60	4,656	5	19	53	75	92	93	5
AS	CNG 1	20	20	SUC	3,90	78	LEC	0,1	2,0	60	3,135	14	34	66	83	92	93	5
AT	CNQ 1	20	20	SUC	3,91	78	LEC	0,1	2,0	60	5,082	4	16	49	72	89	93	5
AU	TUR 1	20	20	SUC	3,90	78	LEC	0,11	2,0	60	14,88	1	3	15	35	62	96	5
AV	TUR 1	20	20	LAC	3,91	78	LEC	0,11	2,0	60	14,66	1	3	16	35	63	96	5

Fig.11C

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt 1			Chất nền thứ 2			Chất nền thứ 3			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng		D(0,5) μm	% < 1,0 μm	% < 2,0 μm	% < 5,0 μm	% < 10,0 μm	% < 20,0 μm		
A	COF	105	30	SUC	241,5	69	LEC	3,5	1							60	7,736	2	11	32	63	94		10
B	COF	336,5	99				LEC	3,5	1							60	7,531	2	12	38	58	78	94	10
C	CON	60	30	SUC	134	67	LEC	6	3							10	4,701	3	14	53	84	97	75	10,B
D	CON	40	20	SUC	84	42	LEC	6	3	FCM	50	25	LFG	20	10	5	3,873	5	21	62	88	98	83	10,B
E	COP	35	10	LFG	311,5	89	SDS	3,5	1							45	4,246	3	17	59	91	100	74	10
F	COP	35	10	SUC	311,5	89	LEC	3,5	1							300	1,417	39	63	90	96	99	84	10

Fig. 12A

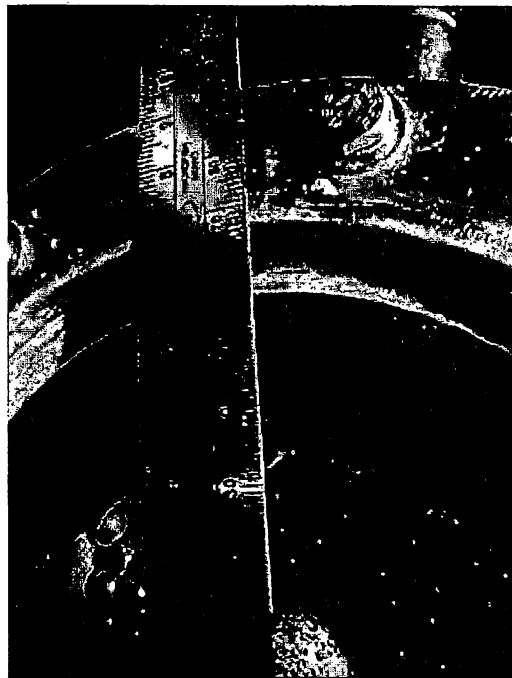
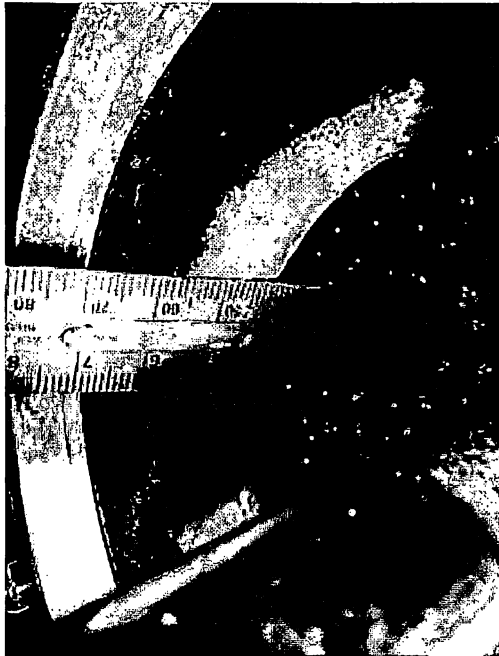


Fig. 12B

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính				Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt 1			Chất nền thứ 2			Chất nền thứ 3			Chất gây rối			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt					Năng suất (%)	Phương án	
	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	% thể tích	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trong lượng	D(0,5) μm	% <0,20 μm	% <0,30 μm		% > 0,5 μm	% > 1,0 μm	% > 2,0 μm					
A	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1					80	0,19	53	71	84	91	95	90			
B	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3,1	1					40	0,89	26	36	45	51	57				
C	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3,1	1					60	0,31	36	49	61	69	76				
D	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3,1	1					80	0,19	52	70	84	90	93	82			
E	NAA	105,1	35	39	MAN	192	64	SDS	3	1								80	0,24	43	59	72	78	81	84,6			
F	NAA	105	35	39	MAN	171	57	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3	1	PML	15	5	80	0,27	39	54	67	74	78	89,2	12
G	NAA	105	35	39	MAN	171	57	SDS	3	1	P407	3	1	PVP	3,02	1	PML	15,1	5	80							88,2	
H	NAA	105,2	35	39	MAN	174	58	SDS	3	1	PVP	3	1				PML	15,0	5	80							87,1	
I	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1						80	0,25	27	67	91	100	100	88		
J	NAA	105,7	35	39	MAN	186	64	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3,01	1			80	0,24	29	68	90	99	100	89,7		
K	NAA	105,1	35,0	39	MAN	195	65,0											80	0,19	53	70	82	87	91	81			
L	NAA	105	35,0		MAN	180	60,0										MCC	15	5	80	0,26	40	54	65	69	75	66	12,D
M	NAA	105	35,0		MAN	180	60,0										PM	15	5	80	0,24	42	58	69	76	85	51	12,D

Fig. 13A

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt 1			Chất hoạt động bề mặt 2			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt						Năng suất (%)	Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng		D(0,5) μm	% > 0,20 μm	% > 0,30 μm	% > 0,5 μm	% > 1,0 μm	% > 2,0 μm		
A	NAA	1,5	30	LAC	3,2	64	SDS	0,05	1	MCC	0,25	5	40	2,6	29	41	47	61	77	86	
B	14A													0,2	68	79	84	94	99		12
C	NAA	1,5	30	LAC	3,45	69	SDS	0,05	1				40	0,2	79	95	98	100	100	95	
D	14C													0,2	80	94	97	100	100		12
E	14C	2,5	95	MCC	0,13	5							1	1,3	34	49	52	56	60	88	
F	14C	2,5	91	MCC	0,25	9							1	0,8	36	52	56	62	72	83	
G	14E													0,2	79	92	96	99	100		12
H	14F													0,2	79	93	97	99	100		12
I	NAA	1,5	30	LAC	2,95	59	SDS	0,05	1	MCC	0,5	10	40	6,4	12	19	25	43	64	96	
J	NAA	1,5	30	LAC	2,45	49	SDS	0,05	1	MCC	1	20	40	8,6	0	0	7	31	56	95	
K	14I													1,7	32	44	53	77	94		12
L	14J													4,1	0	0	12	61	92		12

Fig. 14A

Mẫu	Nguyên liệu hoạt tính			Chất nền chính			Chất hoạt động bề mặt I			Chất nền thứ 2			Thời gian (phút)	Kích cỡ hạt						Phương án
	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng	Tên	Khối lượng (g)	% trọng lượng		D(0,5) µm	% < 0,20 µm	% < 0,30 µm	% < 0,5 µm	% < 1,0 µm	% < 2,0 µm	
A	G	71,6	6,8	LAC	946,9	90,2	S	31,5	3				20	0,116	86	96	96	96	96	G
B	G	71,6	6,8	LAC	946,9	90,2	S	31,5	3				37	0,251	79	96	100	100	100	1,F
C	H	71,6	6,8	LAC	946,9	90,2	S	31,5	3				30	0,312	72	89	94	94	96	1,F
D				LAC	315,6	96,8	S	10,5	3,2				30							D
E	G	0,68	6,8	D	9,32	93,2														
F	H	0,68	6,8	D	9,32	93,2														
G	Mel													8,791	0	0	0	1,8	7,1	1
H	Mel													2,824	0	0	0	2	26	1
I				LAC	741,0	74,1	S	11,0	1,1	TA	247,0	24,7								
J	N	112,4	13,0	I	752,4	87,0								1,075	12	18	27	47	76	
K	IND	130,0	13,0	LAC	645,0	64,5	S	10,0	1,0	TA	215,0	21,5		0,21	48	62	71	78	93	
L	IND	130,0	13,0	LAC	645,0	64,5	S	10,0	1,0	TA	215,0	21,5		1,075	12	18	27	47	76	
M	IND																			
N	IND													5,253	0	0	0	1	09	
O	MEL	20,0	20,0	LAC	77,0	77,0	S	3,0	3,0				20	0,255	36	60	83	95		
P	MEL	15,0	15,0	LAC	82,0	82,0	S	3,0	3,0				15	0,2	45	67	86	96		
Q	MEL	10,0	10,0	LAC	87,0	87,0	S	3,0	3,0				30	0	28	47	73	92		A
R	SAL	3,0	1,0	LAC	294	98	LEC	3,0	1,0				60							
S	SAL	3,0	1,0	LAC	294,1	98	T80	3,3	1,0				30							
T	SAL	3,0	1,0	LAC	294	98	LEC	3,0	1,0				20							

Fig. 15

																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										</
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

Fig.16

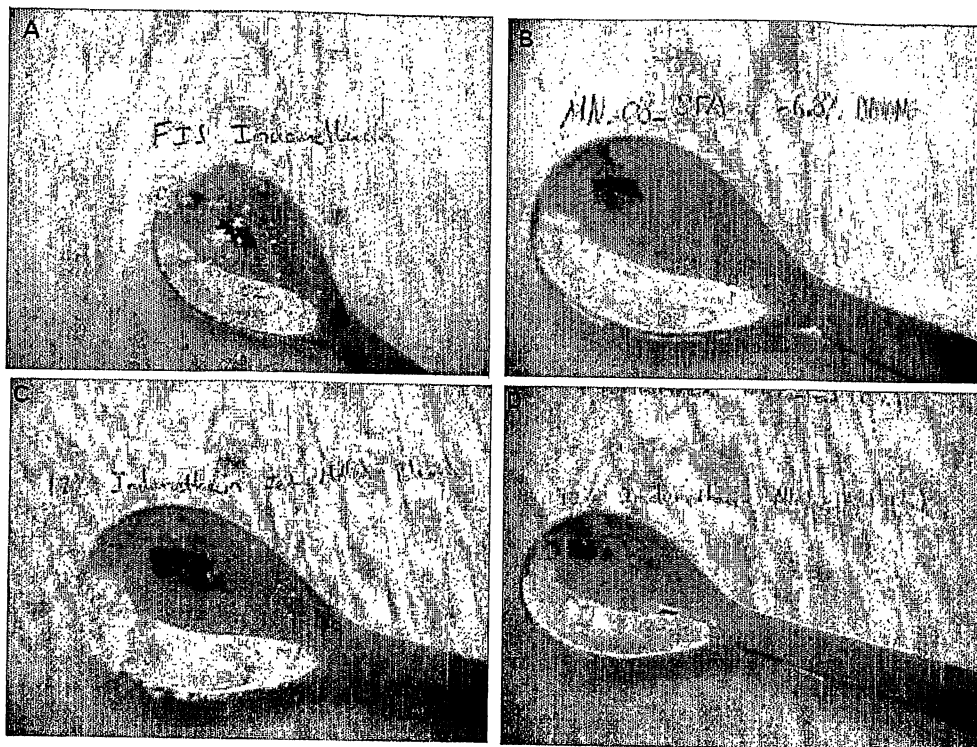


Fig.17

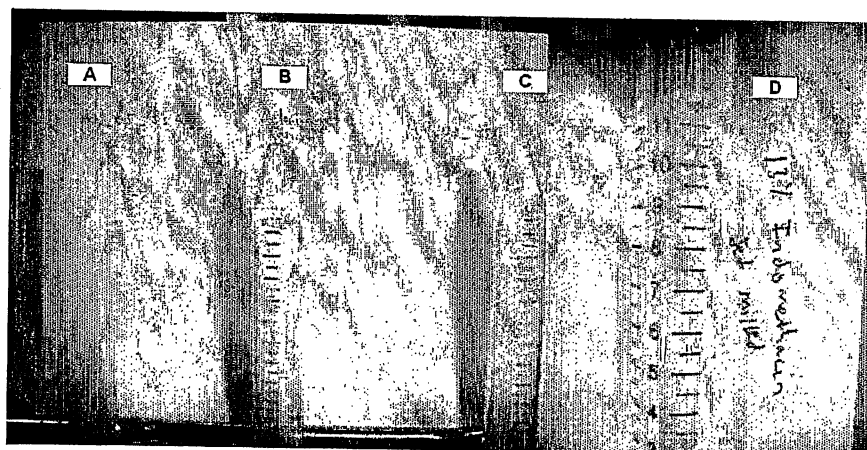


Fig.18

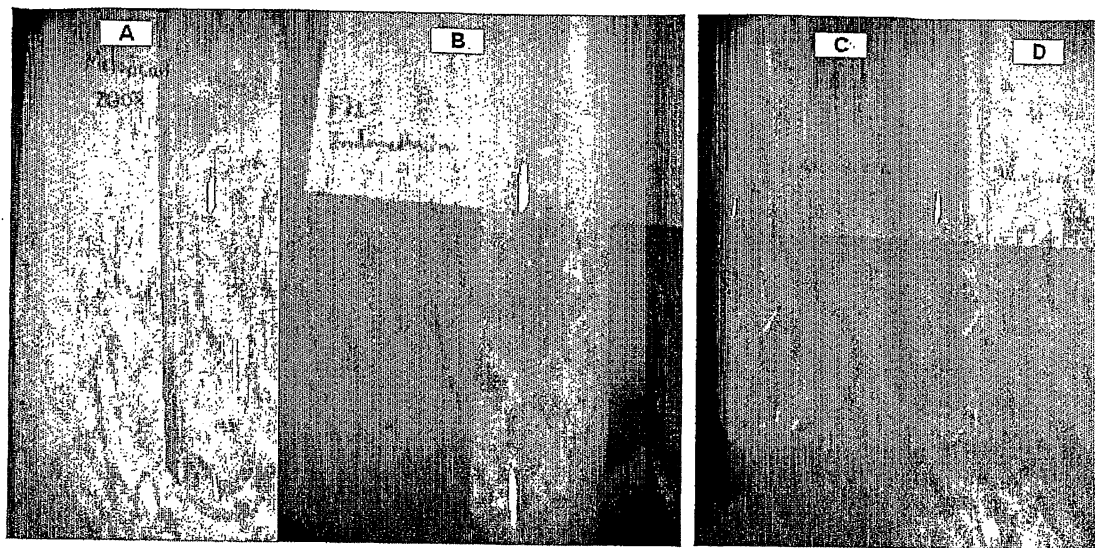


Fig.19

Mẫu	Tỷ trọng khối Bulk trung bình (g/mL)	Tỷ trọng khối Táp trung bình (g/mL)	Năng lượng chảy cơ sở (mJ)	Năng lượng riêng, (SE) (mJ/g)	PD15 (mBar)	CPS18 (%)
B	0,42	0,77				
C	0,43	0,80				
E	0,40	0,85				
F	0,43	0,91				
G	0,45	0,89				
H	0,26	0,51				
J	0,47	0,71	445	9	21	24
K	0,47	0,73	370	7	6	17
L	0,23	0,34	692	15	47	27
N	0,19	0,3	654	16	14	37

Fig.20

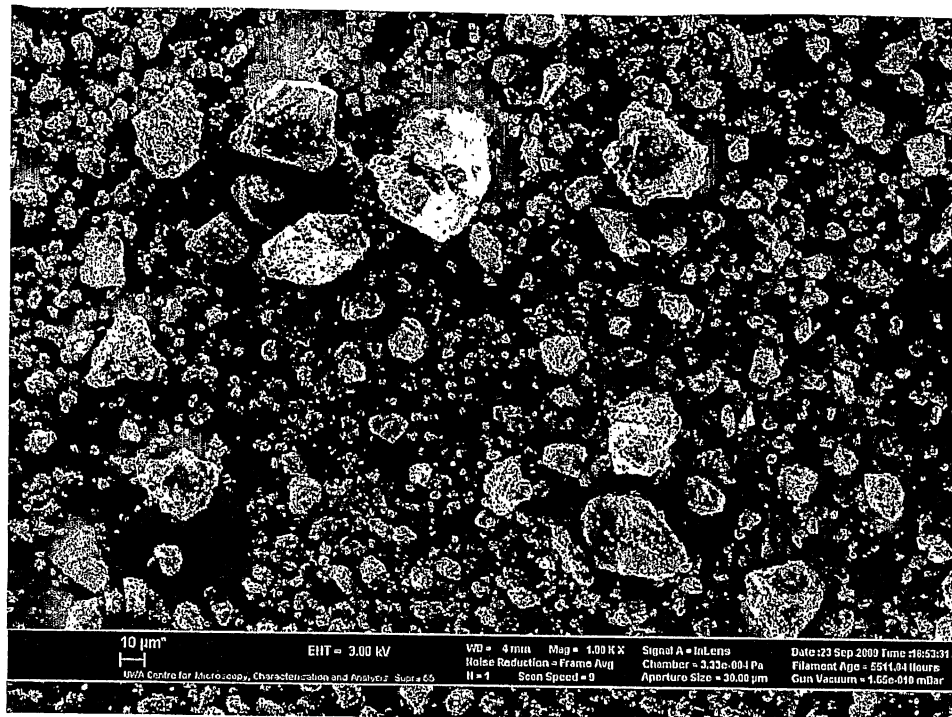


Fig. 21

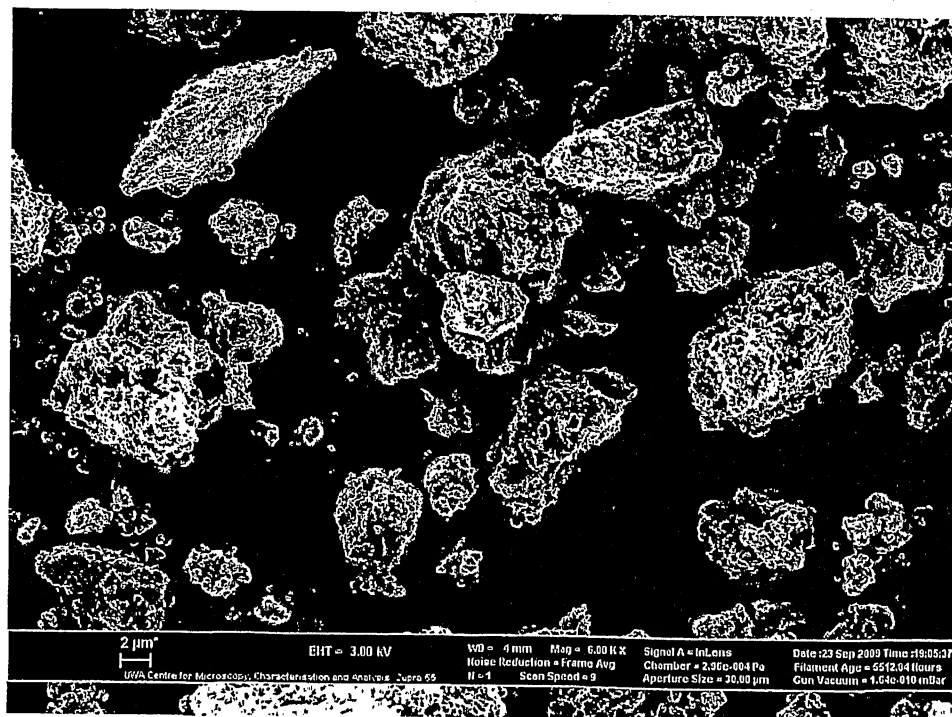


Fig. 22

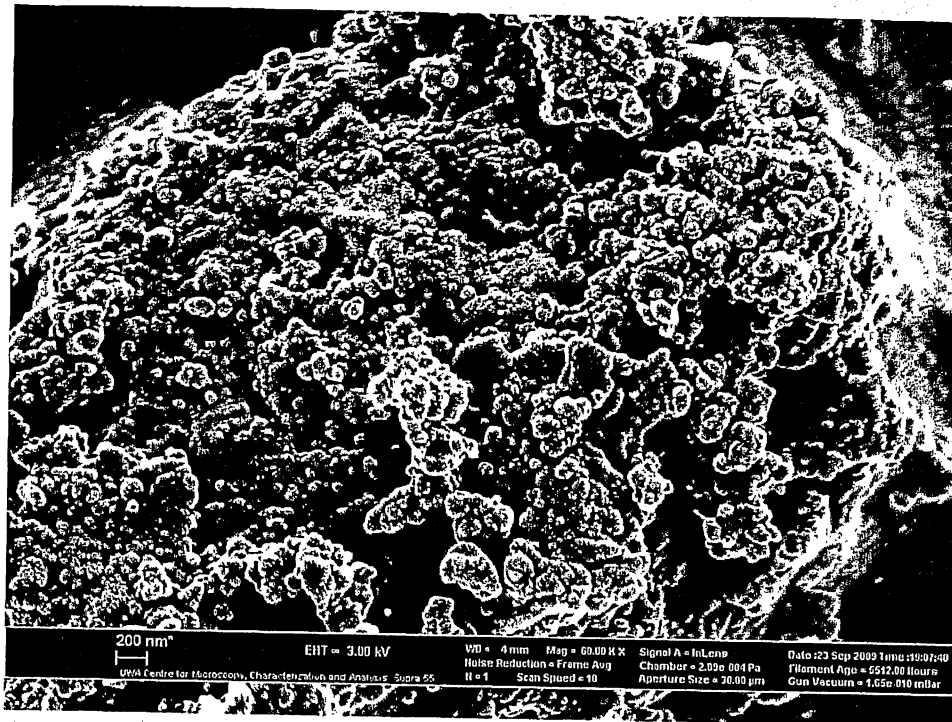


Fig. 23

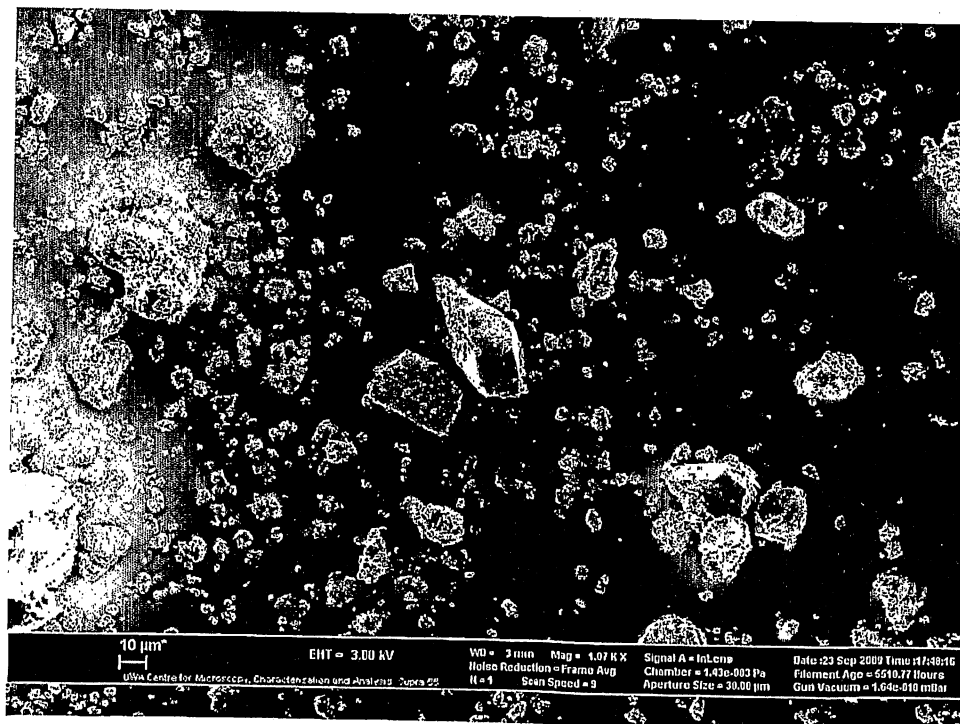


Fig. 24

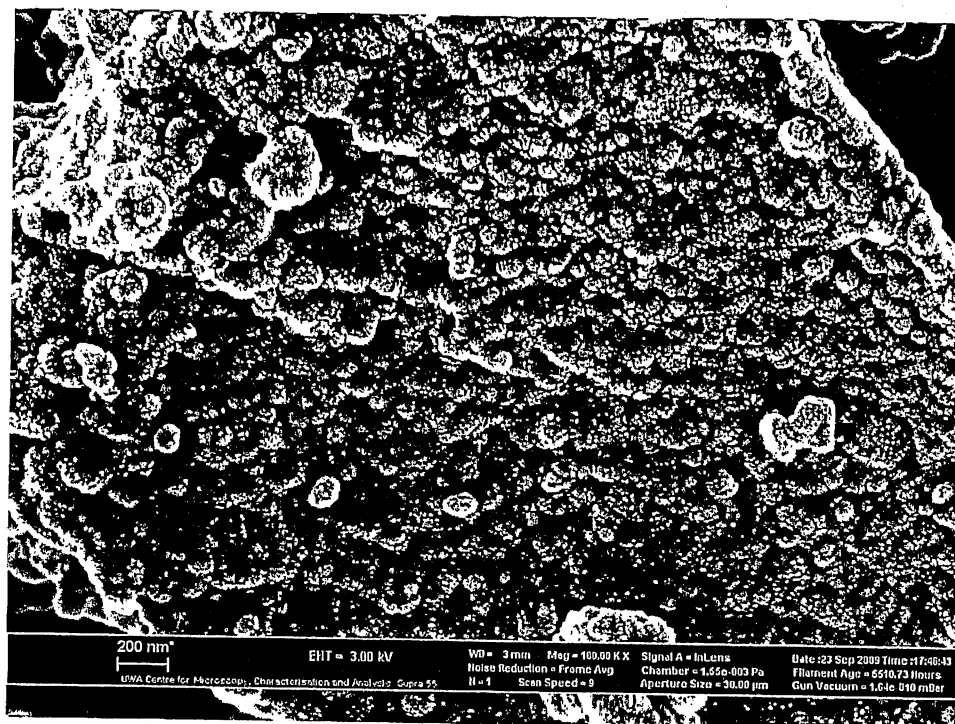


Fig. 25

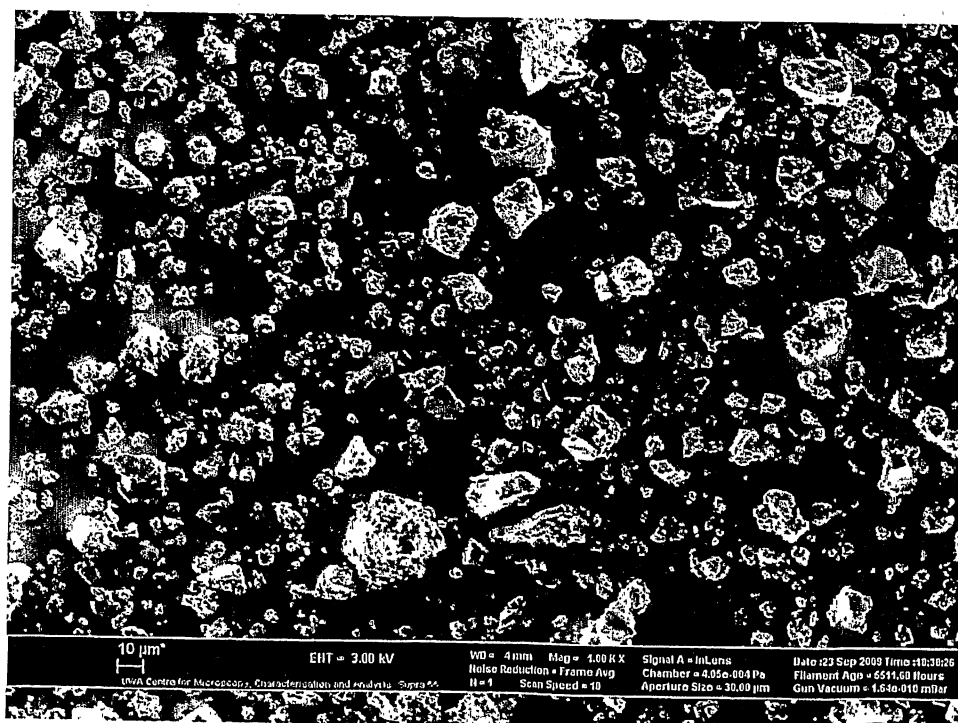
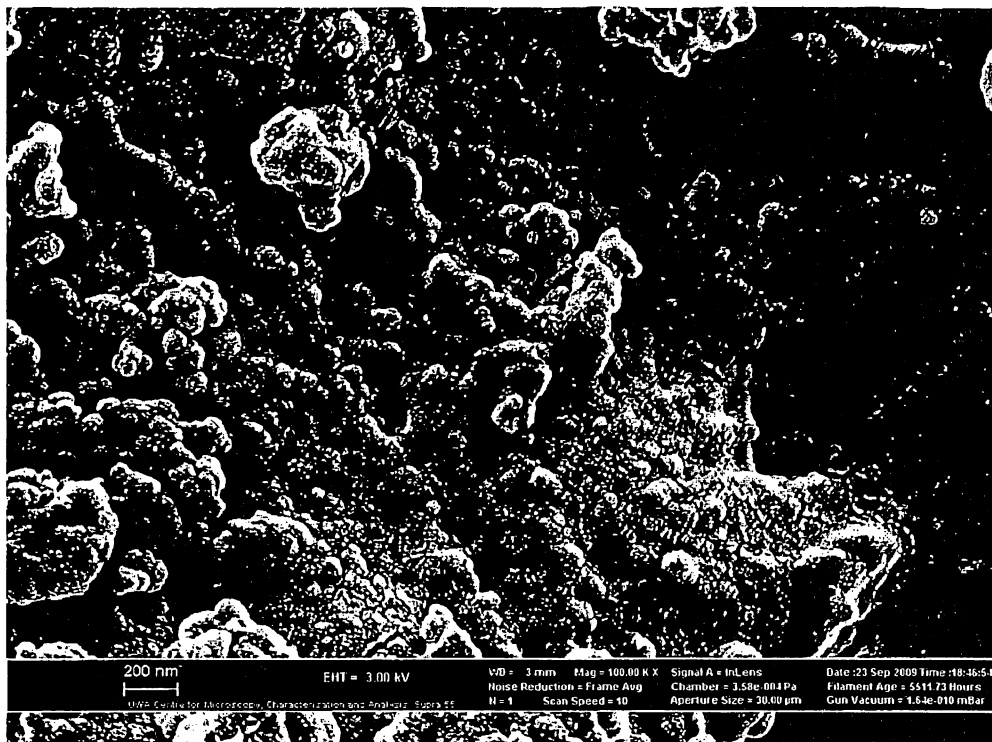


Fig. 26



Fig. 27

**Fig. 28**