



(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) 
1-0021037

(51)⁷ **A61K 9/26, 9/20**

(13) **B**

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2012-00823 | (22) | 26.10.2010 | | |
| (86) | PCT/SG2010/000409 | 26.10.2010 | (87) | WO2011/053251 | 05.05.2011 |
| (30) | 200907221-6 | 30.10.2009 | SG | | |
| (45) | 27.05.2019 | 374 | (43) | 25.07.2012 | 292 |
| (73) | IX BIOPHARMA LTD (SG)
80 Robinson Road, #02-00, Singapore 068898, Singapore | | | | |
| (72) | LIM, Chin Beng, Stephen (AU), SUNDERLAND, Vivian, Bruce (AU), LEE, Yip Hang, Eddy (AU) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.) | | | | |
-

(54) **THUỐC DẠNG LIỀU Ở DẠNG VIÊN NHỆN SẤY ĐÔNG KHÔ, RẮN, XỐP HÒA TAN VÀ PHÂN RÃ NHANH VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT THUỐC NÀY**

(57) Sáng chế đề xuất thuốc dạng liều ở dạng viên nhện sấy đông khô, rắn, xốp hòa tan và phân rã nhanh thích hợp để giải phóng chất có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, trong đó thuốc dạng liều này chứa chất có hoạt tính sinh học, và chất tạo nền chứa amylopectin với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 17% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều, trong đó thuốc dạng liều này phân rã đáng kể trong khoang miệng. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất thuốc dạng liều này và bộ kit chứa thuốc dạng liều này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thuốc dạng liều được làm thích ứng để sử dụng cho đối tượng. Tốt hơn nữa, thuốc dạng liều này có tốc độ hòa tan nhanh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viên nén là thuốc dạng liều phổ biến để chuyển thuốc đến người thông qua việc sử dụng qua đường miệng. Việc chuyển thuốc thông qua niêm mạc của khoang miệng, ví dụ, niêm mạc dưới lưỡi, cho phép thuốc hòa tan nhanh được hấp thụ bằng sự khuếch tán đơn giản, trực tiếp vào hệ tuần hoàn vòng lớn thông qua tĩnh mạch cổ, tránh được dải dạ dày-ruột và tác động chuyển hóa lần đầu ở gan. Đường dưới lưỡi thường tạo ra sự bắt đầu tác dụng nhanh và chắc chắn, và thích hợp hơn đối với thuốc dạng liều hoàn tan nhanh.

Có nhu cầu chưa được đáp ứng trong lĩnh vực y tế đối với thuốc dạng liều có tốc độ hòa tan nhanh trong khoang miệng. Các cố gắng trước đây để khắc phục các vấn đề có liên quan đến thuốc rắn dạng liều gồm viên nén dạng sỏi, màng, viên nén nhai được, chất làm phân rã và chất bắc. Các thuốc dạng liều này đặc biệt hữu dụng đối với bệnh nhân gặp khó khăn khi nuốt, ví dụ, trẻ em và người già. Có một vài công nghệ được sử dụng để bào chế thuốc dạng liều này, bao gồm sấy đông khô, sấy khô dạng phun, ép khuôn viên nén và nén viên nén.

Quy trình sấy đông khô đã được sử dụng để bào chế thuốc rắn dạng liều hòa tan nhanh. Tùy thuộc vào quy trình sản xuất, sản phẩm thu được được đặc trưng bởi vi cấu trúc có độ xốp cao của nền đỡ (tức là, manitol, glyxin, lactoza, gelatin, v.v.) trong đó hoạt chất được phân tán đồng đều. Công nghệ này tạo ra sản phẩm hòa tan nhanh trong nước hoặc trong khoang miệng; tuy nhiên, cấu trúc vật lý của nó có tính nguyên vẹn kém về mặt vật lý, làm hạn chế một cách đáng kể các công đoạn sản xuất khác như việc tạo thành bao bì xốp. Hơn nữa, công nghệ sấy đông khô trong sản xuất thuốc dạng liều này có chi phí sản xuất cao vì thời gian của mỗi chu kỳ sấy đông khô thường dài (thường từ 24 đến 48

giờ). Tính phức tạp của các nhà máy công nghiệp là yếu tố quan trọng khác làm hạn chế việc sử dụng công nghệ này ở quy mô lớn để phát triển các viên nén hòa tan nhanh. Ngoài ra, sốc nhiệt, là kết quả trực tiếp của mỗi chu kỳ sấy đông khô, có thể biến đổi về mặt vật lý các tính chất hóa-lý của màng ngoài của các hạt được đóng gói vào vi nang.

Ahmed et al, 2006, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 32: 437-442 đã báo cáo rằng độ hòa tan và tốc độ hòa tan của ketoprofen hòa tan kém trong nước được cải thiện bằng cách bào chế viên nén ketoprofen được sấy đông khô sử dụng kỹ thuật sấy đông khô.

Trong quy trình sấy đông khô, gelatin và các nguyên liệu có liên quan đến gelatin khác đã được sử dụng để phối trộn các chất trong thuốc dạng liều hoàn tan nhanh. Gelatin là chất mang hoặc chất tạo cấu trúc, và nó thường được sử dụng trong bào chế dạng hòa tan nhanh đối với nhiều loại thuốc. Gelatin tạo ra độ bền đối với thuốc dạng liều này, do đó ngăn chặn sự crackinh và phân rã của thuốc dạng liều này. Điều này đặc biệt là vấn đề khi thuốc dạng liều được lấy ra khỏi bao bì xốp. Gelatin có lợi trong việc hòa tan nhanh thuốc từ thuốc dạng liều này vì ngay khi thuốc dạng liều này được đặt trong khoang miệng, nó tạo ra sự hòa tan nhanh của thuốc dạng liều này.

Gelatin là protein thu được bởi sự thủy phân không hoàn toàn của mô có collagen của động vật, như da, gân, dây chằng và xương. Tuy nhiên, một vấn đề đáng kể đối với gelatin có nguồn gốc từ động vật có vú là ở chỗ nó có vị nhạt. Điều này khiến cho thuốc dạng liều hoàn tan nhanh đòi hỏi việc sử dụng chất làm ngọt và chất tạo hương để che và giấu vị của thành phần gelatin. Vấn đề khác đối với gelatin có nguồn gốc từ động vật có vú thông thường là ở chỗ nó đòi hỏi việc sử dụng nhiệt để tác động đến sự hòa tan gelatin. Bước bổ sung này làm tăng thời gian và chi phí đối với quy trình sản xuất.

Một vấn đề khác liên quan đến việc sử dụng nguyên liệu gốc gelatin để làm nền của thuốc dạng liều hoàn tan nhanh là ở chỗ gelatin có thể làm tăng độ nhớt của dung dịch theo thời gian. Điều này có thể gây ra các khó khăn khi xử lý. Hơn nữa, gelatin có thể gây ra các vấn đề về tính đồng nhất và đóng cặn có liên quan đến dung dịch gelatin trong quá trình lưu giữ. Các nhược điểm khác

của chế phẩm gelatin bao gồm dễ xảy ra sự phát triển của vi khuẩn và một số đối tượng không thích sự thực rằng gelatin có nguồn gốc từ động vật.

Các chất khác đã được sử dụng để thay thế gelatin trong thuốc dạng liều hoàn tan nhanh là tinh bột và tinh bột đã được cải biến. US 6,509,040 đã báo cáo thuốc rắn dạng liều phân tán nhanh mà được cho là hòa tan tốt trong khoang miệng trong vòng 60 giây, tốt hơn nữa là trong vòng 30 giây, tốt nhất là trong vòng 10 giây, trong đó thuốc này đặc trưng ở chỗ nó gần như không có hoặc tuyệt đối không có gelatin của động vật có vú, và chứa tinh bột đã được cải biến. Một vấn đề đối với tinh bột là ở chỗ bệnh nhân cảm thấy gợn hạt trong miệng và có thể có cảm giác không dễ chịu. Nhiều tinh bột đã được cải biến cũng gây ra vấn đề này. Hơn nữa, tinh bột và tinh bột đã được cải biến lại đắt tiền.

Do đó, có nhu cầu trong lĩnh vực kỹ thuật này đối với thuốc dạng liều hoàn tan nhanh để chuyển thuốc đến bệnh nhân thông qua việc sử dụng qua đường miệng, trong đó thuốc dạng liều này hòa tan nhanh trong khoang miệng của bệnh nhân, và trong đó thuốc dạng liều này không sử dụng lượng đáng kể của nguyên liệu gelatin của động vật có vú hoặc tinh bột hoặc tinh bột đã được cải biến.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất thuốc dạng liều ở dạng viên nhện sấy đông khô, rắn, xốp hòa tan và phân rã nhanh thích hợp để giải phóng chất có hoạt tính sinh học trong khoang miệng trong đó thuốc dạng liều này chứa: (i) chất có hoạt tính sinh học, và (ii) chất tạo nền chứa amylopectin với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 17% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều, trong đó thuốc dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất thuốc dạng liều ở dạng viên nhện rắn, xốp hòa tan và phân rã nhanh theo sáng chế bao gồm các bước: (i) kết hợp chất tạo nền chứa amylopectin với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 17% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều với chất có hoạt tính sinh học để tạo thành hỗn hợp đồng nhất; và sau đó (ii) sấy đông khô hỗn hợp này để bào chế thuốc rắn dạng liều theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất bộ kit chứa (a) thuốc dạng liều ở dạng viên nhện rắn, xộp hòa tan và phân rã nhanh thích hợp để giải phóng chất có hoạt tính sinh học trong khoang miệng trong đó thuốc dạng liều này chứa: (i) chất có hoạt tính sinh học, và (ii) chất tạo nền chứa amylopectin với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 17% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều, trong đó thuốc dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng, và (b) hướng dẫn sử dụng.

Bộc lộ sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất thuốc dạng liều ở dạng viên nhện sấy đông khô rắn, xộp hòa tan và phân rã nhanh thích hợp để giải phóng chất có hoạt tính sinh học trong khoang miệng trong đó thuốc dạng liều này chứa: (i) chất có hoạt tính sinh học, và (ii) chất tạo nền chứa amylopectin với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 17% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều, trong đó thuốc dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng.

Chất có hoạt tính sinh học bao gồm các hoạt chất, và các hợp chất để sử dụng trong thú y và sử dụng cho người, như, nhưng không giới hạn ở, chất có hoạt tính về mặt dược học, dưỡng dược, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, thực phẩm, vitamin, chất dinh dưỡng, chất sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, và axit nucleic. Ở dạng được ưu tiên, chất có hoạt tính sinh học được làm thích ứng để sử dụng qua đường miệng.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chất có hoạt tính sinh học là hợp chất hữu cơ. Theo phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, chất có hoạt tính sinh học là hợp chất hữu cơ, có hoạt tính trị liệu để sử dụng cho người. Theo phương án khác của sáng chế, chất có hoạt tính sinh học là hợp chất vô cơ. Khi nguyên liệu có hoạt tính sinh học là thuốc, nó có thể thuộc loại trung tính, bazơ hoặc axit cũng như muối của axit hoặc bazơ. Sáng chế không bị giới hạn ở lớp thuốc cụ thể bất kỳ, loại ứng dụng, loại hóa học hoặc nhóm chức.

Chất có hoạt tính sinh học thường là chất mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này mong muốn có sự hòa tan nhanh được cải thiện để sử dụng qua đường miệng. Chất có hoạt tính sinh học có thể là chất có hoạt tính hoặc thuốc thông thường.

Ví dụ về chất có hoạt tính sinh học thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm chất có hoạt tính, chất sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic, và các chất tương tự, chất tương đồng và dẫn xuất bậc nhất của chúng. Chất có hoạt tính sinh học có thể được chọn từ nhiều lớp thuốc khác nhau đã biết, bao gồm, nhưng không giới hạn ở: thuốc chống béo phì, chất kích thích hệ thần kinh trung ương, carotenoit, corticosteroid, chất ức chế elastaza, chất chống nấm, chất trị liệu ung thư, chất chống nôn, thuốc giảm đau, chất dùng cho tim mạch, chất chống viêm, như NSAID và chất ức chế COX-2, thuốc trừ giun sán, chất chống loạn nhịp, thuốc kháng sinh (kể cả penicilin), chất chống đông tụ, chất chống trầm cảm, chất chống đái tháo đường, thuốc chống động kinh, chất kháng histamin, chất chống chứng tăng huyết áp, chất chống ngộ độc muscarin, chất chống vi khuẩn kháng axit, chất chống ung thư, tác nhân ức chế miễn dịch, chất kháng tuyến giáp, chất chống virus, chất chống lo lắng, thuốc giảm đau (thuốc ngủ và thuốc an thần), chất làm se, chất phong bế thụ thể alpha-adrenalin, chất phong bế thụ thể beta-adrenalin, sản phẩm máu và chất thay thế máu, chất ảnh hưởng đến sự co thắt của tim, chất cản quang, chất ức chế ho (thuốc long đờm và chất tiêu nhầy), chất chẩn đoán, chất ghi hình chẩn đoán, thuốc lợi tiểu, chất gây tiết dopamin (chất chống Parkinson), thuốc cầm máu, chất miễn dịch, chất điều hòa lipid, chất làm giãn cơ, chất kích thích thần kinh đối giao cảm, calcitonin tuyến cận giáp và biphosphonat, prostaglandin, thuốc có phóng xạ dùng để chẩn đoán bệnh, hormon giới tính (bao gồm steroid), chất chống dị ứng, chất kích thích và chất chống biếng ăn, chất kích thích thần kinh giao cảm, tác nhân tuyến giáp, tác nhân gây giãn mạch, và xantin.

Phần mô tả về các lớp hoạt chất này và danh sách các loại trong mỗi lớp có thể được tìm thấy trong Martindale's The Extra Pharmacopoeia, 31st Edition (Pharmaceutical Press, London, 1996). Nguồn khác của các hoạt chất là Physicians Desk Reference (60th Ed., 2005), đã biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Các hoạt chất này có sẵn trên thị trường và/hoặc có thể được điều chế bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ngoài ra, ví dụ về thuốc thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thuốc được liệt kê dưới đây:

Thuốc giảm đau và chất chống viêm: aloxiprin, auranofm, azapropazon, benorylat, diflunisal, etodolac, fenbufen, fenoprofen calcim, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, axit meclofenamic, axit mefenamic, nabumeton, naproxen, oxaprozin, oxyphenbutazon, phenylbutazon, piroxicam, sulindac.

Thuốc trừ giun sán: albendazol, bephenium hydroxynaphtoat, cambendazol, dichlorophen, ivermectin, mebendazol, oxamniquin, oxfendazol, oxantel embonat, praziquantel, pyrantel embonat, thiabendazol.

Chất chống loạn nhịp: amiodaron HCl, disopyramit, flecainit axetat, quinidin sulphat.

Chất chống vi khuẩn: benethamin penixilin, cinoxacin, ciprofloxacin HCl, clarithromycin, clofazimin, cloxacillin, demecloxyclin, doxyxycilin, erythromyxin, ethionamit, imipenem, axit nalidixic, nitrofurantoin, rifampixin, spiramycin, sulphabenzamit, sulphadoxin, sulphamerazin, sulphaxetamit, sulphadiazin, sulphafurazol, sulphamethoxazol, sulphapyridin, tetraxycilin, trimethoprim.

Chất chống đông tụ: dicoumarol, dipyridamol, nicoumalon, phenindion.

Chất chống trầm cảm: amoxapin, ciclazindol, maprotilin HCl, mianserin HCl, nortriptylin HCl, trazodon HCl, trimipramin maleat.

Chất chống bệnh đái tháo đường: axetohexamit, chlorpropamit, glibenclamit, gliclazit, glipizit, tolazamit, tolbutamit.

Chất chống động kinh: beclamit, carbamazepin, clonazepam, ethotoin, methoin, methsuximit, methylphenobarbiton, oxcarbazepin, paramethadion, phenaxemit, phenobarbiton, phenytoin, phensuximit, primidon, sulthiame, axit valproic.

Chất chống nấm: amphoterixin, butoconazol nitrat, clotrimazol, econazol nitrat, fluconazol, fluxytosin, griseofulvin, itraconazol, ketoconazol, miconazol,

natamycin, nystatin, sulconazol nitrat, terbinafin HCl, terconazol, tioconazol, axit undecenoic.

Chất chống bệnh gút: allopurinol, probenecid, sulphinpyrazon.

Chất chống chứng tăng huyết áp: amlodipin, benidipin, darodipin, dilitazem HCl, diazoxit, felodipin, guanabenz axetat, indoramin, isradipin, minoxidil, nicardipin HCl, nifedipin, nimodipin, phenoxybenzamin HCl, prazosin HCl, reserpin, terazosin HCl.

Chất chống bệnh sốt rét: amodiaquin, chloroquin, chlorproguanil HCl, halofantrin HCl, mefloquin HCl, proguanil HCl, pyrimethamin, quinin sulphat.

Chất chống chứng đau nửa đầu: dihydroergotamin mesylat, ergotamin tatrat, methysergit maleat, pizotifen maleat, sumatriptan succinat.

Chất chống ngộ độc muscarin: atropin, benzhexol HCl, biperiden, ethopropazin HCl, hyoscin butyl bromua, hyosxyamin, mepenzolat bromua, orphenadrin, oxyphencylmin HCl, tropicamit.

Chất chống ung thư và tác nhân ức chế miễn dịch: aminoglutethimit, amsacrin, azathioprin, busulphan, chlorambuxil, xyclosporin, dacarbazin, estramustin, etoposit, lomustin, melphalan, mercaptopurin, methotrexat, mitomycin, mitotan, mitozantron, procarbazin HCl, tamoxifen xitrat, testolacton.

Chất chống động vật nguyên sinh: benznidazol, clioquinol, decoquinat, diiodohydroxyquinolin, diloxanit furoat, dinitolmit, furzolidon, metronidazol, nimorazol, nitrofurazon, ornidazol, tinidazol.

Tác nhân chống tuyến giáp: carbimazol, propylthiouraxil.

Chất chống lo lắng, thuốc giảm đau, thuốc ngủ và thuốc an thần: alprazolam, amylobarbiton, barbiton, bentazepam, bromazepam, bromperidol, brotizolam, butobarbiton, carbromal, chlordiazepoxide, chlormethiazol, chlorpromazin, clobazam, clotiazepam, clozapin, diazepam, droperidol, ethinamat, flunanison, flunitrazepam, fluopromazin, flupenthixol decanoat, fluphenazin decanoat, flurazepam, haloperidol, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meprobamat, methaqualon, midazolam, nitrazepam, oxazepam,

pentobarbiton, perphenazin pimozit, prochlorperazin, sulpirit, temazepam, thioridazin, triazolam, zopiclon.

Chất phong bế beta: axebutolol, alprenolol, atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol.

Chất ảnh hưởng đến sự co thắt của tim: amrinon, digitoxin, digoxin, enoximon, lanatosit C, medigoxin.

Corticosteroid: beclomethason, betamethason, budesonit, cortison axetat, desoxymethason, dexamethason, fludrocortison axetat, flunisolit, flucortolon, fluticason propionat, hydrocortison, metylprednisolon, prednisolon, prednison, triamcinolon.

Thuốc lợi tiểu: axetazolamit, amilorit, bendrofluazit, bumetanit, chlorothiazit, chlorthalidon, axit ethacrynic, frusemit, metolazon, spironolacton, triamteren.

Chất chống bệnh Parkinson: bromocriptin mesylat, lysurit maleat.

Chất tác động ở dải dạ dày-ruột: bisacodyl, cimetidin, cisaprit, diphenoxylat HCl, domperidon, famotidin, loperamit, mesalazin, nizatidin, omeprazol, ondansetron HCl, ranitidin HCl, sulphasalazin.

Chất đối kháng thụ thể Histamin H: acrivastin, astemizol, cinnarizin, cyclizin, cyproheptadin HCl, dimenhydrinat, flunarizin HCl, loratadin, meclozin HCl, oxatomit, terfenadin, triprolidin.

Chất điều hòa lipid: bezafibrat, clofibrat, fenofibrat, gemfibrozil, probucol.

Thuốc gây mê cục bộ: Chất thần kinh-cơ: pyridostigmin.

Nitrat và các chất chống viêm họng khác: amyl nitrat, glyxeryl trinitrat, isosorbit dinitrat, isosorbit mononitrat, pentaerythritol tetranitrat.

Chất dinh dưỡng: betacaroten, vitamin A, vitamin B2, vitamin D, vitamin E, vitamin K.

Thuốc giảm đau opioit: codein, dextropropoxyphen, diamorphin, dihydrocodein, meptazinol, methadon, morphin, nalbuphin, pentazocin, medazolam, fentanyl.

Các vaccin qua đường miệng: Vaccin được thiết kế để ngăn chặn hoặc làm giảm các triệu chứng của bệnh, ví dụ, nhưng không giới hạn ở các bệnh sau: Bệnh cúm, bệnh lao, bệnh viêm màng não, bệnh viêm gan, bệnh ho gà, bệnh bại liệt, bệnh uốn ván, bệnh bạch hầu, bệnh sốt rét, bệnh tả, bệnh ecpet, bệnh thương hàn, HIV, AIDS, bệnh sởi, bệnh Lyme, bệnh tiêu chảy của người đi du lịch, bệnh viêm gan A, B và C, bệnh viêm tai giữa, bệnh sốt dengue, bệnh dại, á cúm, bệnh sởi Đức, bệnh sốt vàng, bệnh ly, bệnh Legionnaires, chứng nhiễm Toxoplasma, bệnh sốt Q, bệnh sốt xuất huyết, bệnh sốt xuất huyết Argentina, bệnh mục xương, bệnh Chagas, bệnh nhiễm trùng đường niệu do E. coli gây ra, bệnh phế cầu khuẩn, bệnh quai bị, và bệnh Chikungunya.

Vaccin để ngăn ngừa hoặc làm giảm các triệu chứng của các hội chứng bệnh khác gây ra bởi các sinh vật, ví dụ, nhưng không giới hạn ở: Loài Vibrio, loài Salmonella, loài Bordetella, loài Haemophilus, Toxoplasmosis gondii, Cytomegalovirus, loài Chlamydia, loài Streptococcal, Virut Norwalk, Escherischia coli, Helicobacter pylori, Rotavirus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Adenovirus, Virut Epstein Barr, Virut viêm não Nhật Bản, Pneumocystis carini, Herpes simplex, loài Clostridia, Virut hợp bào hô hấp, loài Klebsiella, loài Shigella, Pseudomonas aeruginosa, Parvovirus, loài Campylobacter, loài Rickettsia, Varicella zoster, loài Yersinia, Virut Ross River, Virut J. C., Rhodococcus equi, Moraxella catarrhalis, Borrelia burgdorferi và Pasteurella haemolytica. Các ví dụ cụ thể khác bao gồm các opioit như fentanyl hoặc midazolam.

Vaccin chống các tình trạng bệnh được điều biến miễn dịch không lây nhiễm như các tình trạng dị ứng cục bộ và toàn thân như Hayfever, bệnh hen, viêm đa khớp dạng thấp và caxinom.

Vaccin để sử dụng trong thú y bao gồm các vaccin chống bệnh trùng cầu, bệnh Newcastle, chứng viêm phổi gây bệnh ở động vật, bệnh bạch cầu ở mèo, viêm mũi teo, chứng viêm quầng, bệnh chân và miệng, Swine, chứng viêm

phổi, và các tình trạng bệnh khác và các bệnh nhiễm trùng khác và các tình trạng bệnh tự miễn tác động đến các động vật bầu bạn và các động vật ở trang trại.

Protein, peptit và các thuốc tái tổ hợp: insulin (các dạng hexamer/dimer/monomer), glucagon, hormon sinh trưởng (somatotropin), polypeptit hoặc các dẫn xuất của chúng, (tốt hơn nếu với phân tử lượng nằm trong khoảng từ 1000 đến 300.000), calcitonin và các cải biến tổng hợp của chúng, enkephalin, interferon (đặc biệt là Alpha-2 interferon để điều trị bệnh cảm lạnh thông thường), LHRH và các chất tương tự (nafarelin, buserelin, zolidex), GHRH (hormon giải phóng hormon sinh trưởng), secretin, chất đối kháng bradykin, GRF (yếu tố giải phóng sinh trưởng), THF, TRH (hormon giải phóng thyrotropin), các chất tương tự ACTH, IGF (yếu tố sinh trưởng giống như insulin), CGRP (peptit có liên quan đến gen calcitonin), peptit natri lợi niệu tâm nhĩ, vasopressin và các chất tương tự (DDAVP, lypressin), yếu tố VIII, G-CSF (yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt), EPO (erythropoietin).

Hormon giới tính: clomiphen xitrat, danazol, ethinyloestradiol, medroxyprogesteron axetat, mestranol, methyltestosteron, norethisteron, norgestrel, oestradiol, oestrogen được liên hợp, progesteron, stanozolol, stibioestrol, testosterone, tibolon. Chất diệt tinh trùng: nonoxynol 9.

Chất kích thích: amphetamin, dexamphetamin, dexfenfluramin, fenfluramin, mazindol, pemolin.

Bất kể khả năng áp dụng chung của phương pháp theo sáng chế, ví dụ cụ thể hơn về chất có 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 (thuốc chống trầm cảm), sildenafil xitrat, tadalafil và vardenafil. Thuốc giảm đau thứ yếu (chất ức chế xyclooxygenaza), axit fenamic, Piroxicam, chất ức chế COX-2, và Naproxen, và các chất khác, tất cả có thể có lợi cho việc bào chế.

Các ví dụ khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở: alfaxalon, axetyl digoxin, các chất tương tự axyclovir, alprostadil, aminofostin, anipamil,

antithrombin III, atenolol, azidothymidin, beclobrat, beclomethason, belomyxin, benzocain và các dẫn xuất, beta caroten, beta endorphin, beta interferon, bezafibrat, binovum, biperiden, bromazepam, bromocryptin, bucindolol, buflomedil, bupivacain, busulfan, cadralazin, camptothecin, canthaxanthin, captopril, carbamazepin, carboprost, cefalexin, cefalotin, cefamandol, cefazedon, cefluoroxim, cefinenoxim, cefoperazon, cefotaxim, cefoxitin, cefsulodin, ceftizoxim, chlorambuxil, axit chromoglyxinic, ciclonicat, ciglitazon, clonidin, cortexolon, corticosteron, cortisol, cortison, xyclophosphamid, xyclosporin A và các xyclosporin khác, cytarabin, desocryptin, desogestrel, dexamethason este như axetat, dezocin, 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-fluorouraxil, flurazepam, fosfomyxin, fosmidomyxin, furosemit, gallopamil, gama interferon, gentamixin, gepefrin, gliclazit, glipizit, griseofulvin, haptoglobulin, vaccin phòng bệnh viêm gan B, hydralazin, hydrochlorothiazit, hydrocortison, ibuprofen, ibuproxam, indinavir, indomethacin, chất phản tia X thơm được iot hóa như iodamid, ipratropium 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, methotrexat, metyl digoxin, metylprednisolon, metronidazol, metisoprenol, metipranolol, metkephamid, metolazon, metoprolol, metoprolol tatarat, 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 benethamin, penixilin O, phenylbutazon, picotamid, pindolol, piposulfan, piretanit, piribedil, piroxicam, pirprofen, chất hoạt hóa plasminogenici, prednisolon, prednison, pregnenolon, procarbacin, procaterol, progesteron,

proinsulin, propafenon, propanolol, propentofyllin, propofol, propranolol, raloxifen, rifapentin, simvastatin, insulin bán tổng hợp, sobrerol, somastotin và các 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, vinpocetin, vitamin A, vitamin E succinat, và chất phản tia X.

Ngoài ra, cũng mong đợi rằng trong tương lai, các thực thể hóa học mới (NCE) và các hoạt chất khác thích hợp với phương pháp theo sáng chế, và sẽ được tạo ra hoặc có sẵn trên thị trường.

Lượng chính xác của chất có hoạt tính sinh học sẽ tùy thuộc vào nguyên liệu, như thuốc, được chọn. Tuy nhiên, nguyên liệu hoạt tính nhìn chung có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 95%, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 20% hoặc tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 75%, theo khối lượng khô của thành phần của thuốc dạng liều này.

Thuốc rắn dạng liều hòa tan nhanh theo sáng chế cũng chứa ít nhất một chất tạo nền chứa amylopectin với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 17% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều. Trong hệ được sấy đông khô đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, gelatin là chất mang hoặc chất tạo cấu trúc được sử dụng phổ biến nhất do nó có khả năng tạo thành tường chắn. Gelatin là polyme hòa tan trong nước, và như vậy, khi được trộn với thành phần có hoạt tính được học trong nước; độ nhớt của dung dịch sẽ tăng theo thời gian, có thể làm giảm độ tan của thuốc kém hòa tan trong hỗn hợp, và dẫn đến tạo ra hỗn dịch của thuốc trong nền gelatin. Điều này có thể làm xuất hiện sự phân tách pha; và thuốc ở dạng vô định hình hoặc kết tinh có thể không được phân tán một cách đồng nhất trong nền, điều này cuối cùng sẽ tác động đến sự hòa tan và hấp thụ của sản phẩm cuối cùng.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các nguyên liệu polyme khác thích hợp để tạo thành nền có thể được chọn cho ứng dụng cụ thể trong lĩnh vực

chuyển thuốc, đặc biệt đối với hệ chuyển thuốc đặc hiệu vị trí như trong khoang miệng. Chất tạo nền theo sáng chế chứa amylopectin với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 17% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều có thể chứa một hoặc nhiều chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: gelatin không phải của động vật có vú; dextrin; protein đậu tương; protein lúa mì; protein của hạt psyllium; gôm acaxia; gôm guar; gôm aga; gôm xanthin; polysacarit; alginat; natri carboxymetylxenluloza; carrageenan; dextran; pectin; đường; axit amin; tinh bột; tinh bột đã được cải biến; carboxymetylxenluloza; hydroxypropylmetylxenluloza; muối vô cơ hydroxypropyl xenluloza và metyl xenluloza; polyme tổng hợp; phức chất polypeptit/protein hoặc poly-sacarit.

Ví dụ về chất tạo nền là hydrat cacbon bao gồm manitol, dextroza, lactoza, galactoza và trehaloza và xyclodextrin. Ví dụ về chất tạo nền là muối vô cơ có thể được chọn từ nhóm bao gồm: natri phosphat, natri clorua và nhôm silicat. Ví dụ về chất tạo nền là axit amin bao gồm glyxin, L-alanin, axit L-aspartic, axit L-glutamic, L-hydroxyprolin, L-isoleuxin, L-leuxin và L-phenylalanin.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, ít nhất một chất tạo nền là natri carboxymetylxenluloza. Khi ít nhất một chất tạo nền là natri carboxymetyl xenluloza, polyme có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 19% theo khối lượng khô của thuốc rắn dạng liều. Theo phương án được ưu tiên, natri carboxymetylxenluloza có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 15% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều. Theo phương án được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế, natri carboxymetyl xenluloza có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1,0% theo khối lượng khô của thuốc rắn dạng liều.

Thuốc dạng liều hoàn tan nhanh chứa amylopectin với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 17% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều để làm ít nhất một chất tạo nền. Amylopectin có khả năng làm tăng sự giải phóng của chất có hoạt tính sinh học bằng cách xúc tiến sự phân rã của chế phẩm.

Để đạt được sự hòa tan nhanh của thuốc, có thể bổ sung các chất pha loãng để làm ít nhất một nguyên liệu tạo nền. Các chất pha loãng bao gồm

xenluloza vi tinh thể (ví dụ, Avicel PH 101[®] và Avicel PH 102[®]), lactoza, tinh bột và sorbitol. Các chất pha loãng này có thể có mặt trong thuốc dạng liều một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp theo các tỷ lệ khác nhau, và có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 80%, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ khoảng 2% đến khoảng 50%, một cách riêng lẻ hoặc lũy tích.

Theo một phương án của sáng chế, thuốc dạng liều hoàn tan nhanh chứa xenluloza vi tinh thể để làm ít nhất một chất tạo nền. Xenluloza vi tinh thể có thể đóng vai trò làm chất độn và chất kết dính trong thuốc dạng liều theo sáng chế. Xenluloza vi tinh thể có khả năng nén với áp lực nén tối thiểu, và tạo ra thuốc dạng liều hoàn tan nhanh, cứng và ổn định. Do diện tích bề mặt lớn và độ xốp bên trong cao của nó, xenluloza vi tinh thể có khả năng hấp thụ và giữ lượng lớn nước, điều này được mong muốn trong thuốc dạng liều theo sáng chế. Khi thuốc rắn dạng liều theo sáng chế chứa xenluloza vi tinh thể, nó có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 10%, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 8% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều.

Hiệu quả của thuốc dạng liều hoàn tan nhanh theo sáng chế dựa vào thuốc hòa tan trong thể tích chất lỏng nhỏ, như trong khoang miệng, trước khi hấp thụ vào hệ tuần hoàn vòng lớn. Do đó, tốc độ hòa tan của thuốc dạng liều là yếu tố quan trọng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, thuốc dạng liều chứa chất siêu phân rã để làm ít nhất một nguyên liệu tạo nền.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, thuốc dạng liều hoàn tan nhanh theo sáng chế chứa glyxin. Glyxin là axit amin có tính chất thẩm ướt tuyệt vời và thích hợp đối với chế phẩm hòa tan nhanh. Lượng glyxin thấp có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế để kiểm soát tốc độ hòa tan của thuốc dạng liều. Hơn nữa, glyxin cũng có thể được sử dụng làm chất chống co mà giữ cho thuốc dạng liều không co lại trong quá trình sản xuất hoặc sau khi đóng gói. Theo một phương án, glyxin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% khối lượng khô của thuốc dạng liều.

Theo phương án khác của sáng chế, thuốc rắn dạng liều hòa tan nhanh có thể chứa chất tạo nền như manitol. Manitol là thành phần có thể hỗ trợ cấu

trúc tinh thể và tạo ra độ cứng cho thuốc dạng liều. Khi manitol có mặt trong thuốc dạng liều, nó xuất hiện với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 5% đến khoảng 80%, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ khoảng 10% đến khoảng 60% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều.

Ngoài ra, thuốc dạng liều hoàn tan nhanh theo sáng chế có thể chứa chất làm trơn, như polyetylen glycol (PEG) 1000, 2000, 4000 và 6000, natri lauryl sulphat, chất béo hoặc dầu. Một ưu điểm của việc sử dụng các chất làm trơn này là để hỗ trợ việc lấy thuốc dạng liều ra khỏi khuôn. Các chất làm trơn này có thể có mặt trong thuốc dạng liều một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp theo các tỷ lệ khác nhau, và có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 5%, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2%, tốt hơn nếu khoảng 1,5%, một cách riêng lẻ hoặc lũy tích. Theo một phương án, chế phẩm chứa từ khoảng 0,05% đến 5% polyetylen glycol 2000, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% polyetylen glycol 2000, tốt hơn nếu khoảng 1,5% polyetylen glycol 2000 theo khối lượng khô của thuốc dạng liều, hoặc dưới dạng hỗn hợp của các glycol khác nhau.

Sáng chế mở rộng, theo khía cạnh khác, để cải thiện sự hấp thụ dưới lưỡi của các hợp chất bazơ yếu, chế phẩm chứa chất phản ứng đệm rắn mà có thể tạo ra độ pH của nước bọt nằm trong khoảng từ 7,0 đến 7,8 khi được hòa tan trong khoang miệng. Việc làm tăng độ pH của dung dịch của hợp chất bazơ yếu có thể làm tăng tỷ lệ chưa được ion hóa so với đã được ion hóa, mà sẽ dẫn đến tăng cường sự hấp thụ dưới lưỡi. Chất phản ứng đệm rắn bao gồm natri dihydrophosphat dehydrat, natri hydro phosphat, natri hydro cacbonat và natri cacbonat, có thể có mặt trong thuốc dạng liều một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp theo các tỷ lệ khác nhau với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 10% khối lượng của chế phẩm. Tốt hơn nếu, chất phản ứng đệm là natri cacbonat, có thể có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 10% khối lượng của chế phẩm, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1%, tốt nhất nếu khoảng 0,3%.

Khi manitol có mặt trong thuốc dạng liều, nó xuất hiện với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 5% đến khoảng 80%, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ khoảng 10% đến khoảng 60% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều.

Theo một số phương án nhất định, chế phẩm có thể chứa chất tăng cường sự hấp thụ. Chất tăng cường sự hấp thụ có thể là polysacarit và có thể tích điện dương. Tốt hơn nếu, chất tăng cường sự hấp thụ là β -xyclodextrin hoặc các dẫn xuất của nó. β -xyclodextrin hoặc dẫn xuất có thể có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 10% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,2% đến 2%, và tốt nhất nếu khoảng 1%.

Thuốc rắn dạng liều hòa tan nhanh theo sáng chế có thể chứa chất keo tụ để giữ cho chất có hoạt tính sinh học được phân tán đồng đều trong nền trong quá trình sản xuất. Chất keo tụ có thể là gôm. Tốt hơn nếu, gôm này là gôm xanthan. Gôm xanthan có thể có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 10% theo khối lượng khô của chế phẩm, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ khoảng 0,2% đến 2%, và tốt nhất nếu khoảng 1%.

Để hỗ trợ sự hòa tan của chất có hoạt tính sinh học vào môi trường trong nước, chất hoạt động bề mặt có thể được bổ sung vào dung dịch để làm chất thấm ướt. Chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm chất tẩy dạng anion như natri lauryl sulfat, dioctyl natri sulfosuccinat và dioctyl natri sulfonat. Chất tẩy rửa dạng cation có thể được sử dụng và gồm benzalkoni clorua hoặc benzethomi clorua. Danh sách các chất tẩy rửa không ion có thể bao gồm lauromacrogol 400, polyoxyl 40 stearat, dầu thầu dầu polyoxyetylen được hydro hóa 10, 50 và 60, glyxerol monostearat, polysorbat 40, 60, 65 và 80, sucroza este của axit béo, metyl xenluloza và carboxymetyl xenluloza. Các chất hoạt động bề mặt này có thể có mặt trong thuốc dạng liều một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp theo các tỷ lệ khác nhau.

Chất phụ gia có khả năng tăng cường sự hấp thụ của các hợp chất là các axit béo như axit oleic, axit linaoleic và axit linolenic.

Để tăng cường sự hấp dẫn về mặt thẩm mỹ và vị của thuốc dạng liều hoàn tan nhanh cho đối tượng, thuốc dạng liều cũng có thể chứa chất tạo màu,

như chất màu FD & C màu xanh da trời số 2 và màu đỏ số 40; chất tạo hương, như hương cam, hương bạc hà, hương mâm xôi và caramen; và/hoặc chất làm ngọt như aspartam và sacarin.

Thuốc rắn dạng liều hòa tan nhanh theo sáng chế thích hợp để sử dụng qua đường miệng cho đối tượng. Như được bàn luận ở trên, thuốc dạng liều chứa ít nhất một nguyên liệu hoặc chất có hoạt tính sinh học. Hoạt chất do đó được chuyển đến đối tượng thông qua niêm mạc của khoang miệng và vào hệ tuần hoàn máu trong khoảng thời gian tương đối ngắn. Theo phương án được ưu tiên, nồng độ hữu hiệu trong huyết tương của chất có hoạt tính sinh học đạt được trong khoảng thời gian không lớn hơn hai giờ, tốt hơn nếu trong 30 phút, và tốt nhất nếu trong 10 phút.

Hơn nữa, ưu điểm của sáng chế là ở chỗ thuốc rắn dạng liều hòa tan nhanh hòa tan hoàn toàn trong từ 2 giây đến 60 giây, tốt hơn nếu từ 2 giây đến 30 giây, và tốt nhất nếu trong từ 2 giây đến 10 giây sau khi dùng thuốc dạng liều. Theo phương án được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế, không còn lại cặn của thuốc dạng liều theo sáng chế sau khi dùng mà có thể phát hiện được bởi bệnh nhân. Như vậy, đối tượng không bị thúc giục nuốt thuốc dạng liều.

Đối tượng nhận được thuốc dạng liều hoàn tan nhanh theo sáng chế có thể là động vật hoặc người. Khi đối tượng là người, đối tượng này có thể là người lớn hoặc trẻ em, bao gồm người già và trẻ sơ sinh. Đặc biệt, đối tượng này là đối tượng không thể nuốt được hoặc gặp khó khăn khi nuốt.

Các tác giả sáng chế đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng việc bổ sung natri carboxymetylxenluloza cải thiện tốc độ hòa tan của thuốc dạng liều hoàn tan nhanh. Khi lượng natri carboxymetylxenluloza nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến 15% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều, viên nhện giải phóng hoạt chất nhanh chóng, mà không để lại cặn trong khoang miệng. Ngoài ra, các tác giả sáng chế tránh được việc sử dụng gelatin, và do đó ngăn phần cặn không mong muốn không để lại trong khoang miệng sau khi dùng. Việc bổ sung lactoza và/hoặc manitol cũng được thấy là có lợi trong chế phẩm dạng liều theo sáng chế.

Do đó, theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề xuất thuốc rắn dạng liều hòa tan nhanh được làm thích ứng để giải phóng chất có hoạt tính sinh học trong khoang miệng trong đó thuốc dạng liều này chứa: (i) ít nhất một chất có hoạt tính sinh học và (ii) ít nhất một chất tạo nền, trong đó thuốc dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng, trong đó thuốc dạng liều này chứa 0,29% natri cacbonat, 0,59% natri carboxymethylxenluloza, 1,48% PEG 2000, 2,97% glyxin, 5,93% xenluloza vi tinh thể; 14,84% amylopectin, 29,67% lactoza và 44,23% manitol để làm khối lượng khô của thuốc rắn dạng liều, và không tạo ra mức về cơ bản phát hiện được của phân cặn để lại trong khoang miệng của bệnh nhân. Các tác giả sáng chế cũng phát hiện thấy rằng PEG 2000 có thể được thay thế bằng PEG 1000 với các ưu điểm giống như thuốc dạng liều qua đường miệng đã được mô tả ở trên.

Như được bàn luận ở trên, thuốc theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất mang được dụng. Việc sử dụng môi trường và chất như vậy để sản xuất thuốc là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoại trừ đến mức là môi trường hoặc chất thông thường bất kỳ không tương thích với nguyên liệu được dụng, việc sử dụng chúng trong quá trình sản xuất được phẩm theo sáng chế được bao gồm.

Chất mang được dụng theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều ví dụ sau:

(1) chất hoạt động bề mặt và polyme, bao gồm, nhưng không giới hạn ở polyetylen glycol (PEG), polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, crospovidon, copolyme polyvinylpyrrolidon-polyvinylacrylat, các dẫn xuất xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, carboxymetyethyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza phtalat, 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; và/hoặc

(2) chất kết dính như các xenluloza khác nhau và polyvinylpyrrolidon được 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 đến khả năng chảy của bột được nén, bao gồm silic đioxit dạng keo, bột talc, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, silica gel; và/hoặc

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

(6) chất tạo hương; và/hoặc

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

(8) chất đệm; và/hoặc

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

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

(11) chất làm phân rã; và/hoặc

(12) chất sỏi bột như các cặp sỏi bột như axit hữu cơ (ví dụ, xitric, tartric, malic, fumaric, adipic, succinic, và axit 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 được dụng khác.

Thuốc theo sáng chế thích hợp để sử dụng ở động vật và đặc biệt là ở người thường phải vô trùng và ổn định dưới các điều kiện sản xuất và bảo quản.

Thuốc theo sáng chế chứa chất có hoạt tính sinh học có thể được phối trộn dưới dạng chất rắn, liposom, hoặc các cấu trúc được sắp xếp khác thích hợp với nồng độ thuốc cao được làm thích ứng để phân phối qua đường miệng.

Nồng độ liều lượng thực tế của chất có hoạt tính sinh học trong thuốc theo sáng chế có thể thay đổi theo bản chất của chất có hoạt tính sinh học, cũng như công hiệu tiềm năng tăng do ưu điểm của việc tạo ra và sử dụng chất có hoạt tính sinh học. Do đó, như được sử dụng ở đây, “lượng hữu hiệu có hoạt tính trị liệu” sẽ dùng để chỉ lượng của chất có hoạt tính sinh học cần để thực hiện đáp ứng trị liệu ở đối tượng. Lượng hữu hiệu đối với ứng dụng như vậy sẽ tùy thuộc vào: tác dụng trị liệu mong muốn; công hiệu của chất có hoạt tính sinh học; thời gian trị liệu mong muốn; giai đoạn và mức độ trầm trọng của bệnh được điều trị; khối lượng và tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân; và đánh giá của bác sĩ kê đơn.

Theo phương án khác, chất có hoạt tính sinh học có thể được kết hợp vào thuốc cùng với chất có hoạt tính sinh học khác, hoặc thậm chí cùng chất có hoạt tính sinh học. Theo phương án sau, có thể thu được thuốc mà tạo ra đặc tính giải phóng khác nhau – giải phóng sớm từ chất có hoạt tính sinh học, và giải phóng muộn hơn từ chất có hoạt tính sinh học có kích thước trung bình lớn hơn.

Thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng cho đối tượng. Thuốc rắn dạng liều để sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nhện, viên nang, viên nén, viên tròn, bột, viên vè nhỏ, màng và hạt. Ngoài ra, việc kết hợp tá dược bất kỳ trong số các tá dược thường được sử dụng, như các tá dược được liệt kê trước đây, và với nồng độ thường nằm trong khoảng từ 0,1% đến 95% chất có hoạt tính sinh học, và tốt hơn nữa nếu ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 75% sẽ tạo thành dạng sử dụng qua đường miệng được dụng không độc.

Mặc dù thuốc dạng liều hoàn tan nhanh theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng, nhưng thuốc dạng liều qua đường miệng theo sáng chế cũng thích hợp để sử dụng với ống phun, vòi phun hoặc siêu âm, và thường sẽ bao gồm thuốc dạng liều được tạo hỗn dịch trong nước. Thuốc dạng liều theo sáng chế cũng có thể bao gồm chất đệm và đường đơn giản (ví dụ, để làm ổn định protein

và điều hòa áp suất thẩm thấu). Chế phẩm ống phun cũng có thể chứa chất hoạt động bề mặt, để làm giảm hoặc ngăn ngừa sự kết tụ của các hợp chất được cảm ứng bởi bề mặt do sự phun dung dịch trong quá trình tạo thành sol khí gây ra.

Như được mô tả ở trên, chất có hoạt tính sinh học có thể được phối trộn vào thuốc rắn dạng liều (ví dụ, để sử dụng qua đường miệng, da hoặc dạng thuốc đạn). Trong trường hợp này, có thể có ít hoặc không có nhu cầu bổ sung chất làm ổn định vì nền nghiên có thể đóng vai trò hiệu quả làm chất làm ổn định trạng thái rắn.

Các ứng dụng trị liệu của thuốc theo sáng chế bao gồm làm giảm chứng đau, kháng viêm, chứng đau nửa đầu, bệnh hen, và các rối loạn khác mà đòi hỏi hoạt chất được sử dụng với độ sinh khả dụng cao. Một trong số các lĩnh vực chính đòi hỏi chất có hoạt tính sinh học có độ sinh khả dụng nhanh là để làm giảm chứng đau. Thuốc giảm đau thứ yếu, như chất ức chế xyclooxygenaza (thuốc có liên quan đến aspirin) hoặc opioit có thể được bào chế để làm thuốc theo sáng chế.

Việc điều trị bệnh tim mạch cũng có thể có lợi từ chất có hoạt tính sinh học theo sáng chế, như điều trị chứng đau thắt ngực và, đặc biệt, molsidomin có thể có lợi từ độ sinh khả dụng được cải thiện. Các ứng dụng trị liệu khác của thuốc theo sáng chế bao gồm điều trị chứng rụng tóc, loạn chức năng tình dục, hoặc điều trị bệnh vẩy nến ở da.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất thuốc dạng liều ở dạng viên nhện rắn, xộp hoà tan và phân rã nhanh theo sáng chế thích hợp để giải phóng chất có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, bao gồm bước kết hợp chất tạo nền chứa amylopectin với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 17% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều với chất có hoạt tính sinh học để tạo thành hỗn hợp và sau đó sấy đông khô hỗn hợp này để tạo thành thuốc rắn dạng liều, trong đó thuốc dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hỗn hợp được định lượng (theo khối lượng hoặc thể tích) vào khuôn xộp bằng nhôm hoặc chất dẻo đã được tạo hình trước (liều lượng riêng rẽ). Khuôn xộp được đặt vào thiết bị sấy

đồng khô trong 24 giờ và sau đó, thuốc rắn dạng liều thu được (viên nhện) được gắn kín bằng lá nhôm hoặc chất dẻo để ngăn chặn sự hấp thụ hơi ẩm.

Theo một phương án của sáng chế, phương pháp nêu trên có thể đòi hỏi rằng độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 8,0, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 6,4 đến 7,8. Nếu cần, độ pH có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng axit, như axit clohydric, axit phosphoric hoặc axit xitric; hoặc hợp chất bazơ như natri hydroxit, natri dihydro phosphat dehydrat, natri hydro phosphat, natri hydro cacbonat và natri cacbonat.

Theo phương án khác, phương pháp nêu trên có thể bao gồm bước sử dụng dung môi, như nước. Nếu nước được sử dụng làm dung môi, tốt hơn nếu nó được loại bỏ bằng cách sấy đồng khô.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất bộ kit chứa thuốc dạng liều qua đường miệng hòa tan nhanh trong đó thuốc dạng liều này chứa: (i) ít nhất một chất có hoạt tính sinh học, và (ii) ít nhất một chất tạo nền, trong đó thuốc dạng liều này hòa tan đáng kể trong khoang miệng, và hướng dẫn sử dụng bộ kit.

Sáng chế bây giờ sẽ được mô tả dựa vào các ví dụ không giới hạn sau. Tuy nhiên, phần mô tả các ví dụ này không nhằm giới hạn các đoạn trước đây của bản mô tả này theo cách bất kỳ, mà phần mô tả các ví dụ này được đưa ra để minh họa các phương pháp và chế phẩm theo sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 Vi ảnh quét điện tử của bề mặt của viên nhện từ mẻ số 071501B và 071502B.

FIG. 2 Vi ảnh quét điện tử của bề mặt của viên nhện từ mẻ số 0820A và 0820B.

FIG. 3 Vi ảnh quét điện tử của bề mặt của viên nhện từ mẻ số 0905MD.

FIG. 4 Vi ảnh quét điện tử của mặt cắt ngang của viên nhện từ mẻ số 071501B và 071502B.

FIG. 5 Vi ảnh quét điện tử của mặt cắt ngang của viên nhện từ mẻ số 0820A và 0820B.

FIG. 6 Vi ảnh quét điện tử của mặt cắt ngang của viên nhện từ mẻ số 0905MD.

FIG. 7 Phổ nhiễu xạ bột tia X của viên nhện từ mẻ số 071501A và 071502B.

FIG. 8 Phổ nhiễu xạ bột tia X của viên nhện từ mẻ số 0820A và 0820B.

FIG. 9 Phổ nhiễu xạ bột tia X của viên nhện từ mẻ số 0905MD.

FIG. 10 [A] Sắc phổ HPLC tiêu biểu của mẫu midazolam chuẩn ở 4,05 $\mu\text{g/mL}$ (n=3); [B] Mẫu hòa tan bột midazolam tại thời điểm 1 phút và 5 phút; [C] Mẫu hòa tan bột midazolam tại thời điểm 10 phút; [D] Mẫu hòa tan bột midazolam tại thời điểm 15 phút; và [E] mẫu midazolam chuẩn ở 8,1 $\mu\text{g/mL}$.

FIG. 11 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của mẫu viên nhện hòa tan S1 tại thời điểm 45 giây và 1 phút.

FIG. 12 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của mẫu viên nhện hòa tan S1 tại thời điểm 10 phút.

FIG. 13 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của mẫu viên nhện hòa tan S2 tại thời điểm 5 và 10 phút.

FIG. 14 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của mẫu viên nhện hòa tan S2 tại thời điểm 30 giây và 2 phút.

FIG. 15 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của mẫu viên nhện hòa tan S3 tại thời điểm 20 giây và tại thời điểm 1 phút.

FIG. 16 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của mẫu midazolam chuẩn ở 1,01 $\mu\text{g/mL}$.

FIG. 17 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của mẫu hòa tan bột midazolam tại thời điểm 30 giây.

FIG. 18 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của viên nhện hòa tan 1 tại thời điểm 1 phút và 5 phút.

FIG. 19 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của viên nhện hòa tan 1 tại thời điểm 5, 10 và 15 phút.

FIG. 20 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của mẫu viên nhện số 1 trong thử nghiệm nạp thuốc.

FIG. 21 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của viên nhện hòa tan 2 tại thời điểm 30 giây.

FIG. 22 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của viên nhện hòa tan 2 tại thời điểm 1 phút và 5 phút.

FIG. 23 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của viên nhện hòa tan 2 tại thời điểm 10, 15 và 30 phút.

FIG. 24 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của mẫu viên nhện số 2 trong thử nghiệm nạp thuốc.

FIG. 25 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của viên nhện hòa tan 3 tại thời điểm 30 giây.

FIG. 26 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của viên nhện hòa tan 3 tại thời điểm 1 phút và 5 phút.

FIG. 27 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của viên nhện hòa tan 3 tại thời điểm 10 và 15 phút.

FIG. 28 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của viên nhện hòa tan 3 tại thời điểm 30, 45 và 60 phút.

FIG. 29 Sắc phổ HPLC tiêu biểu của mẫu viên nhện số 3 trong thử nghiệm nạp thuốc.

FIG. 30 Đường cong hiệu chỉnh HPLC chuẩn của midazolam (từ 1 đến 32,4 $\mu\text{g/mL}$).

FIG. 31 Nồng độ lũy tích của midazolam được giải phóng từ viên nhện và bột midazolam trong dung dịch đệm phosphat (độ pH bằng 6,8) ở nhiệt độ 37°C.

FIG. 32 Đường cong hiệu chỉnh HPLC chuẩn của fentanyl (từ 0,5 đến 10 µg/mL).

FIG. 33 Profin hòa tan của viên nhện fentanyl trong dung dịch đệm phosphat (độ pH bằng 6,8) ở nhiệt độ 37°C, (n=4).

FIG. 34 A đến E Sắc phổ HPLC tiêu biểu của các mẫu hòa tan từ 1 đến 3 của viên nhện fentanyl tại các thời điểm lấy mẫu là 0,5, 1, 5, 10, 15 và 20 phút.

FIG. 35 A đến J Sắc phổ HPLC tiêu biểu của các mẫu hòa tan từ 4 đến 6 của viên nhện fentanyl tại các thời điểm lấy mẫu là 1, 2, 3, 4, 5, 7 và 10 phút.

Mô tả chi tiết sáng chế

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể có các biến đổi và cải biến khác ngoài các phương án đã được mô tả một cách cụ thể. Cần phải hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các biến đổi và cải biến như vậy. Sáng chế còn bao gồm tất cả các bước, đặc điểm, chế phẩm và nguyên liệu được đề cập đến hoặc được biểu thị trong bản mô tả này, một cách riêng lẻ hoặc gộp chung và bất kỳ và tất cả các tổ hợp hoặc bất kỳ của hai hoặc nhiều bước hoặc đặc điểm này.

Sáng chế không bị giới hạn trong phạm vi bởi các phương án cụ thể được mô tả 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 là rõ ràng trong phạm vi của sáng chế như được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm một hoặc nhiều khoảng giá trị (ví dụ, kích thước, nồng độ, v.v.). Khoảng giá trị sẽ được hiểu là bao gồm tất cả các giá trị trong khoảng này, kể cả các giá trị xác định khoảng này, và các giá trị gần kề khoảng này dẫn đến kết quả giống hoặc về cơ

bản giống như các giá trị gần kề ngay với kết quả giống hoặc về cơ bản giống như các giá trị gần kề ngay với giá trị đó mà xác định biên giới đối với khoảng này.

Toàn bộ phần bộc lộ của các tài liệu công bố (bao gồm các patent, đơn xin cấp patent, bài báo tạp chí, hướng dẫn thực hành trong phòng thí nghiệm, sách, hoặc các tài liệu khác) được trích dẫn ở đây đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Việc bao gồm các tài liệu này không tạo thành sự thừa nhận rằng tài liệu trích dẫn bất kỳ cấu thành tình trạng kỹ thuật hoặc là một phần của kiến thức chung thông thường của những người hoạt động trong lĩnh vực mà sáng chế có liên quan.

Trong toàn bộ bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, từ “chứa” hoặc các biến thể của nó sẽ được hiểu là ngụ ý bao gồm số nguyên, hoặc nhóm các số nguyên đã nêu, tuy nhiên không loại trừ bất kỳ số nguyên hoặc nhóm số nguyên khác. Cũng cần lưu ý rằng trong phần bộc lộ này, và đặc biệt trong các điểm yêu cầu bảo hộ và/hoặc các đoạn, các thuật ngữ như “chứa”, “được chứa” và các thuật ngữ tương tự có thể có nghĩa được quy cho nó trong luật Patent Mỹ; ví dụ, chúng có thể có nghĩa là “bao gồm”, “được bao gồm”, và các nghĩa tương tự.

“Lượng hữu hiệu có hoạt tính trị liệu” như được sử dụng ở đây đối với phương pháp điều trị và đặc biệt là liều lượng thuốc, sẽ có nghĩa là liều lượng tạo ra đáp ứng được lý đặc trưng đối với liều lượng này, thuốc được sử dụng trong số lượng đáng kể bệnh nhân cần sự điều trị này. Cần nhấn mạnh rằng “lượng hữu hiệu có hoạt tính trị liệu,” được sử dụng cho bệnh nhân cụ thể trong trường hợp cụ thể sẽ không luôn luôn hiệu quả trong việc điều trị bệnh được mô tả trong bản mô tả này, mặc dù liều lượng này được cho là “lượng hữu hiệu có hoạt tính trị liệu” bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Cần phải hiểu thêm rằng liều lượng thuốc, trong trường hợp cụ thể, được xác định dưới dạng liều qua đường miệng, hoặc có tham chiếu với mức thuốc như được xác định trong máu.

Thuật ngữ “ức chế” được xác định là bao gồm nghĩa thường được chấp nhận của nó gồm ngăn cấm, ngăn chặn, cản trở, và làm yếu, làm dừng, hoặc

làm đảo ngược sự tiến triển hoặc mức độ trầm trọng, và tác động như vậy trên triệu chứng tạo ra. Như vậy, sáng chế bao gồm cả việc sử dụng để trị liệu trong y tế và phòng ngừa, nếu thích hợp.

Thuật ngữ “nguyên liệu có 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. Trong định nghĩa này, hợp chất nhìn chung được hiểu là nghĩa là thực thể hóa học riêng biệt ở đó công thức hoặc các công thức hóa học có thể được sử dụng để mô tả chất. Các hợp chất này nhìn chung, nhưng không nhất thiết, được xác định trong tài liệu bởi hệ phân loại duy nhất như số CAS. Một số hợp chất có thể có sự 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 xác định một cách định tính. Hợp chất nhìn chung sẽ là nguyên liệu tinh khiết, mặc dù dự đoán rằng lên đến 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% của chất có thể là các tạp chất khác và các chất tương tự. Ví dụ về hợp chất có hoạt tính sinh học là, nhưng không giới hạn ở, chất diệt nấm, chất diệt loài gây hại, thuốc diệt cỏ, chất xử lý hạt giống, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng, dưỡng dược, chất có hoạt tính về mặt dược học, chất sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic, chất phụ gia, thực phẩm và các thành phần và các chất tương tự thực phẩm, chất tương đồng và dẫn xuất bậc nhất của chúng. Chất chứa hợp chất có hoạt tính sinh học là chất bất kỳ mà có hợp chất có hoạt tính sinh học là một trong số các thành phần của nó. Ví dụ về chất chứa hợp chất có hoạt tính sinh học là, nhưng không giới hạn ở, chế phẩm và sản phẩm dược, chế phẩm và sản phẩm mỹ phẩm, chế phẩm và sản phẩm công nghiệp, chế phẩm và sản phẩm nông nghiệp, thực phẩm, hạt giống, ca cao và chất rắn của ca cao, cà phê, thảo mộc, gia vị, các nguyên liệu cây trồng khác, khoáng chất, sản phẩm động vật, vỏ và các nguyên liệu khung xương khác.

Bất kỳ các thuật ngữ nêu trên, “có hoạt tính về mặt sinh học”, “hoạt tính”, “nguyên liệu hoạt tính” sẽ có cùng nghĩa như chất có hoạt tính sinh học.

Như được sử dụng ở đây "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và chất

kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm sự hấp thụ, và các chất tương tự tương thích về mặt sinh lý. Tốt hơn nếu, chất mang là thích hợp để sử dụng qua đường miệng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Chế phẩm theo sáng chế được điều chế theo phương pháp và các thành phần như được nêu dưới đây trong Bảng 1:

Bảng 1: Thành phần của chế phẩm thuốc rắn dạng liều hòa tan nhanh

Thành phần	Lượng (g)	% khối lượng
Natri cacbonat BP/USP	10	0,075
Natri carboxymetylxenluloza BP/USP	20	0,149
Polyetylen glycol 2000 BP/USP	50	0,374
Glyxin BP/USP	100	0,747
Xenluloza vi tinh thể BP/USP	200	1,495
Amylopectin BP/USP	500	3,737
Lactoza BP/USP	1000	7,474
Manitol BP/USP	1500	11,211
Nước tinh khiết BP/USP	10000	74,738

Natri carboxymetylxenluloza và amylopectin được bổ sung trong một phần nước tinh khiết bằng cách trộn kỹ bằng thiết bị khuấy. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong mười phút để cho phép hòa tan polyme. Ngay khi dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, polyetylen glycol 2000, glyxin, natri cacbonat, xenluloza vi tinh thể, lactoza và manitol được bổ sung riêng rẽ, trong điều kiện khuấy để thu được dung dịch đồng nhất. Độ nhớt của dung dịch được xác định ở nhiệt độ 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Brookfield Digital (Brookfield Engineering Laboratories Inc, MA, USA).

Hỗn hợp thu được được chuyển bằng pipet và được cân chính xác vào bao bì xộp đã được tạo hình trước, và sau đó được chuyển vào máy đông lạnh (nhiệt độ -30°C) trong khoảng 24 giờ. Sau khi làm đông lạnh, mẫu được sấy

đông khô (DYNAVAC, Australia) trong 24 giờ. Mẫu điều chế được bảo quản trong bình hút ẩm trên silica gel ở nhiệt độ trong phòng.

Các chế phẩm bổ sung sau được điều chế bằng phương pháp như được nêu ở trên. Về cơ bản, các mẫu từ 1 đến 6 được dựa trên chế phẩm đã được mô tả ở trên, có bổ sung hương liệu và/hoặc chất màu.

Mẫu 1. Mẫu 1 ngoài ra còn chứa hương liệu.

Thành phần	Lượng (g)	% khối lượng
Natri cacbonat	1	0,08
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Hương cam	10	0,74
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	7,42
Manitol	150	11,13
Nước tinh khiết	1000	74,18

Mẫu 2. Ngoài ra còn chứa hương liệu và chất điều chỉnh độ pH (axit xitric).

Thành phần	Lượng (g)	% khối lượng
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15
Axit xitric	5	0,37
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Hương bạc hà	10	0,74
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,70
Lactoza	100	7,39
Manitol	150	11,09
Nước tinh khiết	1000	73,91

Mẫu 3. Ngoài ra còn chứa hương liệu và chất tạo màu

Thành phần	Lượng (g)	% khối lượng
FD & C đỏ	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri	2	0,15

carboxymethylxenluloza		
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Hương nho	9,9	0,74
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	7,42
Manitol	150	11,13
Nước tinh khiết	1000	74,18

Mẫu 4. Ngoài ra còn chứa hương liệu, chất tạo màu và chất tăng cường sự hấp thụ.

Thành phần	Lượng (g)	% khối lượng
FD & C xanh da trời	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymethylxenluloza	2	0,15
β -Xyclodextrin	5	0,37
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Hương nho	9,9	0,73
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	7,42
Manitol	145	10,76
Nước khử ion	1000	74,19

Mẫu 5. Ngoài ra còn chứa chất tạo màu và chất làm ngọt

Thành phần	Lượng (g)	% khối lượng
FD & C đỏ	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymethylxenluloza	2	0,15
Aspartam	5	0,37
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Hương anh đào	9,9	0,73
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactoza	100	7,42
Manitol	145	10,76
Nước khử ion	1000	74,19

Mẫu 6. Ngoài ra còn chứa chất tạo màu và chất điều chỉnh độ pH

Thành phần	Lượng (g)	% khối lượng
FD & C đỏ	0,1	0,01
Natri cacbonat	1	0,07
Natri carboxymetylxenluloza	2	0,15
Natri hydro cacbonat	5	0,37
Polyetylen glycol 2000	5	0,37
Hương mâm xôi	9,9	0,73
Glyxin	10	0,74
Xenluloza vi tinh thể	20	1,48
Amylopectin	50	3,71
Lactosa	100	7,42
Manitol	145	10,76
Nước khử ion	1000	74,19

Sau đó, nhiều mẻ khác nhau của thuốc rắn dạng liều hòa tan nhanh được điều chế dựa trên chế phẩm được thể hiện trong Bảng 1 và được điều chế như được nêu trong Ví dụ 1 ở trên. Số mẻ và thành phần được liệt kê trong Bảng 2.

Bảng 2: Các thành phần của chế phẩm được sử dụng để nghiên cứu

	Mẻ 071501 B	Mẻ 071502B	Mẻ 0820A	Mẻ 0820B	Mẻ 0905MD	Mẻ 1003FEN
Thành phần	Lượng (g)	Lượng (g)	Lượng (g)	Lượng (g)	Lượng (g)	Lượng (g)
Amylopectin	1,0	1,0	1,0	0,00	1,0	0,5
Manitol	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	1,5
Lactosa	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,0
Glyxin	0,2	0,2	0,5	0,3	0,2	0,1
PEG 2000	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,05
Natri Carboxymetyl xenluloza	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,02
Natri cacbonat	0	0,02	0	0	0,02	0,01
Tinh bột	1,0	0	0	0	0	0
Avicel	0,2	0,2	0,00	0,2	0,2	0,1
Thành phần có hoạt tính dược học	0	0	0	0	0,255 midazolam(bazo)	0,004 fentanyl xitrat (2,5 mg bazo fentanyl)
Nước tinh khiết	40	40	40	40	40	20

Các quan sát chung

Quy trình của Ví dụ 1 được lặp lại, ngoại trừ rằng polyetylen glycol 1000 được sử dụng thay cho polyetylen glycol 2000, để nhờ đó tạo ra thuốc dạng liều hoàn tan nhanh. Tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng không có sự khác biệt đáng kể giữa việc sử dụng polyetylen glycol 1000 hoặc polyetylen glycol 2000 (kết quả không được thể hiện). Tác giả sáng chế đã phát hiện thấy việc bổ sung tinh bột tạo ra viên nhện cứng, và ít thích hợp hơn đối với thuốc rắn dạng liều hòa tan nhanh theo sáng chế.

Độ đồng đều khối lượng

Độ đồng đều khối lượng của thuốc dạng liều hoàn tan nhanh (viên nhện) được thử nghiệm theo thử nghiệm của Dược điển Anh (BP) 2009. Tức là, 20 viên nhện từ mỗi trong số các chế phẩm được liệt kê trong Bảng 2 nêu trên được cân riêng rẽ, và khối lượng trung bình và chuẩn tương đối được tính toán. Tất cả các viên nhện đã được điều chế từ các chế phẩm khác nhau đều có sự biến đổi khối lượng chấp nhận được nằm trong khoảng từ 0,25 đến 2%.

Độ cứng

Độ cứng của các chế phẩm liều lượng được liệt kê trong Bảng 2 cũng được thử nghiệm. Độ bền cơ học của viên nén được gọi là “độ cứng”. Độ cứng của viên nhện được xác định bằng cách sử dụng máy kiểm tra độ cứng Erweka (Germany). Các giá trị của độ cứng từ các chế phẩm khác nhau nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4,0 kg. Đã quan sát thấy rằng độ cứng của chế phẩm tăng khi Avicel được bổ sung vào chế phẩm (kết quả không được thể hiện).

Độ giòn

Độ bền của thuốc rắn dạng liều hòa tan nhanh (viên nhện), tức là, khả năng được làm giảm từ chất rắn thành các miếng nhỏ của chúng được xác định. Thử nghiệm được thực hiện theo Phương pháp BP 2009 (tức là, độ giòn của viên nén chưa được bao), sử dụng máy kiểm tra độ giòn Erweka (Đức). Mẫu của 20 viên nhện được cân chính xác và được đặt trong thiết bị. Sử dụng thời gian quay là bốn phút ở tốc độ 25 vòng/phút. Viên nhện được lấy ra và được cân lại và sự tổn thất khối lượng tính theo phần trăm được tính toán. Đã phát hiện thấy rằng

sự tổn thất khối lượng của 20 viên nhện nằm trong khoảng từ 8 đến 20%. Mặc dù sự tổn thất khối lượng này không tuân theo chuẩn BP 2009 là khoảng 1% sự tổn thất khối lượng đối với viên nén đã được nén, không có chuẩn như vậy đối với viên nhện trong toán đồ BP hoặc USP.

Phân tích độ ẩm

Hàm lượng ẩm của viên nhện được phân tích sau khi sấy đông khô sử dụng 870 Karl Fisher Titrino Plus (Metrohm Ag, Germany). Các kết quả cho thấy rằng hàm lượng ẩm dư thay đổi từ 1% đến 5% đối với các chế phẩm khác nhau.

Phân tích bằng kính hiển vi quét điện tử

Hình thái của bề mặt và mặt cắt ngang của chế phẩm viên nhện được chọn được quan sát bằng cách sử dụng kính hiển vi quét điện tử (SEM) (Zeiss, EVO 40 XVP, the Oxford Instrument, UK). Mẫu mặt cắt ngang được điều chế bằng cách cắt miếng mỏng của viên nhện bằng cách sử dụng dao mổ. Mẫu được phủ cacbon trước khi kiểm tra. Điện áp gia tốc là 10 kV.

Các hình ảnh SEM được thể hiện trên các Fig từ 1 đến 6 minh họa tính chất xốp cao của viên nhện trên cả bề mặt và cấu trúc bên trong. Một cách rõ ràng, có sự khác nhau về hình thái giữa các chế phẩm khác nhau. Sự khác nhau này cho thấy rằng các chất phụ gia được sử dụng ảnh hưởng đến vi cấu trúc của viên nhện. Ngoài ra, vi cấu trúc có thể đưa ra sự giải thích về độ cứng, độ giòn, thời gian phân hủy, và thậm chí cả profin hòa tan khác nhau của viên nhện được điều chế từ các chế phẩm khác nhau.

Nhiều xạ bột tia X (XRD)

Các thử nghiệm nhiễu xạ tia X được tiến hành bằng cách sử dụng Bruker D8 Advance (Germany) với bộ dò LynEye. Bức xạ được sử dụng là $\text{CuK}\alpha$ được lọc niken, mà được tạo ra bằng cách sử dụng điện áp gia tốc là 40 kV và dòng điện catốt là 40 mA. Các mẫu được quét trên khoảng 2 theta nằm trong khoảng từ 7,5 đến 70 độ, và thời gian đếm ở 1 giây cho mỗi 0,02 độ.

Trạng thái vật lý của các nguyên liệu trong viên nhện là rõ ràng trong phổ nhiễu xạ tia X. Phổ đối với ba chế phẩm khác nhau như được điều chế theo

Bảng 2 được thể hiện trên các Fig từ 7 đến 9. Đã quan sát thấy rằng tất cả các mẫu bột của viên nhện được điều chế được chiếm ưu thế bởi các đỉnh tán xạ mạnh được định vị xấp xỉ ở 2-theta là $9,58^\circ$, $19,68^\circ$ và $20,05^\circ$, mà biểu thị tính chất tinh thể. Phát hiện này cũng được ủng hộ bởi số liệu tạo ra từ SEM (xem các Fig 1-6). Thực tế, các chất phụ gia được sử dụng trong các chế phẩm, như glyxin, lactoza, manitol và xenluloza vi tinh thể về bản chất là tinh thể. Đã quan sát thấy rằng có sự thay đổi trạng thái vật lý tối thiểu trong hệ phân tán rắn.

Phân tích sự phân rã và hòa tan

Thử nghiệm sự phân rã và hòa tan được tiến hành bằng cách sử dụng Thiết bị I (BP 2009, thiết bị Basket). Thiết bị hòa tan Erweka (Hesenstamm, Germany) được sử dụng cho cả hai thử nghiệm. Nhiệt độ của môi trường được giữ ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Đối với thử nghiệm về sự phân rã, viên nhện được đặt trong giỏ hình trụ và được thấm ướt trên đáy bằng cách tiếp xúc với nước cất trong bình hình trụ. Thời gian hòa tan tổng cộng của mỗi viên nhện được ghi lại, và giá trị trung bình được tính toán.

Đối với thử nghiệm về độ hòa tan:

(i) Viên nhện (Mê 0905MD) chứa midazolam làm thuốc mẫu được sử dụng để xác định cơ chế giải phóng thuốc từ hệ theo cả phương pháp thùng BP và cánh khuấy USP (xem FIG. 17). Môi trường hòa tan là 500 mL dung dịch đệm phosphat (giá trị pH gần với dịch nước bọt ở 6,8), với tốc độ quay cánh khuấy ở 75 vòng/phút. Ở khoảng thời gian đã nêu (ví dụ, 0,5, 1, 2, 3, 5 10 15, 20 và 30 phút), 2 mL dung dịch được lấy mẫu và được thay thế bằng thể tích ngang bằng của môi trường mới để duy trì thể tích tổng cộng không đổi. Các mẫu được lọc qua thiết bị lọc vi lỗ $0,2\ \mu\text{m}$. Thuốc đã được giải phóng được xác định bởi HPLC.

Hệ HPLC gồm bơm Waters 1525, cột Waters Symmetry C_{18} ($5\ \mu\text{m}$, $150 \times 4,6\ \text{mm}$), và bộ dò Waters UV 484. Pha động là axetonitril: đệm amoni axetat 10 mM (40 : 60, theo thể tích, pH 4,10) và tốc độ chảy là 1,2 ml/phút ở nhiệt độ môi trường. Các đỉnh được ghi ở 220 nm, và giới hạn định lượng là khoảng 1

ng/ml. Đường cong hiệu chỉnh đối với các nồng độ 1-32,4 µg/mL (hiệu chỉnh sáu điểm) là tuyến tính [$y=870714x+52057$ ($r=0,9998$), y biểu thị diện tích đỉnh của midazolam và x là nồng độ của mẫu].

Đường cong hiệu chỉnh HPLC chuẩn đối với Midazolam được thể hiện trên Fig. 30. Các kết quả như được thể hiện trên Fig. 31 cho thấy rằng thời gian phân hủy trung bình là ít hơn 15 giây; và các nghiên cứu về độ hòa tan cũng cho thấy tốc độ giải phóng nhanh của midazolam, hầu hết 75% midazolam đã hòa tan trong một phút. Bột midazolam thô hòa tan chậm hơn một cách đáng kể. Điều này có thể cho thấy sự thay đổi của dạng tinh thể midazolam trong viên nhện, mà cũng rõ ràng trong tia X. Phổ tia X chỉ rõ sự vô định hình hóa của midazolam trong quy trình sấy đông khô.

Các kết quả của phân tích HPLC trên các mẫu chế phẩm khác nhau như được điều chế theo Bảng 1 được thể hiện trên các Fig từ 11 đến 29. Các Fig từ 10 A đến 10 E minh họa HPLC của mẫu midazolam chuẩn, và mẫu hòa tan bột midazolam. Các Fig từ 11 đến 16 là sắc phổ HPLC của mẫu viên nhện hòa tan từ 1 đến 3 (S1, S2 và S3, phương pháp thùng BP). Nói một cách ngắn gọn, các mẫu 1, 2 và 3 được điều chế theo Bảng 1 và là các mẫu bộ ba của cùng chế phẩm. Fig. 17 minh họa sắc phổ HPLC của Mẻ 0905MD, chứa midazolam để làm thuốc mẫu.

Các Fig từ 18 đến 29 phản ánh sắc phổ HPLC của ba mẫu viên nhện hòa tan khác (phương pháp cánh khuấy USP). Như được bàn luận ở trên, tốc độ hòa tan của viên nhện chứa midazolam làm thuốc thử nghiệm được xác định. Các mẫu được lấy tại thời điểm 0,5 phút, 1 phút, 5, phút, 10 phút và 15 phút.

Các kết quả của viên nhện từ 1 đến 3 (Mẻ 0905MD) được thể hiện trong các giới hạn thời gian này trên các Fig từ 18 đến 29. Thử nghiệm nạp thuốc cũng được thực hiện đối với ba viên nhện khác (Mẻ 0905MD).

Đã cho thấy rằng viên nhện theo sáng chế có khả năng hòa tan hoàn toàn trong khoảng 15 giây và không để lại cặn bất kỳ sau đó.

(ii) Viên nhện (Mẻ 1003FEN) chứa fentanyl để làm thuốc mẫu được sử dụng để xác định cơ chế giải phóng thuốc từ hệ theo phương pháp thùng BP.

Tốc độ hòa tan của viên nhện được xác định theo thể tích nhỏ (10 mL dung dịch đệm phosphat, độ pH bằng 6,8) với tốc độ quay của thùng là 50 vòng/phút. Tại các khoảng thời gian đã nêu (ví dụ, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10 và 15 phút), 0,5 mL dung dịch được lấy mẫu và được thay thế bằng thể tích ngang bằng của môi trường mới. Thuốc được giải phóng được xác định bằng HPLC.

Pha động là methanol: axit phosphoric nồng độ 0,4% (50 : 50, theo thể tích, pH 2,3) và tốc độ chảy là 1,2 ml/phút ở nhiệt độ môi trường. Bước sóng kiểm tra là ở 210 nm. Đường cong hiệu chỉnh đối với các nồng độ 0,5-10 µg/mL (hiệu chỉnh tám điểm) là tuyến tính [$y=316668x+4675,7$, ($r=0,9999$)], y biểu thị diện tích đỉnh của fentanyl và x là nồng độ của các mẫu]. Đường cong chuẩn của thử nghiệm được thể hiện trên Fig. 32.

Viên nhện fentanyl đã được điều chế (Mê 1003FEN) cho thấy sự biến đổi khối lượng là $\pm 2,55\%$, và hàm lượng fentanyl trung bình tính theo phần trăm của viên nhện là 91,32% (chuẩn BP đối với giới hạn hàm lượng đồng đều nằm trong khoảng từ 85 đến 115%). Thời gian phân hủy trung bình là ít hơn 15 giây; và các nghiên cứu hòa tan cũng cho thấy tốc độ giải phóng nhanh của fentanyl. Hầu hết 90% fentanyl đã hòa tan trong một phút. Profin hòa tan được biểu thị trên Fig. 33.

Sắc phổ HPLC của sáu mẫu hòa tan của viên nhện fentanyl được thu gom và được thể hiện trên các Fig từ 34 A đến E (Các mẫu từ 1 đến 3) và các Fig từ 35 A đến J. (Các mẫu từ 4 đến 6). Tiến hành lấy mẫu của mỗi viên nhện thử nghiệm tại thời điểm 0,5, 1, 5, 10, 15 và 20 phút đối với các mẫu hòa tan từ 1 đến 3, và tại thời điểm 1, 2, 3, 4, 5, 7 và 10 phút đối với các mẫu hòa tan từ 4 đến 6.

Thuốc dạng liều hoàn tan nhanh là hệ phân tán rắn của thuốc vào nền xốp. Sau khi dùng, thuốc dạng liều này phân rã nhanh trong khoang miệng, và cho phép hòa tan nhanh thuốc cần được hấp thụ bằng cách khuếch tán trực tiếp vào hệ tuần hoàn vòng lớn, và tránh được tác động chuyển hóa lần đầu. Sáng chế có khả năng tạo ra đường dùng thuốc thay thế và tạo ra tỷ lệ tác dụng phụ thấp hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thuốc dạng liều ở dạng viên nhện sấy đông khô, rắn, xộp hòa tan và phân rã nhanh thích hợp để giải phóng chất có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, trong đó thuốc dạng liều này chứa:

(a) chất có hoạt tính sinh học; và

(b) chất tạo nền chứa amylopectin với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 17% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều;

trong đó thuốc dạng liều này phân rã đáng kể trong khoang miệng.

2. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 1, trong đó chất có hoạt tính sinh học có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 95% khối lượng theo khối lượng khô của thành phần của thuốc dạng liều này.

3. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 1, trong đó thuốc dạng liều này còn chứa chất tạo nền thứ hai, trong đó chất tạo nền thứ hai này là xenluloza vi tinh thể.

4. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 3, trong đó xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% khối lượng theo khối lượng khô của thành phần của thuốc dạng liều này.

5. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 1, trong đó thuốc dạng liều này còn chứa chất tạo nền thứ hai, trong đó chất tạo nền thứ hai này là glyxin.

6. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 5, trong đó glyxin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% khối lượng theo khối lượng khô của thành phần của thuốc dạng liều này.

7. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 1, trong đó thuốc dạng liều này còn chứa chất tạo nền thứ hai, trong đó chất tạo nền thứ hai này là manitol.

8. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 7, trong đó manitol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 80 % khối lượng theo khối lượng khô của thành phần của thuốc dạng liều này.

9. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thuốc dạng liều này còn chứa ít nhất một chất làm trơn.
10. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 9, trong đó ít nhất một chất làm trơn chứa polyetylen glycol (PEG) 2000.
11. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 10, trong đó PEG 2000 có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% khối lượng theo khối lượng khô của thành phần của thuốc dạng liều này.
12. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thuốc dạng liều này còn chứa ít nhất một chất phản ứng đệm.
13. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 12, trong đó ít nhất một chất phản ứng đệm chứa natri cacbonat.
14. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 13, trong đó natri cacbonat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% khối lượng theo khối lượng khô của thành phần của thuốc dạng liều này.
15. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thuốc dạng liều này còn chứa ít nhất một chất tăng cường sự hấp thụ.
16. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 15, trong đó ít nhất một chất tăng cường sự hấp thụ chứa β -xyclodextrin.
17. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 16, trong đó β -xyclodextrin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% khối lượng theo khối lượng khô của thành phần của thuốc dạng liều này.
18. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thuốc dạng liều này còn chứa ít nhất một chất keo tụ.
19. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thuốc dạng liều này còn chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt.

20. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thuốc dạng liều này còn chứa ít nhất một chất phụ gia.

21. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thuốc dạng liều này còn chứa ít nhất một chất tạo màu.

22. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 21, trong đó ít nhất một chất tạo màu được chọn từ nhóm bao gồm chất màu FD & C màu xanh da trời số 2 và màu đỏ số 40, và tổ hợp của chúng.

23. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thuốc dạng liều này còn chứa ít nhất một chất tạo hương.

24. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm 23, trong đó ít nhất một chất tạo hương được chọn từ nhóm bao gồm hương cam, hương bạc hà, hương mâm xôi, caramen, aspartam, sacarin, và tổ hợp của chúng.

25. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thuốc dạng liều này là viên nhện.

26. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thuốc dạng liều này hòa tan đáng kể ngay khi được đặt trong khoang miệng trong khoảng thời gian được chọn từ nhóm bao gồm: ít hơn 50 giây, ít hơn 40 giây, ít hơn 30 giây, ít hơn 20 giây, ít hơn 15 giây, ít hơn 10 giây, ít hơn 7,5 giây, ít hơn 5 giây, ít hơn 4 giây, ít hơn 3 giây, ít hơn 2 giây.

27. Thuốc rắn dạng liều hòa tan và phân rã nhanh theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thuốc dạng liều này còn chứa ít nhất một chất mang được dụng.

28. Phương pháp sản xuất thuốc dạng liều ở dạng viên nhện rắn, xốp hòa tan và phân rã nhanh thích hợp để giải phóng chất có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, phương pháp này bao gồm các bước:

(i) kết hợp chất tạo nền chứa amylopectin với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 17% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều với chất có hoạt tính sinh học để tạo thành hỗn hợp đồng nhất; và

(ii) sấy đông khô hỗn hợp để tạo thành thuốc rắn dạng liều,

trong đó thuốc dạng liều này phân rã đáng kể trong khoang miệng.

29. Phương pháp theo điểm 28, trong đó phương pháp này còn bao gồm định lượng hỗn hợp trong khuôn xếp bằng chất dẻo hoặc nhôm đã được tạo hình trước.

30. Phương pháp theo điểm 29, trong đó kỹ thuật sấy đông khô được sử dụng để loại bỏ dung môi ra khỏi khuôn xếp.

31. Phương pháp theo điểm 30, trong đó phương pháp này còn bao gồm gắn kín thuốc rắn dạng liều bằng lá nhôm hoặc chất dẻo để ngăn chặn sự hấp thụ hơi ẩm.

32. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 28 đến 31, trong đó phương pháp này còn bao gồm bổ sung chất điều chỉnh độ pH để duy trì độ pH của hỗn hợp trong khoảng từ 3,0 đến 8,0.

33. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 28 đến 32, trong đó phương pháp này còn bao gồm bổ sung dung môi.

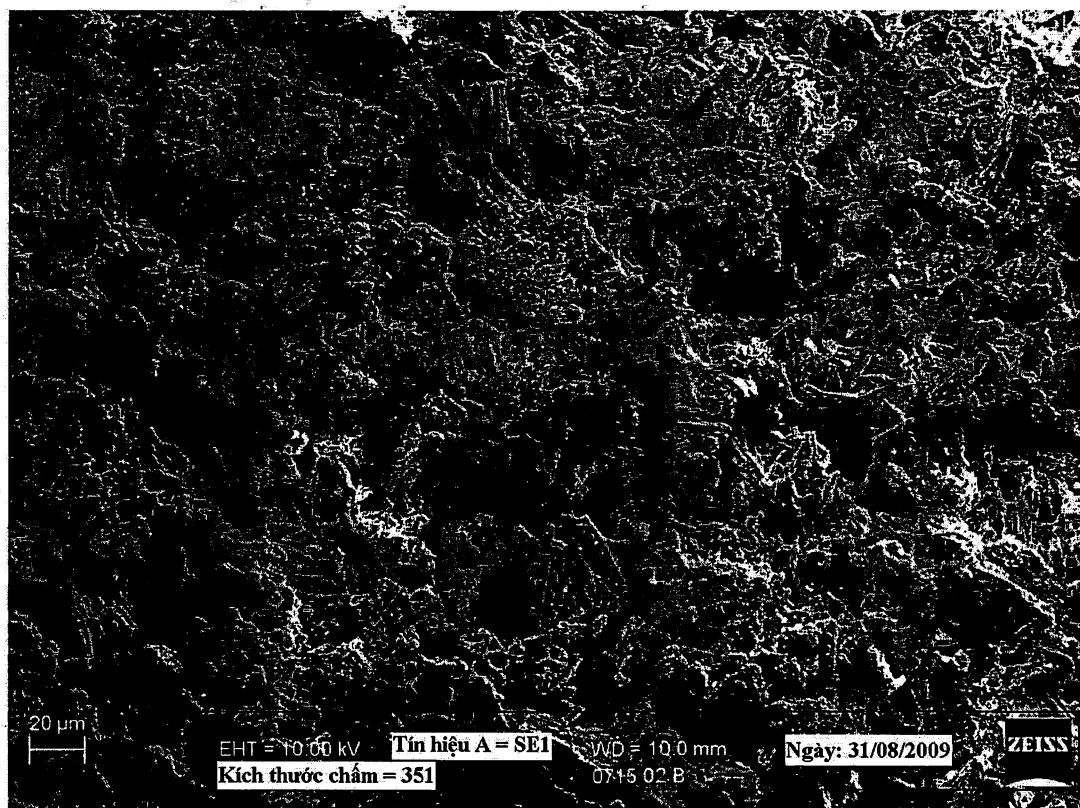
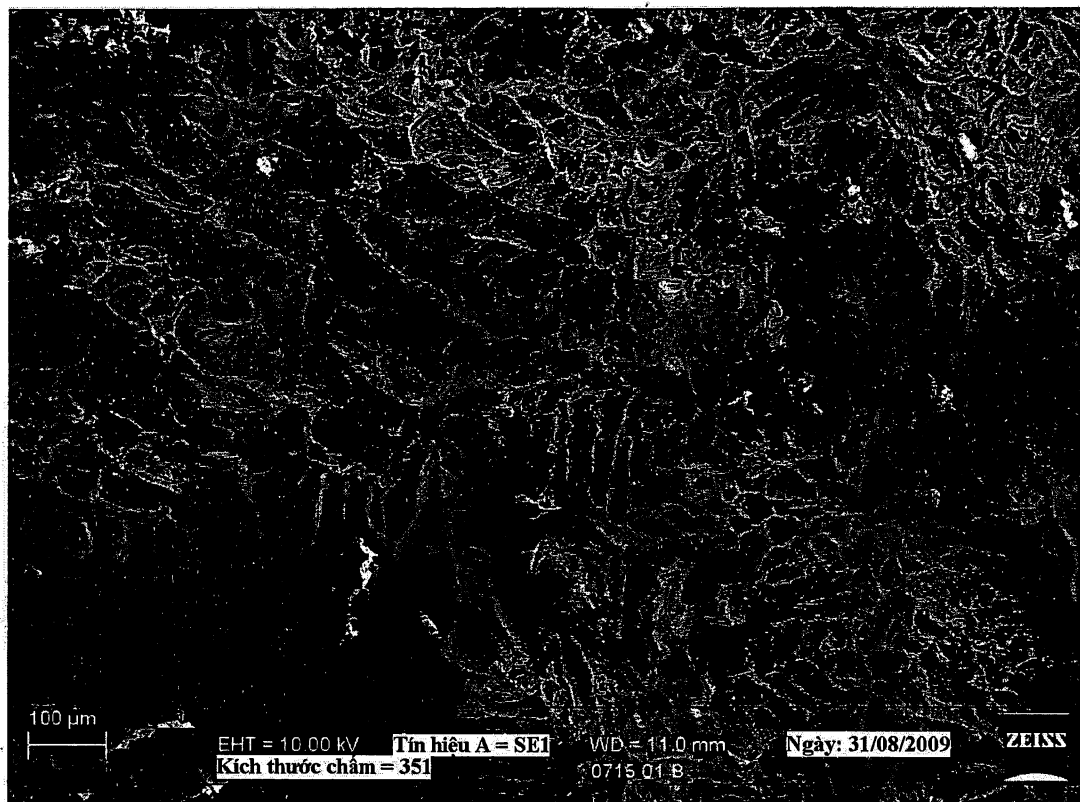
34. Bộ kit chứa (a) thuốc dạng liều ở dạng viên nhện rắn, xếp hòa tan và phân rã nhanh thích hợp để giải phóng chất có hoạt tính sinh học trong khoang miệng, trong đó thuốc dạng liều này chứa:

(i) chất có hoạt tính sinh học; và

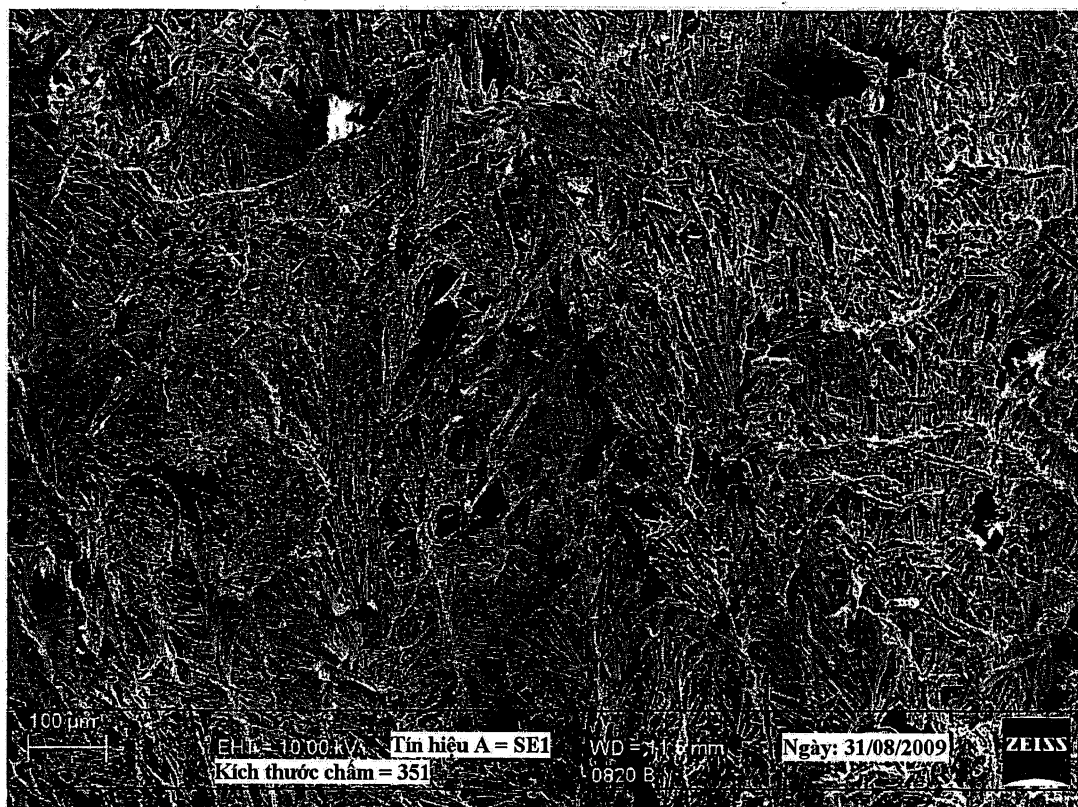
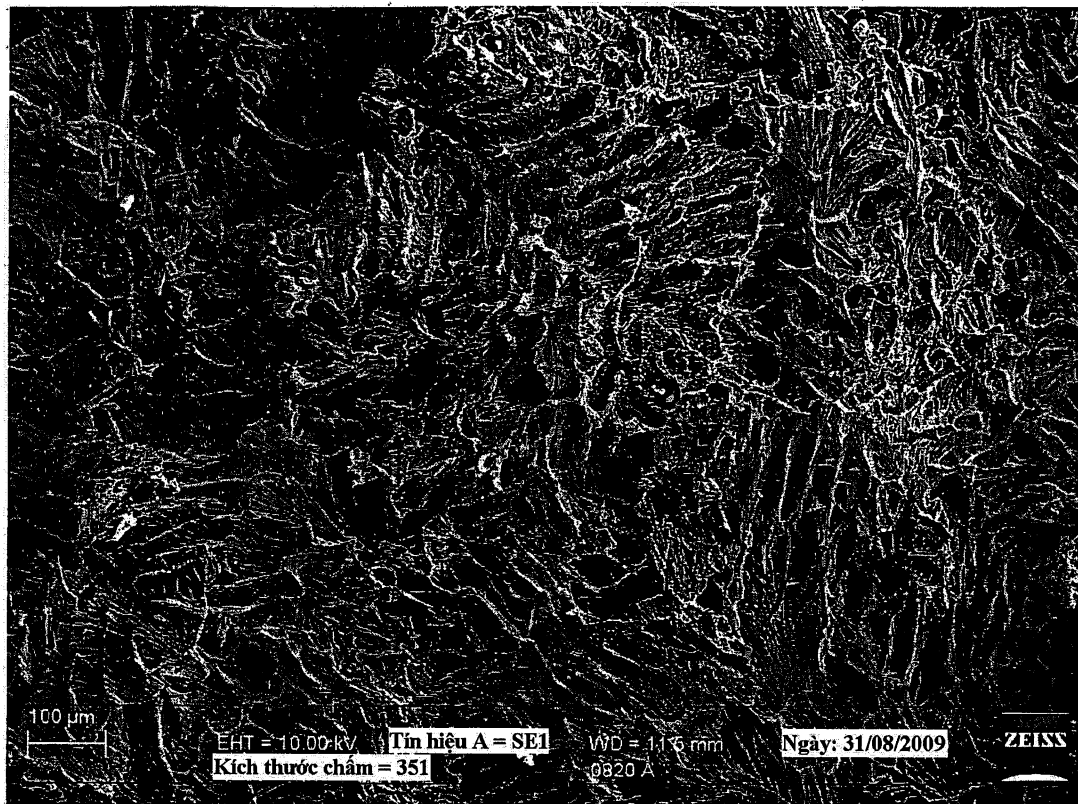
(ii) chất tạo nền chứa amylopectin với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 17% theo khối lượng khô của thuốc dạng liều;

trong đó thuốc dạng liều này phân rã đáng kể trong khoang miệng

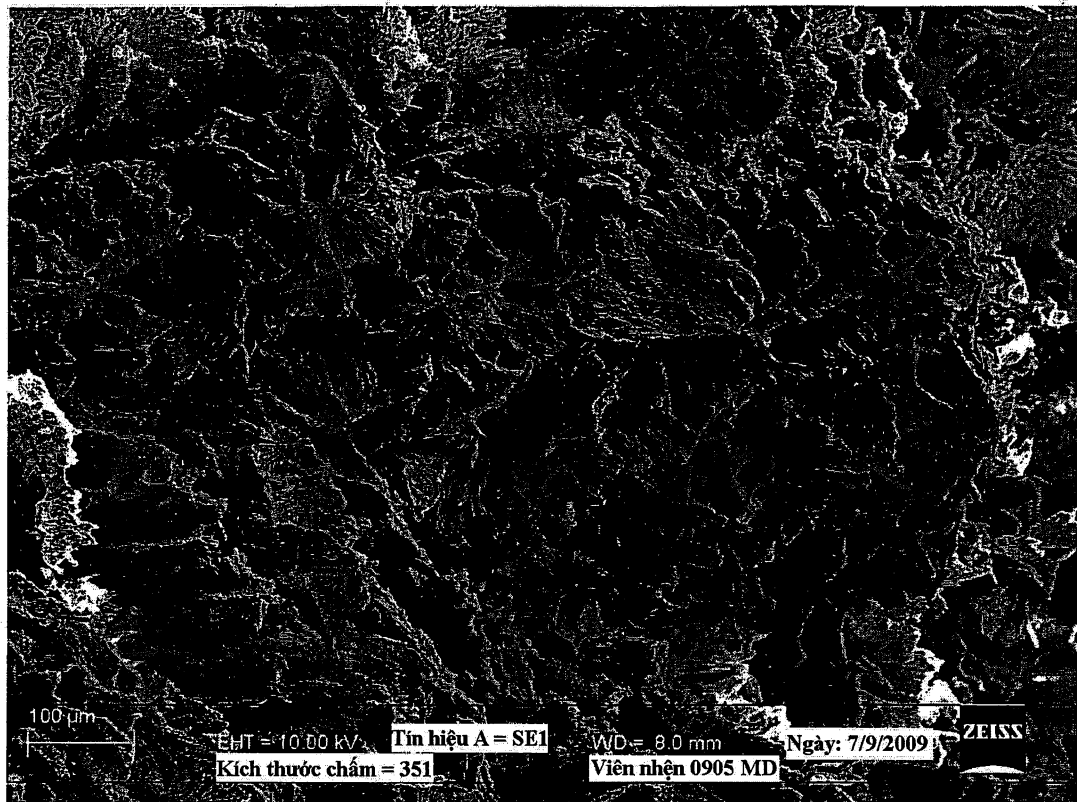
và (b) hướng dẫn sử dụng.

**FIG. 1**

2/52

**FIG. 2**

3/52

**FIG.3**

4/52

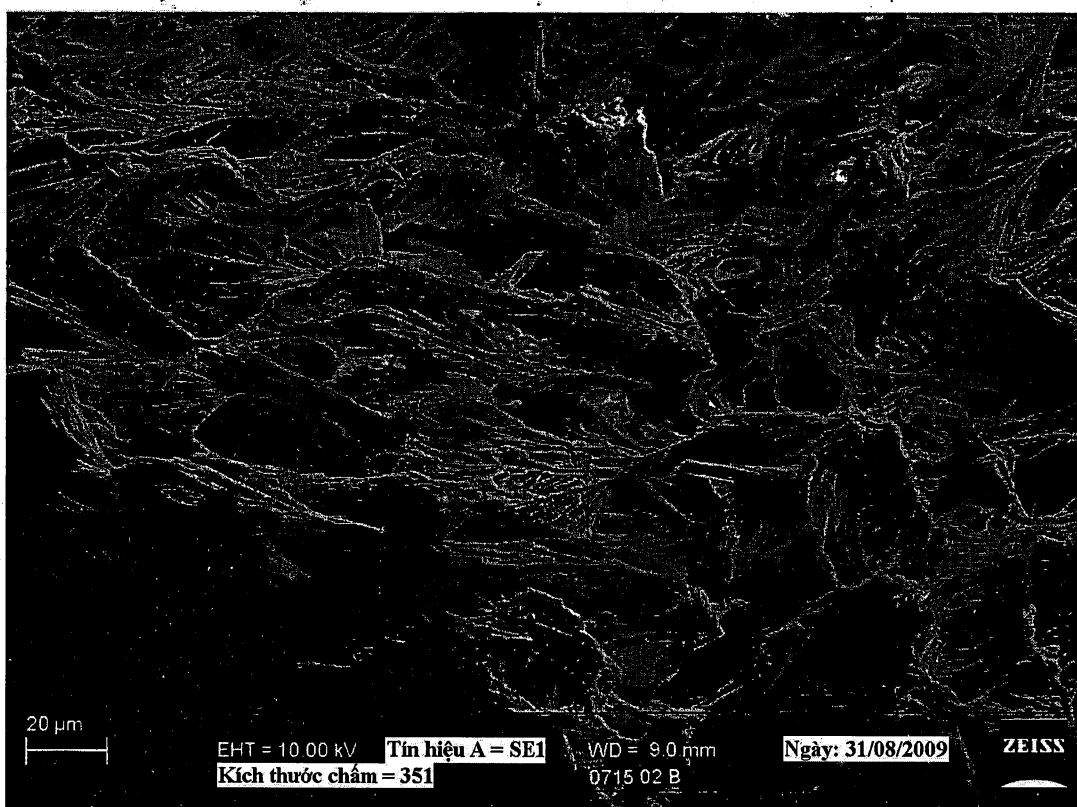
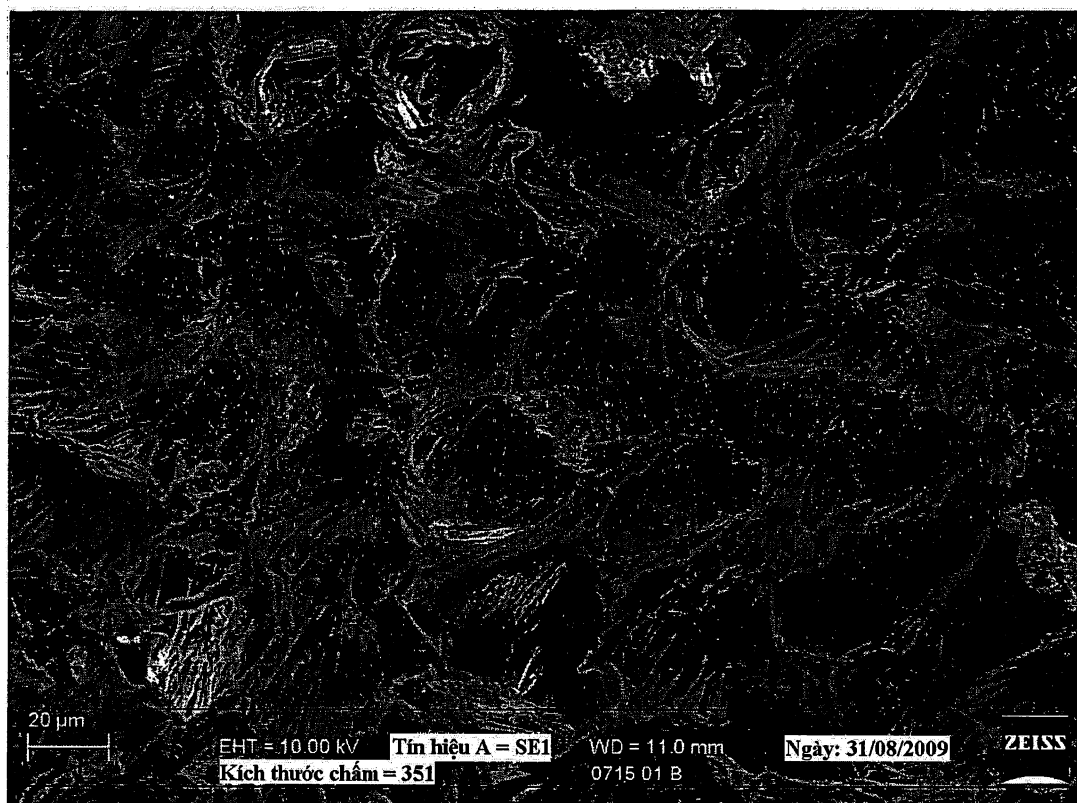


FIG. 4

5/52

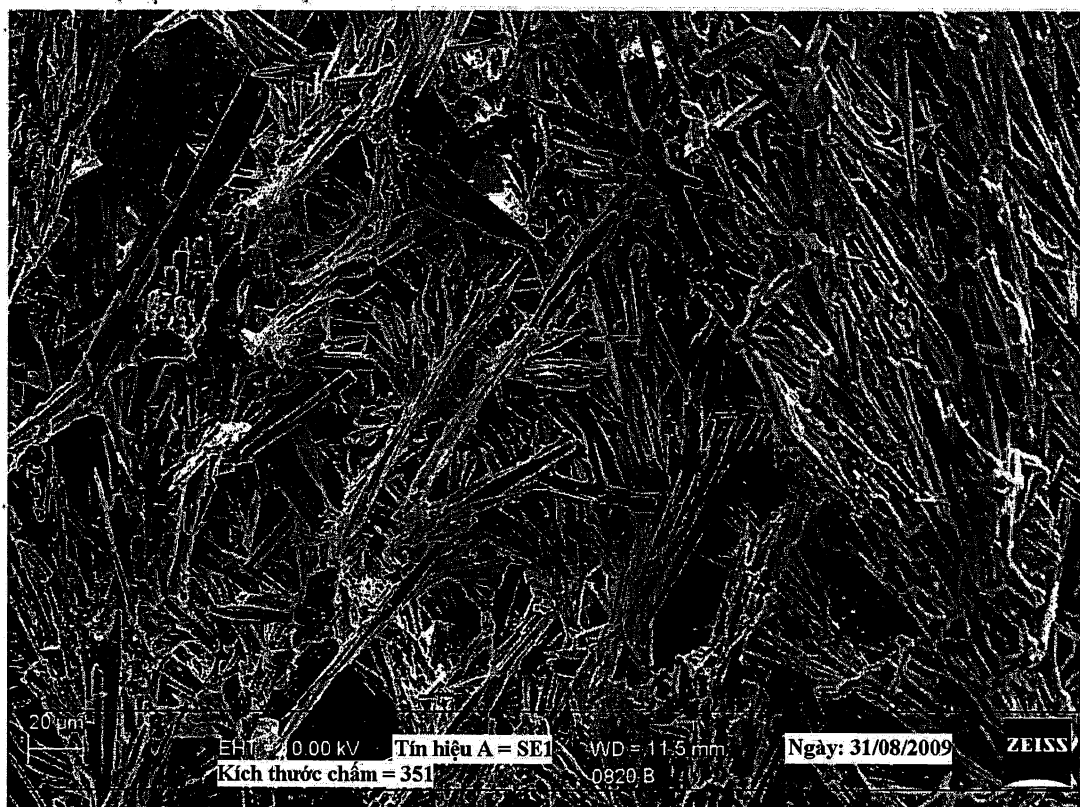
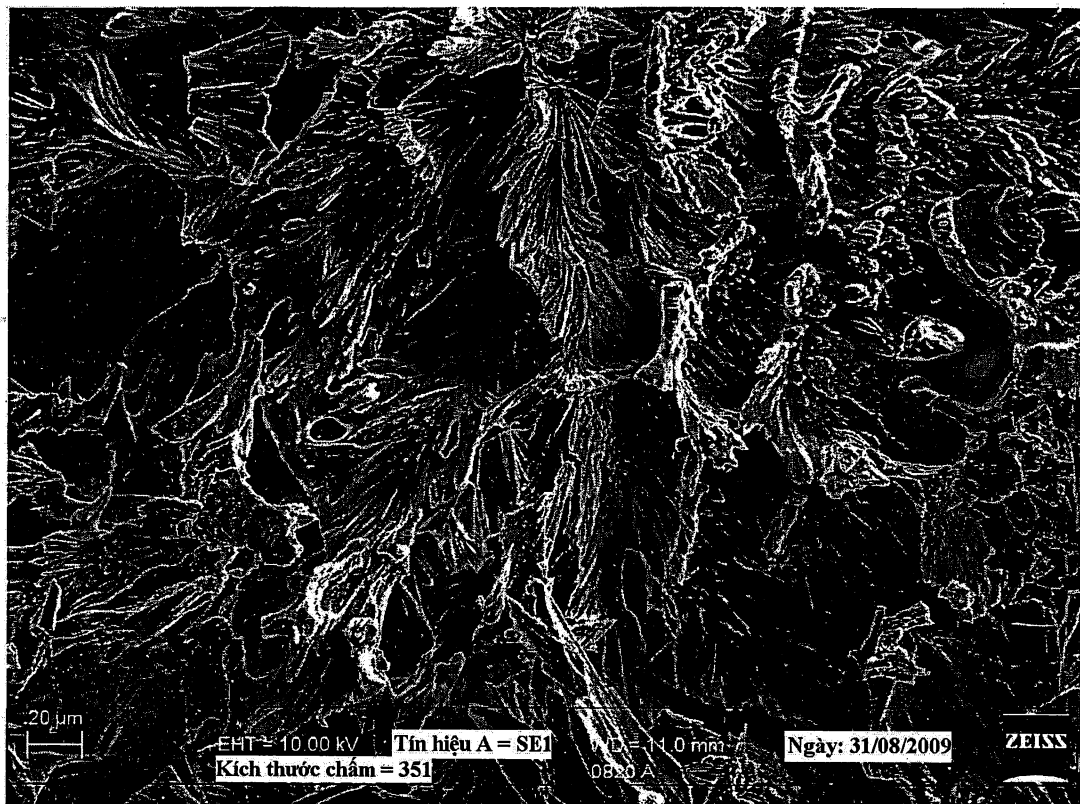
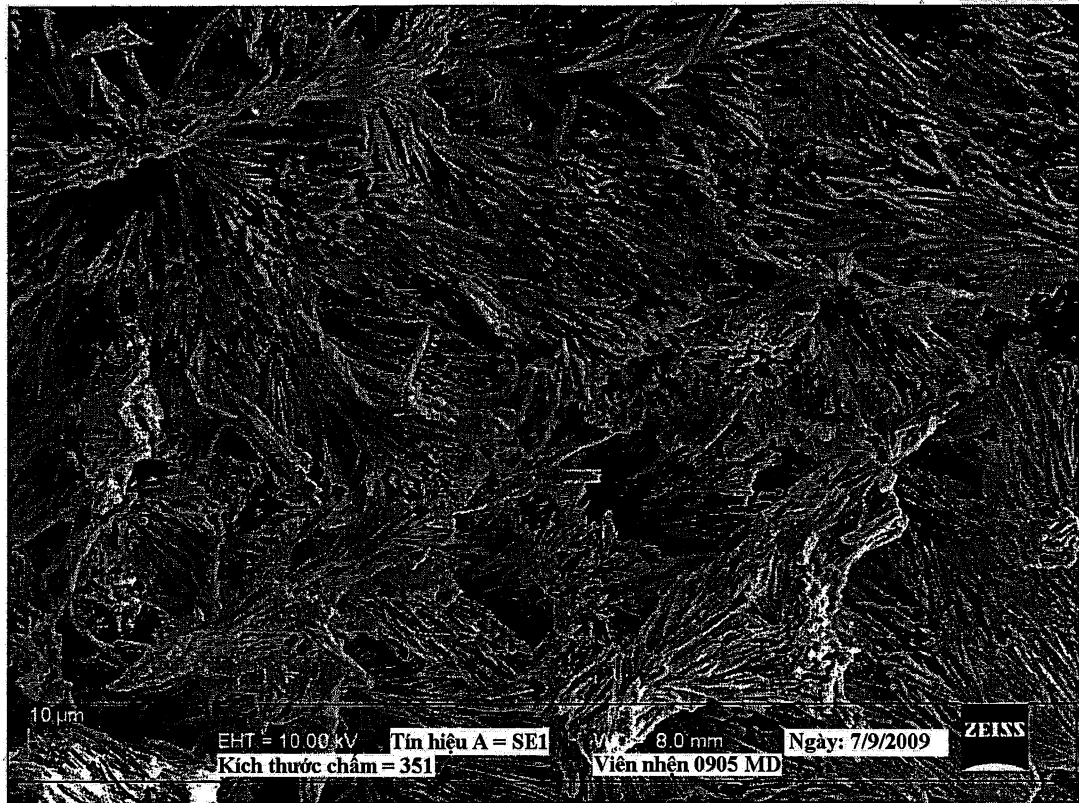
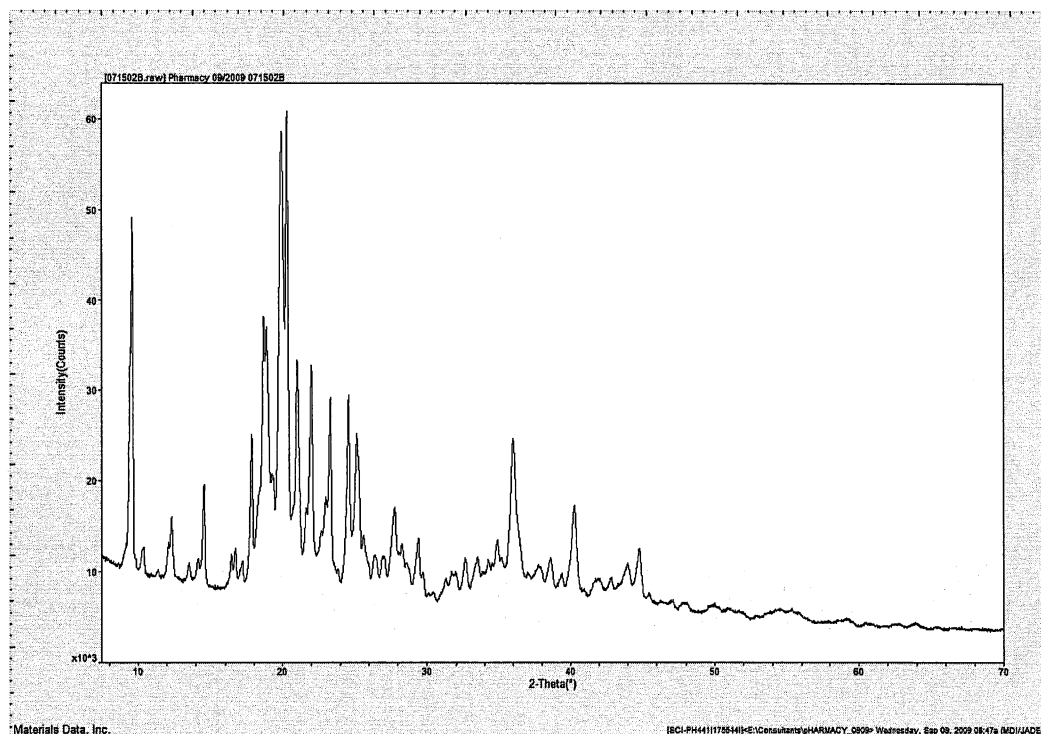
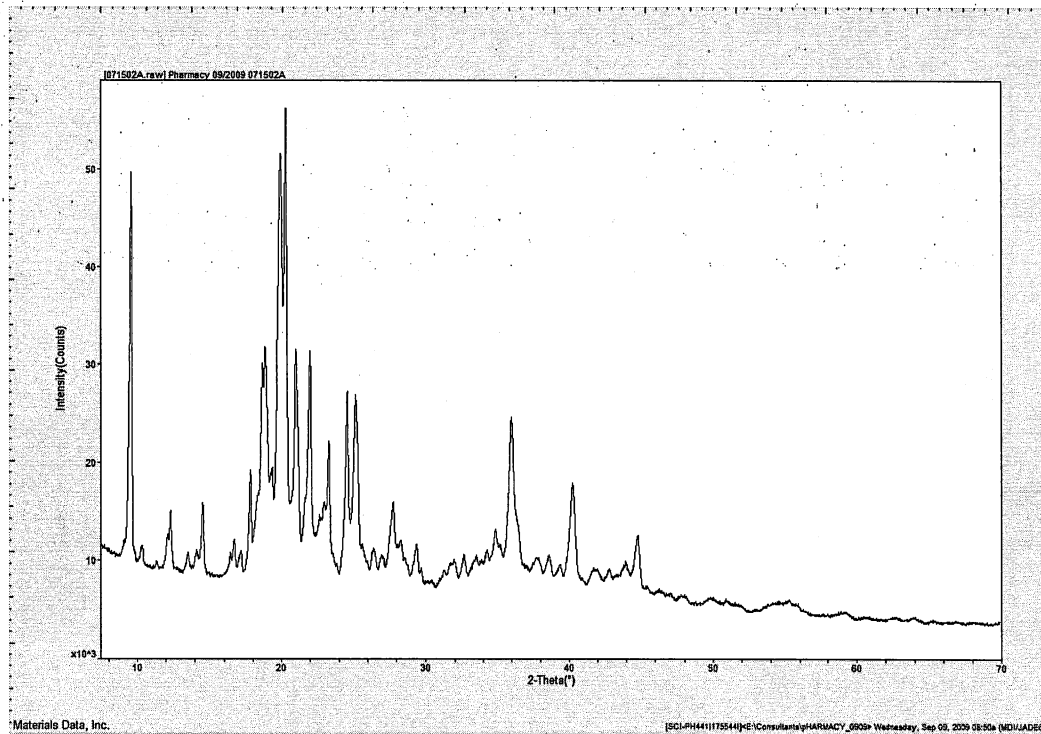


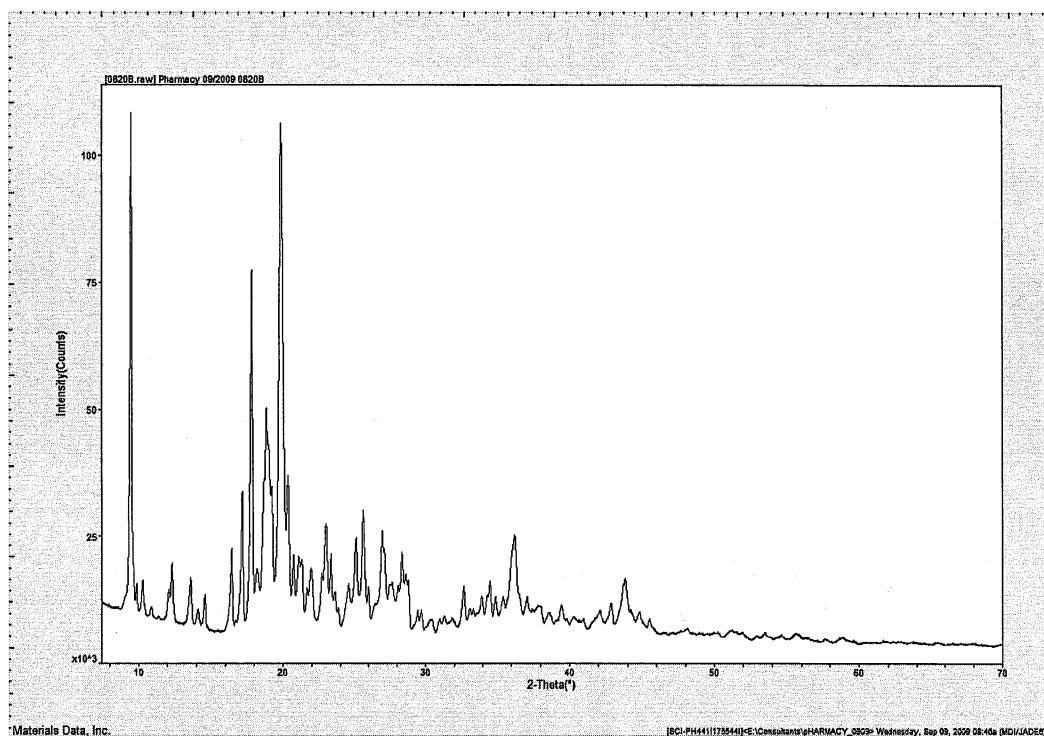
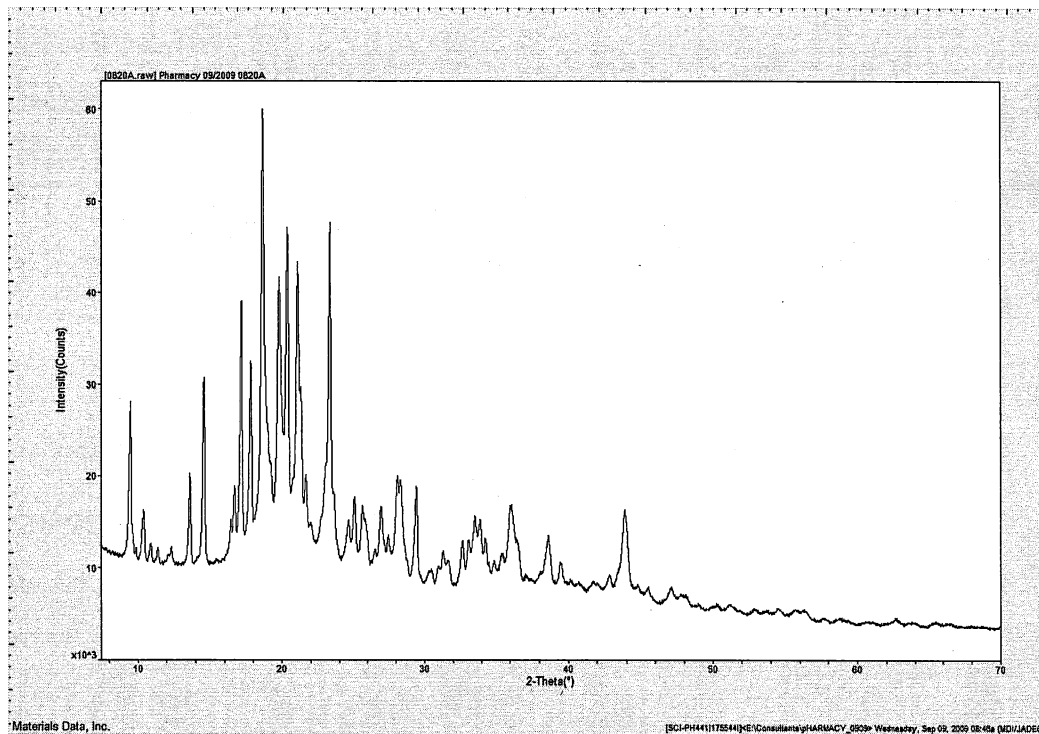
FIG.5

**FIG. 6**

7/52

**FIG.7**

8/52

**FIG.8**

21037

9/52

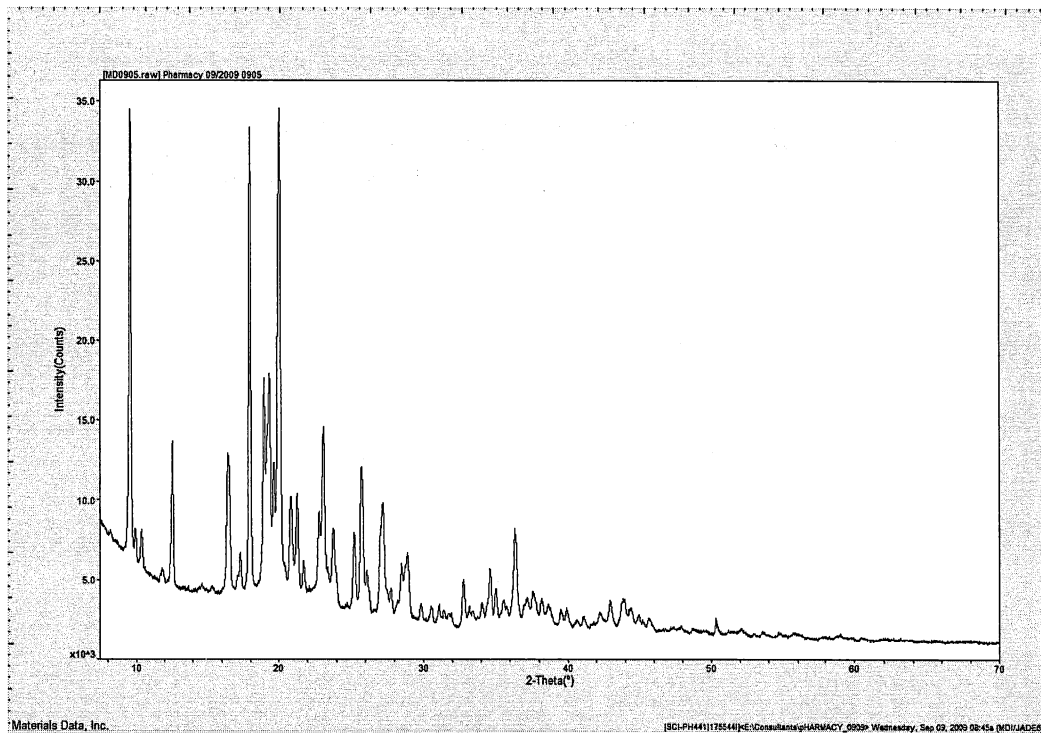


FIG.9

10/52

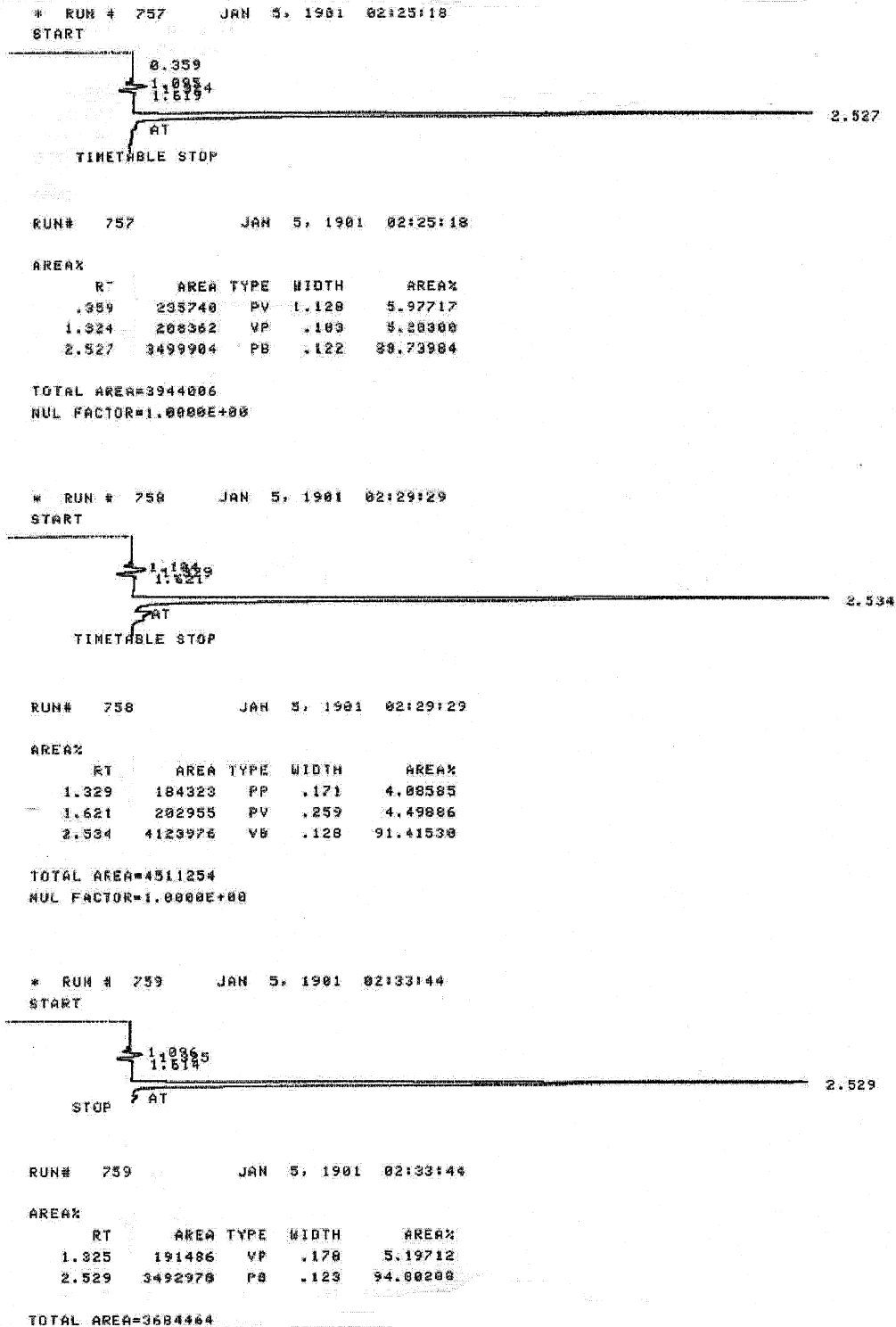


FIG.10 A

11/52

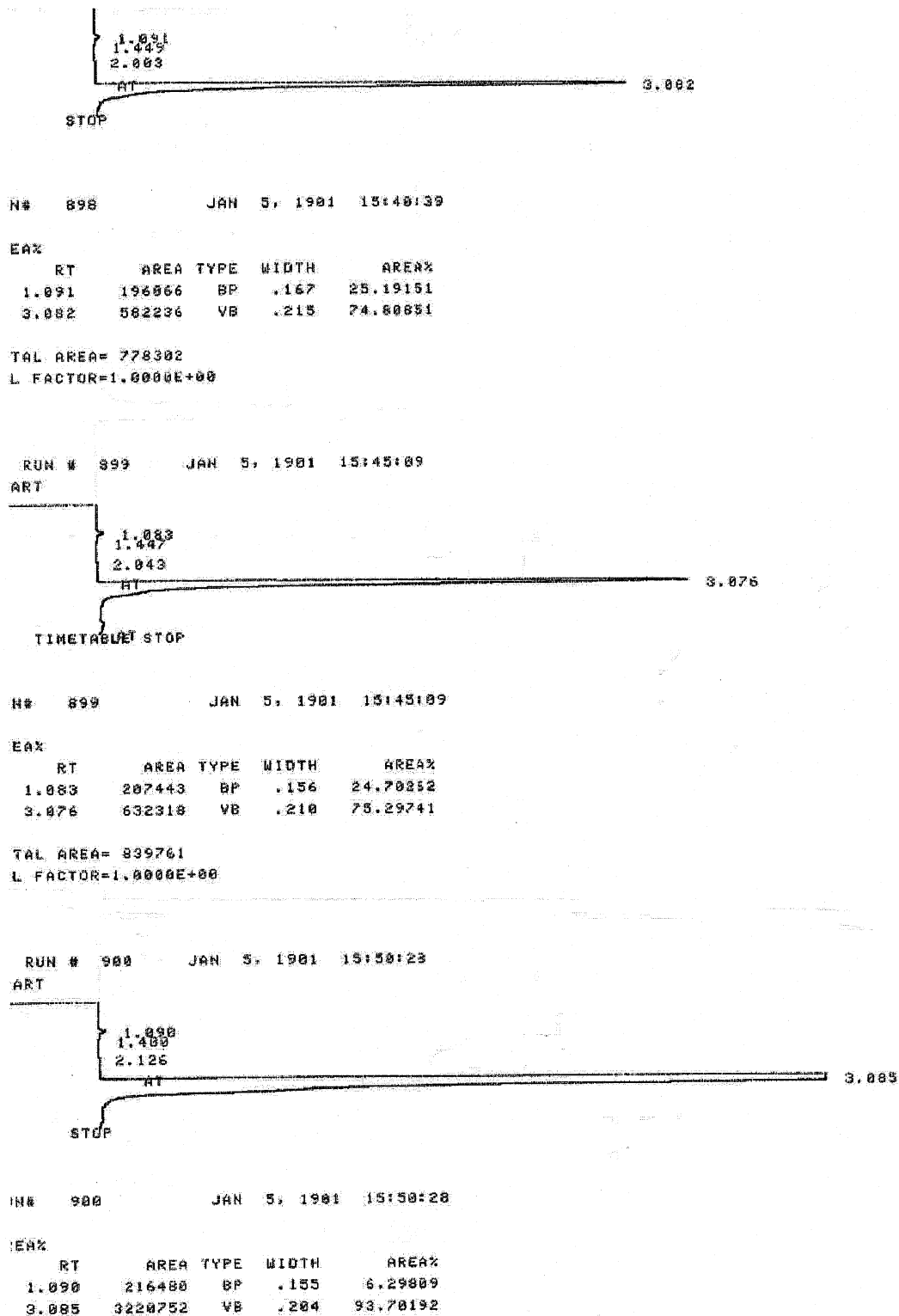


FIG.10 B

21037

12/52

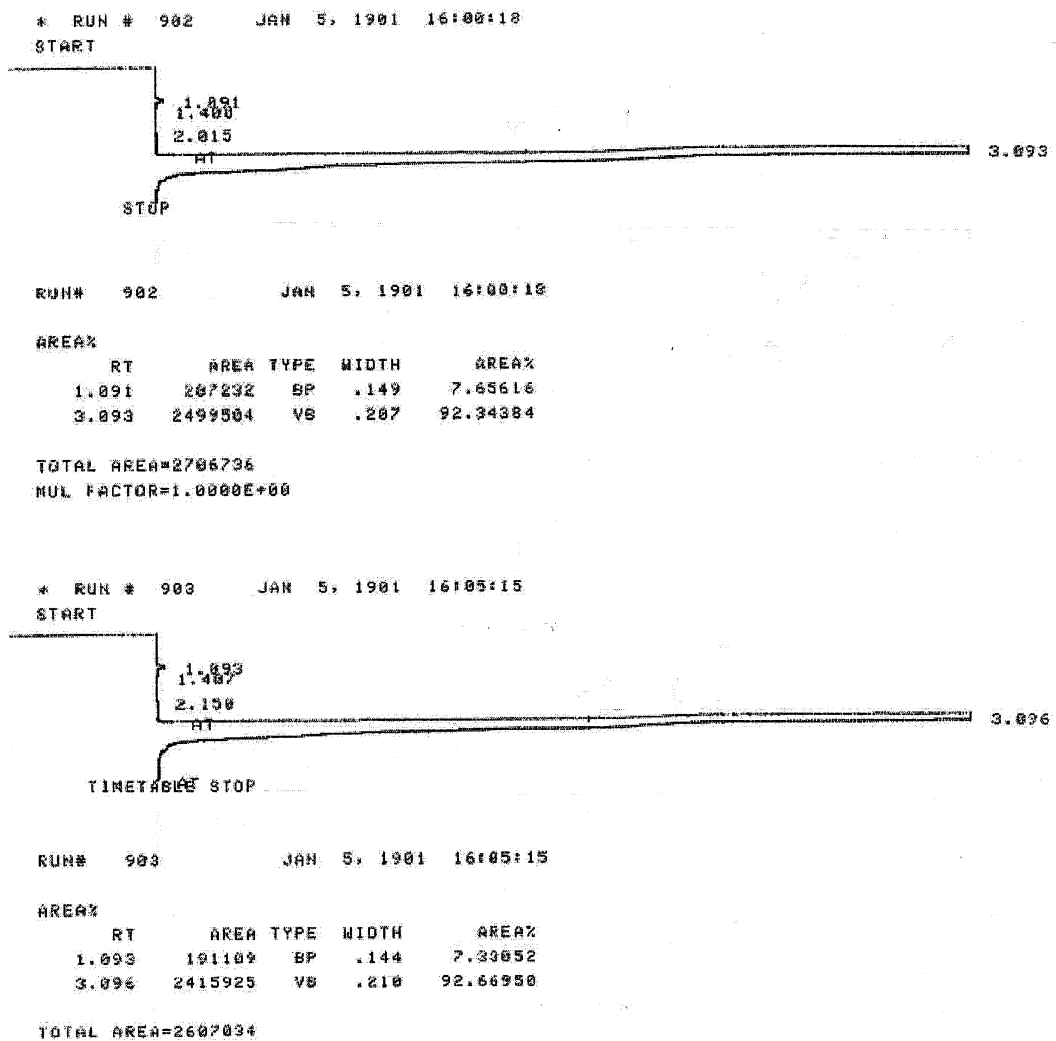
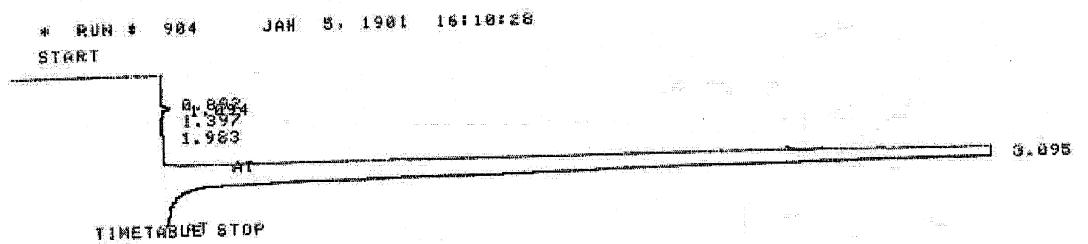


FIG.10 C

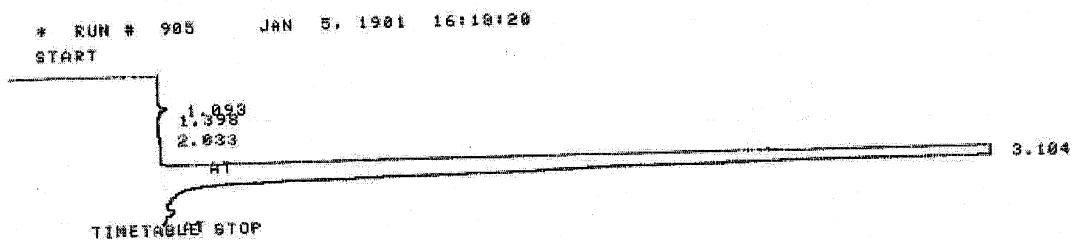
13/52



RUN# 984 JAN 5, 1981 16:18:28

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.094	193816	VP	.134	2.61661
3.095	7183532	PB	.204	97.38339

TOTAL AREA=7376570
MUL FACTOR=1.0000E+00



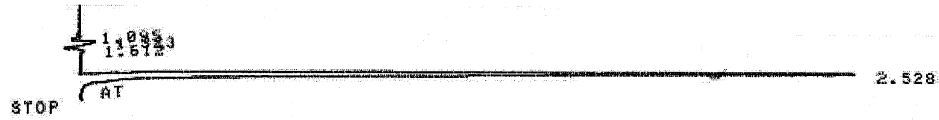
RUN# 985 JAN 5, 1981 16:18:28

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.093	274869	PP	.194	4.37935
3.104	6001603	PB	.204	95.62064

TOTAL AREA=6276474
MUL FACTOR=1.0000E+00

FIG.10 D

14/52

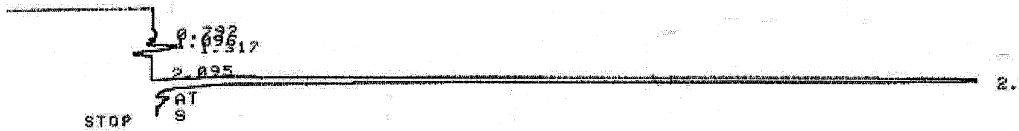


RUN# 760 JAN 5, 1981 02:37:14

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.323	194414	VP	.179	5.23736
1.612	133098	PV	.174	3.56555
2.528	3384550	VB	.122	91.17709

TOTAL AREA=3712662
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 761 JAN 5, 1981 02:40:47
START

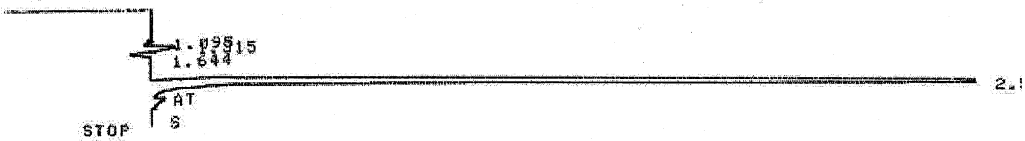


RUN# 761 JAN 5, 1981 02:40:47

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
.792	116040	BV	.345	1.50610
1.317	285811	VP	.184	3.70978
2.095	324835	FP	1.102	4.21631
2.528	6977568	SPB	.124	90.56771

TOTAL AREA=7784253
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 762 JAN 5, 1981 02:44:41
START



RUN# 762 JAN 5, 1981 02:44:41

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.313	303059	VP	.186	4.13237
2.526	7030714	BBB	.123	95.86762

TOTAL AREA=7333770
MUL FACTOR=1.0000E+00

FIG.10 E

15/52

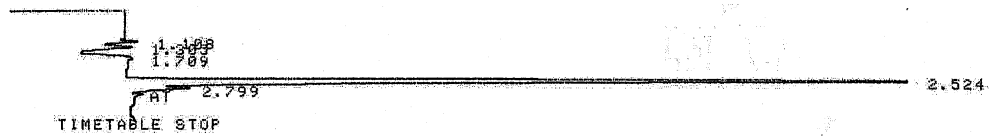
RUN# 788 JAN 5, 1981 05:09:51

AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.308	103415	VP	.134	3.31268
1.730	196354	PV	.217	6.28988
2.526	2590050	VV	.121	82.96688
2.800	231969	VB	.160	7.43065

TOTAL AREA=3121789
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 789 JAN 5, 1981 05:13:55
START



RUN# 789 JAN 5, 1981 05:13:55

AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.709	190119	PV	.212	6.42192
2.524	2511176	VV	.126	84.82355
2.799	259175	VB	.178	8.75452

TOTAL AREA=2960470
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 790 JAN 5, 1981 05:21:13
START

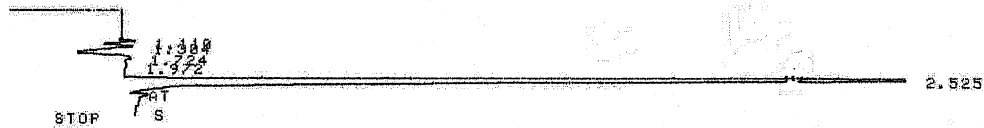


FIG.11

16/52

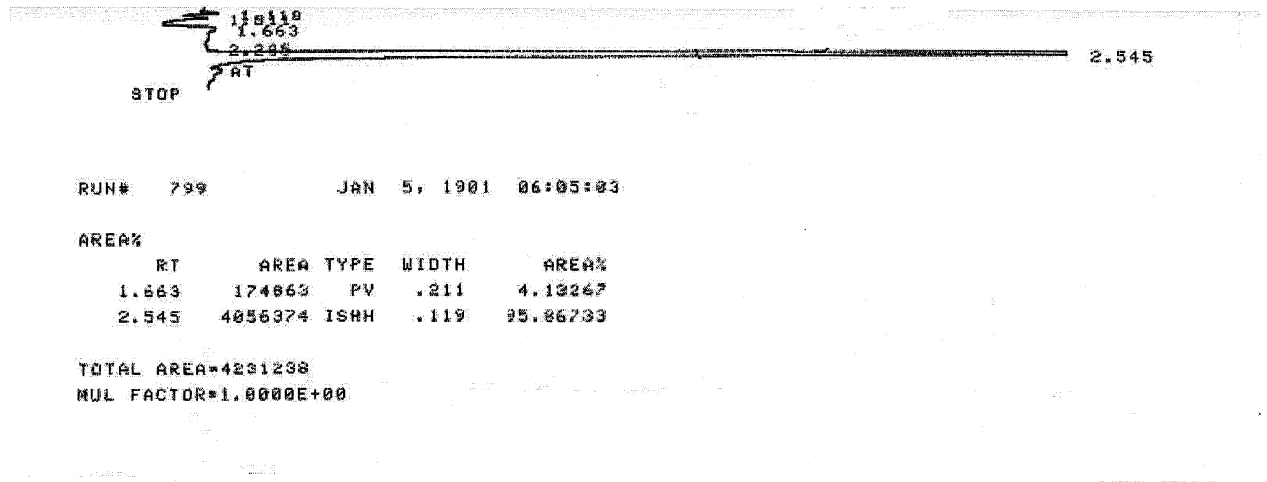


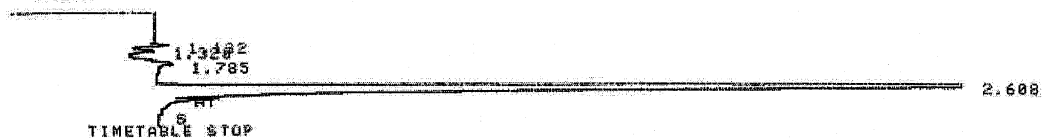
FIG.12

17/52

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.788	166161	PV	.223	5.80948
2.605	2694006	VB	.136	94.19053

TOTAL AREA=2860166
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 817 JAN 5, 1981 07:20:17
START

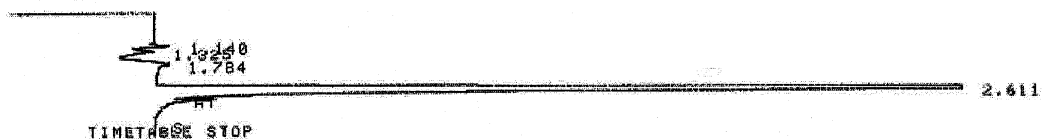


RUN# 817 JAN 5, 1981 07:20:17

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.785	238519	PV	.339	4.53665
2.608	5019882	SHB	.141	95.46334

TOTAL AREA=5257600
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 818 JAN 5, 1981 07:28:31
START



RUN# 818 JAN 5, 1981 07:28:31

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.784	267896	PV	.349	5.82945
2.611	4327667	SHB	.137	94.17055

TOTAL AREA=4595562
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 819 JAN 5, 1981 07:33:33
START

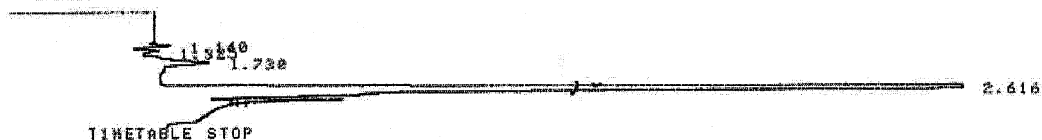
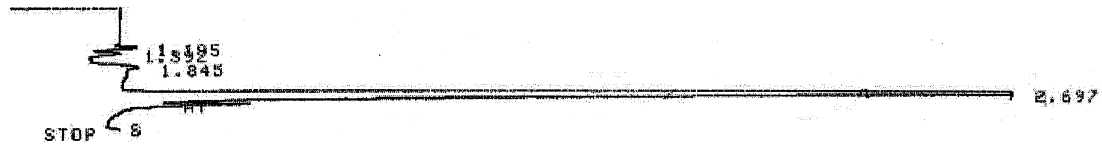


FIG.13

18/52

RUN # 811 JAN 5, 1981 06:55:54
ART



IN# 811 JAN 5, 1981 06:55:54

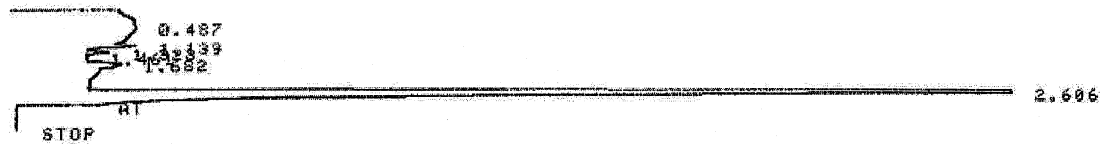
LEAX

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.845	142605	PV	.207	3.07194
2.697	4499581	SHB	.134	96.92806

TOTAL AREA=4642186

L FACTOR=1.0000E+00

RUN # 812 JAN 5, 1981 06:59:57
ART



IN# 812 JAN 5, 1981 06:59:57

LEAX

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
.487	355598	BV	.030	7.31882
1.682	166165	PV	.263	3.41996
2.606	4336918	ISPP	.138	89.26122

TAL AREA=4858682

L FACTOR=1.0000E+00

RUN # 813 JAN 5, 1981 07:04:11
ART

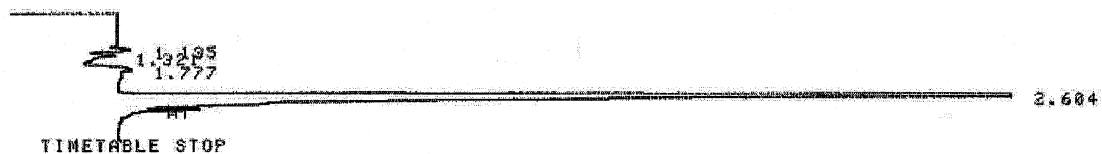


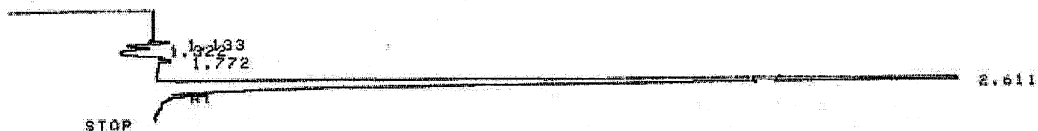
FIG.14

19/52

1.770 308725 PV .363 5.72873
2.610 5080323 SHB .147 94.27123

TOTAL AREA=5389050
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 829 JAN 5, 1981 08:25:12
START

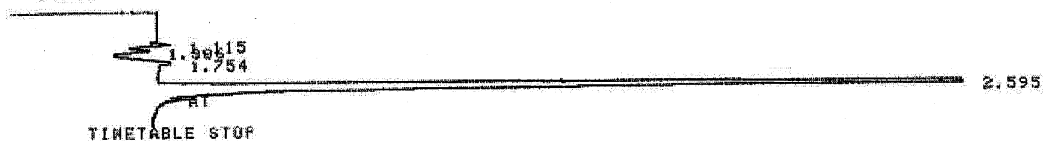


RUN# 829 JAN 5, 1981 08:25:12

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.772	211352	PV	.249	5.24499
2.611	3818245	VB	.132	94.75501

TOTAL AREA=4029597
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 830 JAN 5, 1981 08:29:15
START



RUN# 830 JAN 5, 1981 08:29:15

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
2.595	3580618	VB	.149	100.00000

TOTAL AREA=3580618
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 831 JAN 5, 1981 08:33:25
START

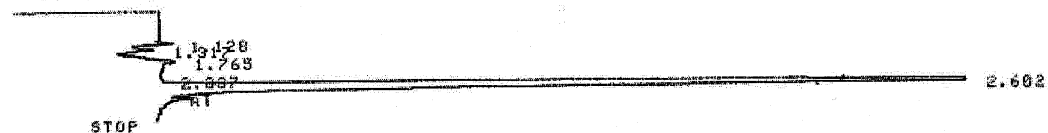


FIG.15

21037

20/52

* RUN # 779 JAN 5, 1981 04:33:29
START



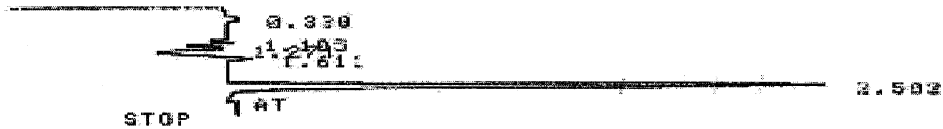
RUN# 779 JAN 5, 1981 04:33:29

AREA#

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA#
1.613	114478	PE	.155	11.75661
2.498	859258	BB	.114	88.24339

TOTAL AREA= 973736
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 780 JAN 5, 1981 04:37:32
START



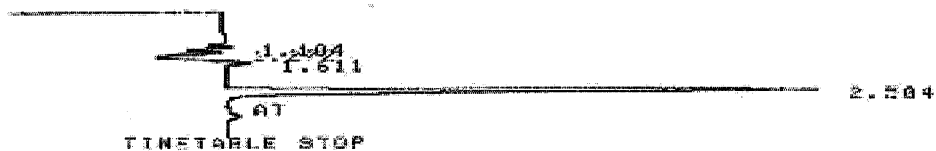
RUN# 780 JAN 5, 1981 04:37:32

AREA#

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA#
1.611	144568	PE	.100	14.42484
2.502	857648	PE	.114	85.57517

TOTAL AREA=1002216
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 781 JAN 5, 1981 04:41:13
START

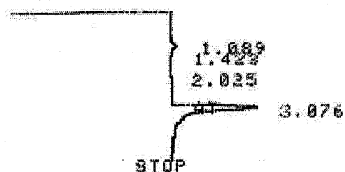


RUN# 781 JAN 5, 1981 04:41:13

FIG.16

21/52

* RUN # 895 JAN 5, 1981 15:26:08
START



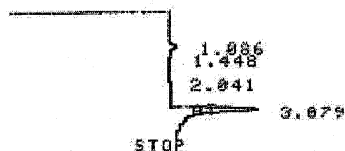
RUN# 895 JAN 5, 1981 15:26:08

AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.089	235850	BP	.203	58.07448
3.076	164748	VV	.363	41.12552

TOTAL AREA= 400598
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 896 JAN 5, 1981 15:31:07
START



RUN# 896 JAN 5, 1981 15:31:07

AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.086	202022	BP	.162	45.49061
2.041	111282	VV	.676	25.05809
3.079	130792	VV	.307	29.45130

TOTAL AREA= 444096
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 897 JAN 5, 1981 15:35:25
START

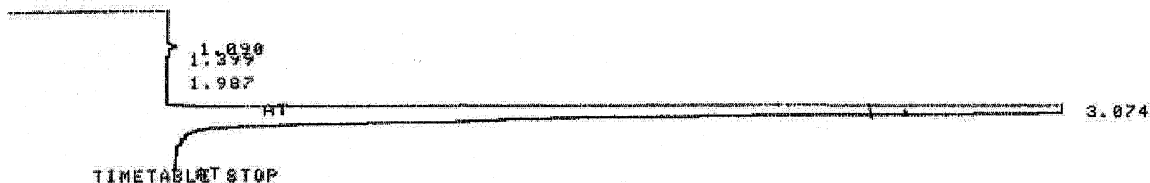
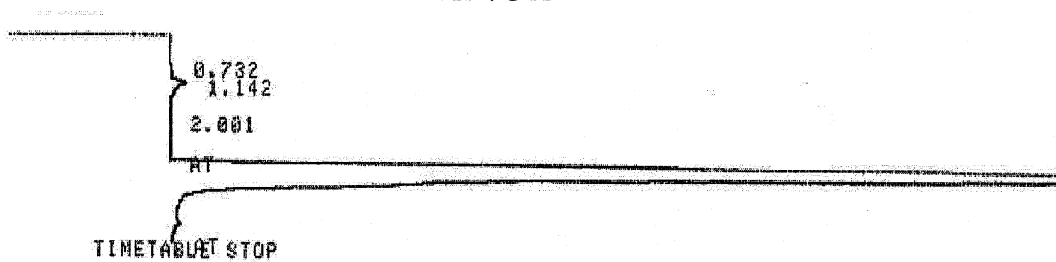


FIG.17

22/52



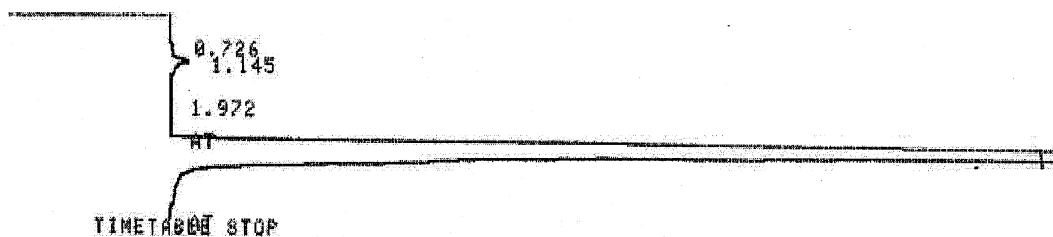
RUN# 919 JAN 5, 1901 17:56:01

AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.142	470948	VP	.210	14.14412
3.168	2858690	PB	.201	85.85587

TOTAL AREA=3329638
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 920 JAN 5, 1901 18:01:14
START



RUN# 920 JAN 5, 1901 18:01:14

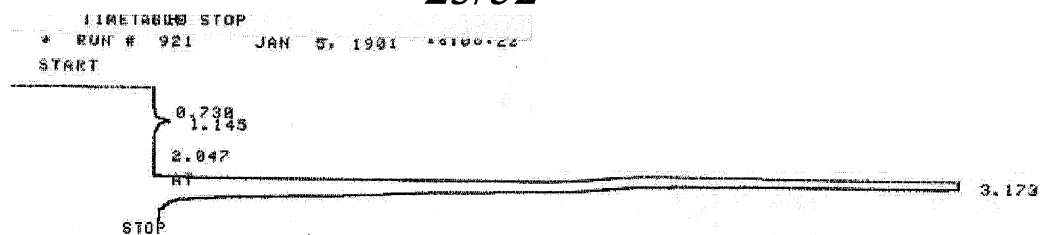
AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.145	518617	VP	.202	13.35912
3.172	3363504	PB	.200	86.64086

TOTAL AREA=3882122
MUL FACTOR=1.0000E+00

FIG.18

23/52



RUN# 921 JAN 5, 1991 18:08:22

AREAS

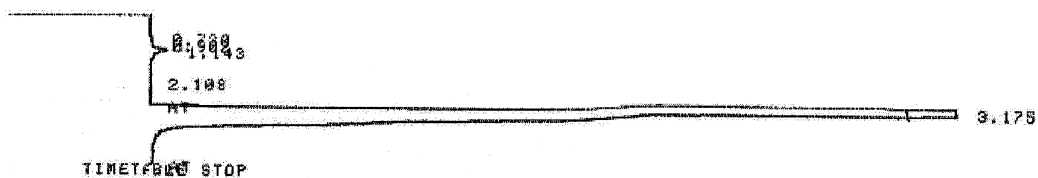
RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.145	499793	VP	.284	13.47914
2.173	3208106	PB	.201	86.52086

TOTAL AREA=3707899

MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 922 JAN 5, 1991 18:13:08

START



RUN# 922 JAN 5, 1991 18:13:08

AREAS

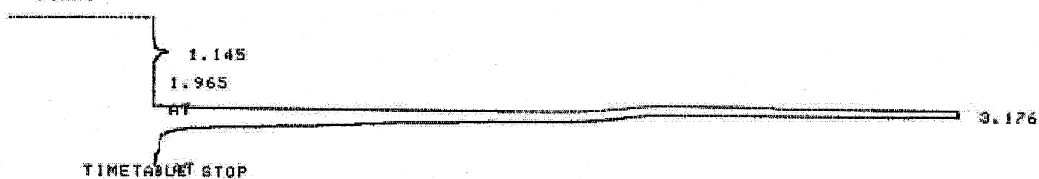
RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.143	500062	VP	.188	13.86422
3.175	3106917	PB	.201	86.13578

TOTAL AREA=3606998

MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 923 JAN 5, 1991 18:18:19

START



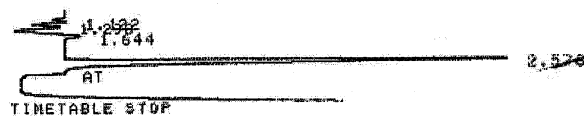
RUN# 923 JAN 5, 1991 18:18:19

AREAS

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.145	585103	BP	.225	16.78339
3.176	2901125	PB	.202	83.21661

FIG.19

24/52



RUN# 849 JAN 5, 1981 10:19:23

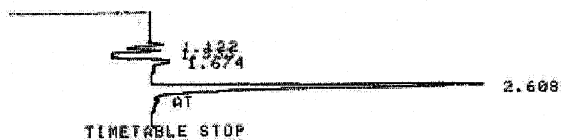
AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.644	247434	PV	.219	18.10421
2.576	1119287	VB	.131	81.89578

TOTAL AREA=1366721

MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 850 JAN 5, 1981 10:24:53
START



RUN# 850 JAN 5, 1981 10:24:53

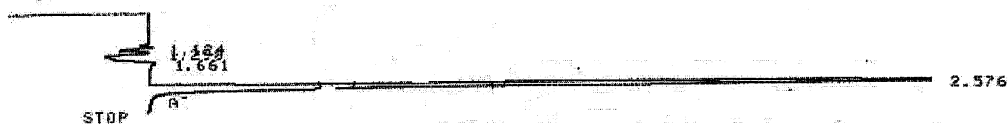
AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.674	221032	PV	.220	17.29664
2.608	1056858	VB	.164	82.70336

TOTAL AREA=1277890

MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 851 JAN 5, 1981 10:29:36
START



RUN# 851 JAN 5, 1981 10:29:36

AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
2.576	2577765	PB	.123	100.00000

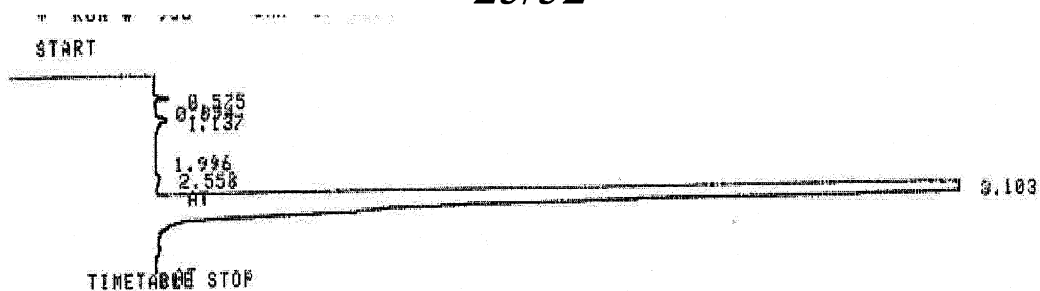
TOTAL AREA=2577765

MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 852 JAN 5, 1981 10:33:14
START

FIG.20

25/52



RUN# 933 JAN 5, 1981 19:31:39

AREA#

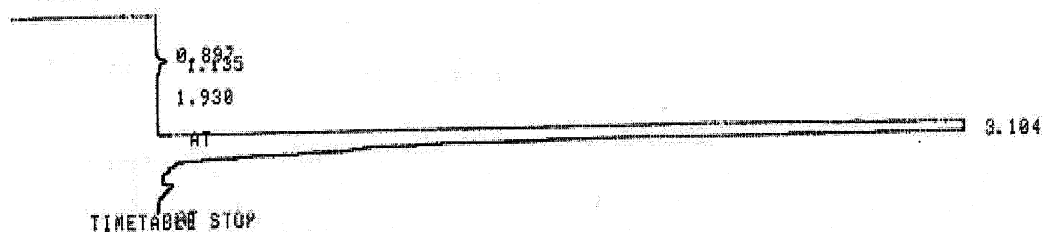
RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
.575	232576	BP	.096	5.38286
.894	110730	PV	.206	2.56279
1.137	449604	VV	.207	10.38273
2.558	207194	VV	.228	4.79541
3.103	3321573	VB	.197	76.07622

TOTAL AREA=4320675

MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 934 JAN 5, 1981 19:36:53

START



RUN# 934 JAN 5, 1981 19:36:53

AREA#

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.135	312164	VP	.109	9.69037
3.104	2909222	PB	.197	90.30963

TOTAL AREA=3221386

MUL FACTOR=1.0000E+00

FIG.21

26/52

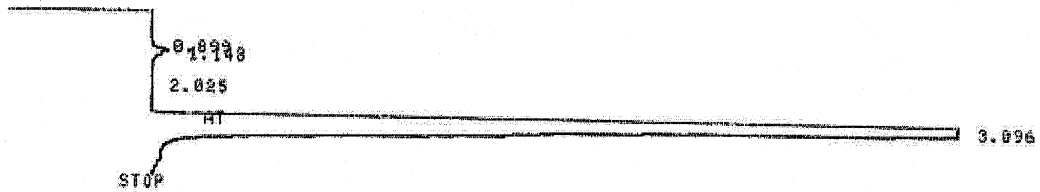
RUN# 935 JAN 5, 1981 19:43:35

AREA#

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.146	391487	VP	.178	7.24865
3.104	5009341	VB	.197	92.75133

TOTAL AREA=5400826
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 936 JAN 5, 1981 19:49:17
START



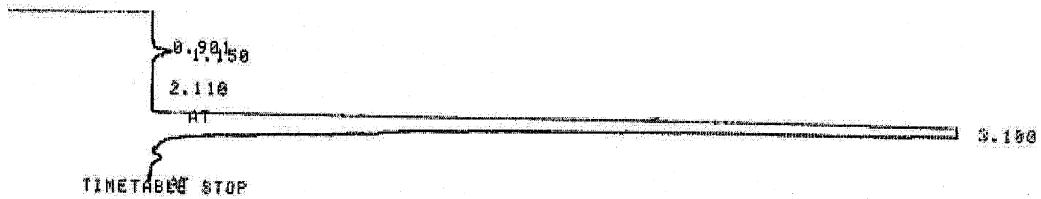
RUN# 936 JAN 5, 1981 19:49:17

AREA#

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.148	522523	VP	.188	8.28783
3.096	5782176	VB	.195	91.71216

TOTAL AREA=6304698
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 937 JAN 5, 1981 19:54:20
START



RUN# 937 JAN 5, 1981 19:54:20

AREA#

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.150	600220	VP	.190	13.59019
3.180	3816400	VB	.200	86.40982

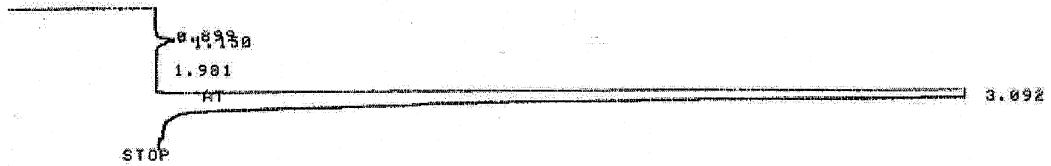
TOTAL AREA=4416627
MUL FACTOR=1.0000E+00

FIG.22

27/52

* RUN # 938 JAN 5, 1981 19:59:53

START



RUN# 938 JAN 5, 1981 19:59:53

AREA%

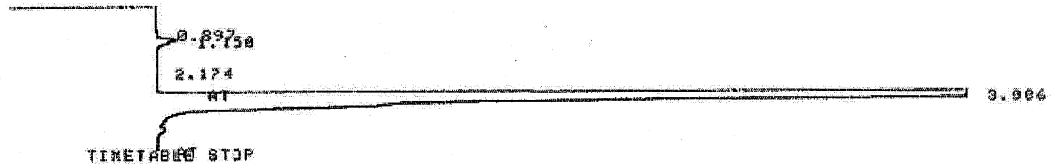
RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.150	538231	VB	.184	11.95641
3.092	3959618	VB	.198	88.03368

TOTAL AREA=4497858

MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 939 JAN 5, 1981 20:05:03

START



RUN# 939 JAN 5, 1981 20:05:03

AREA%

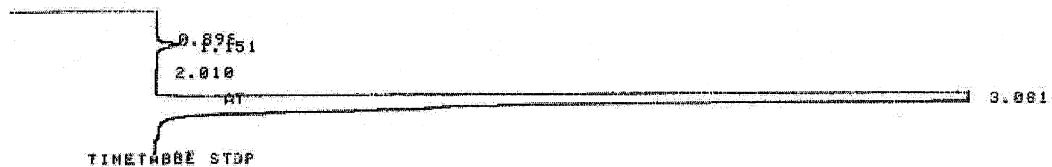
RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.150	616655	VP	.193	14.19298
3.086	3728158	VB	.197	85.80710

TOTAL AREA=4344813

MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 940 JAN 5, 1981 20:10:13

START



RUN# 940 JAN 5, 1981 20:10:13

AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.151	657119	VP	.187	12.02528
3.081	4807368	PB	.195	87.97469

FIG.23

28/52

STOP

RUN# 832 JAN 5, 1981 10:33:14

AREA#

RT	AREA TYPE	WIDTH	AREA#
1.461	121420 PB	.202	4.08238
2.577	2889702 PB	.122	95.96762

TOTAL AREA=3011122
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 853 JAN 5, 1981 10:37:23
START



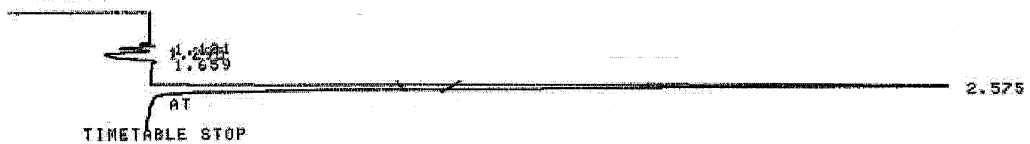
RUN# 853 JAN 5, 1981 10:37:23

AREA#

RT	AREA TYPE	WIDTH	AREA#
.282	186424 BV	.905	5.61230
1.461	277920 PV	.231	8.36600
2.610	2847358 VB	.161	86.02090

TOTAL AREA=3321702
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 854 JAN 5, 1981 10:41:40
START



RUN# 854 JAN 5, 1981 10:41:40

AREA#

RT	AREA TYPE	WIDTH	AREA#
2.575	2152354 PB	.126	100.00000

TOTAL AREA=2152354
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 855 JAN 5, 1981 10:46:24
START



FIG.24

29/52

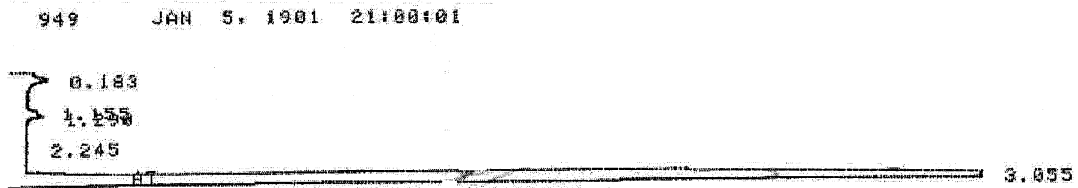


TABLE STOP

49 JAN 5. 1981 21:00:01

AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
246967	PV	.143	6.13878
286206	VP	.127	7.11413
163426	PV	.078	4.06223
3326464	VB	.208	82.68486

EA=4023062
OR=1.0000E+00

950 JAN 5. 1981 21:05:23

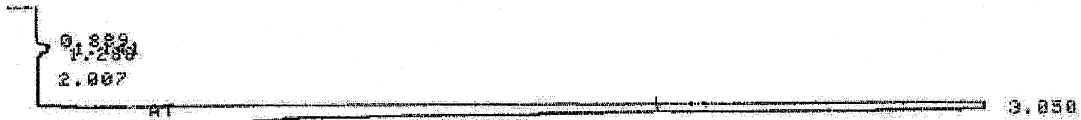


TABLE STOP

950 JAN 5. 1981 21:05:23

AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
284661	VV	.153	7.57027
165060	VP	.129	4.38960
3310528	PB	.201	88.04013

EA=3760250
OR=1.0000E+00

951 JAN 5. 1981 21:11:07

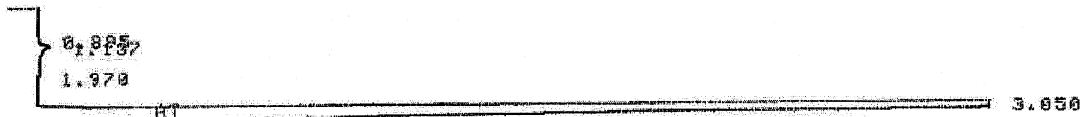


TABLE STOP

FIG.25

30/52

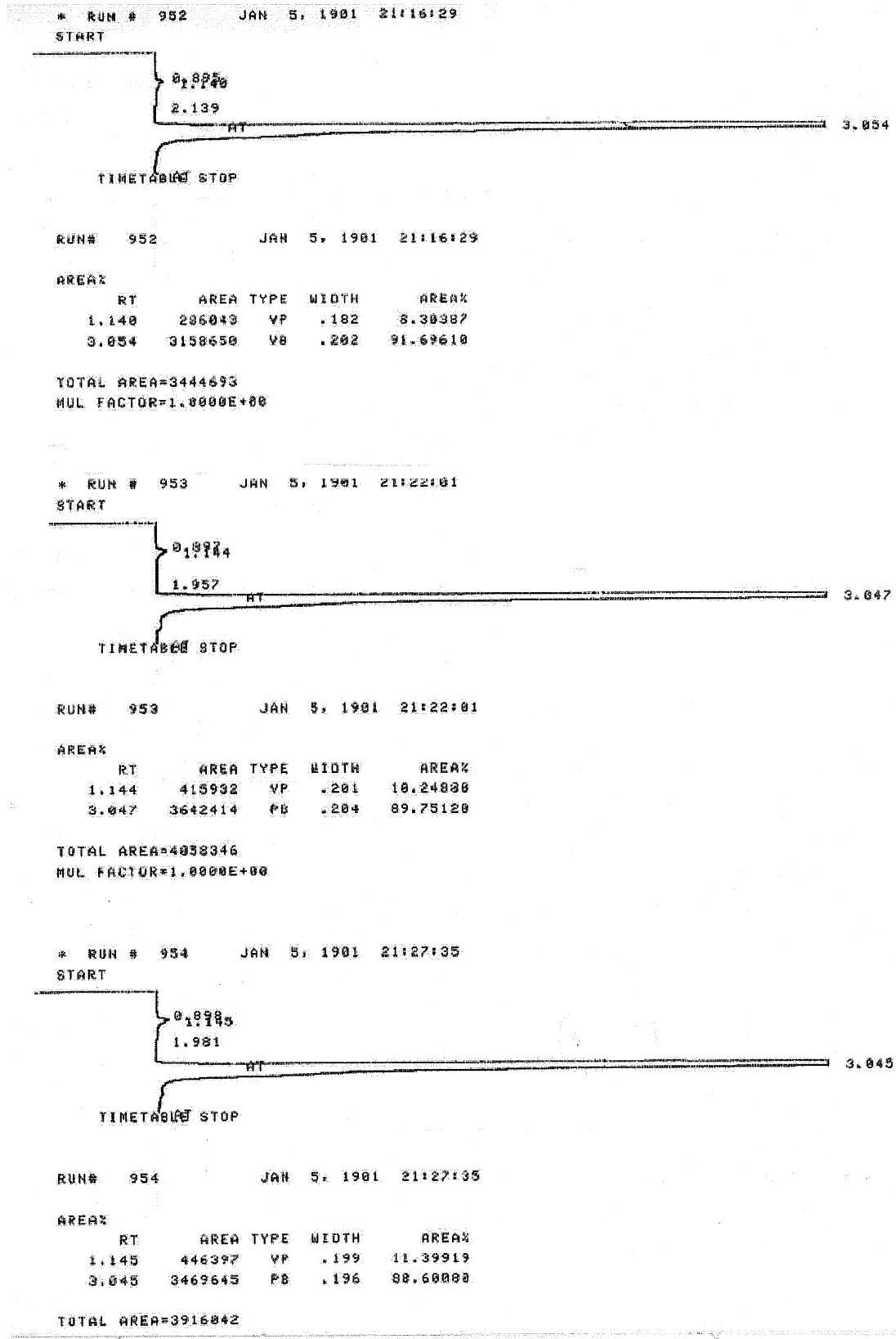


FIG.26

31/52

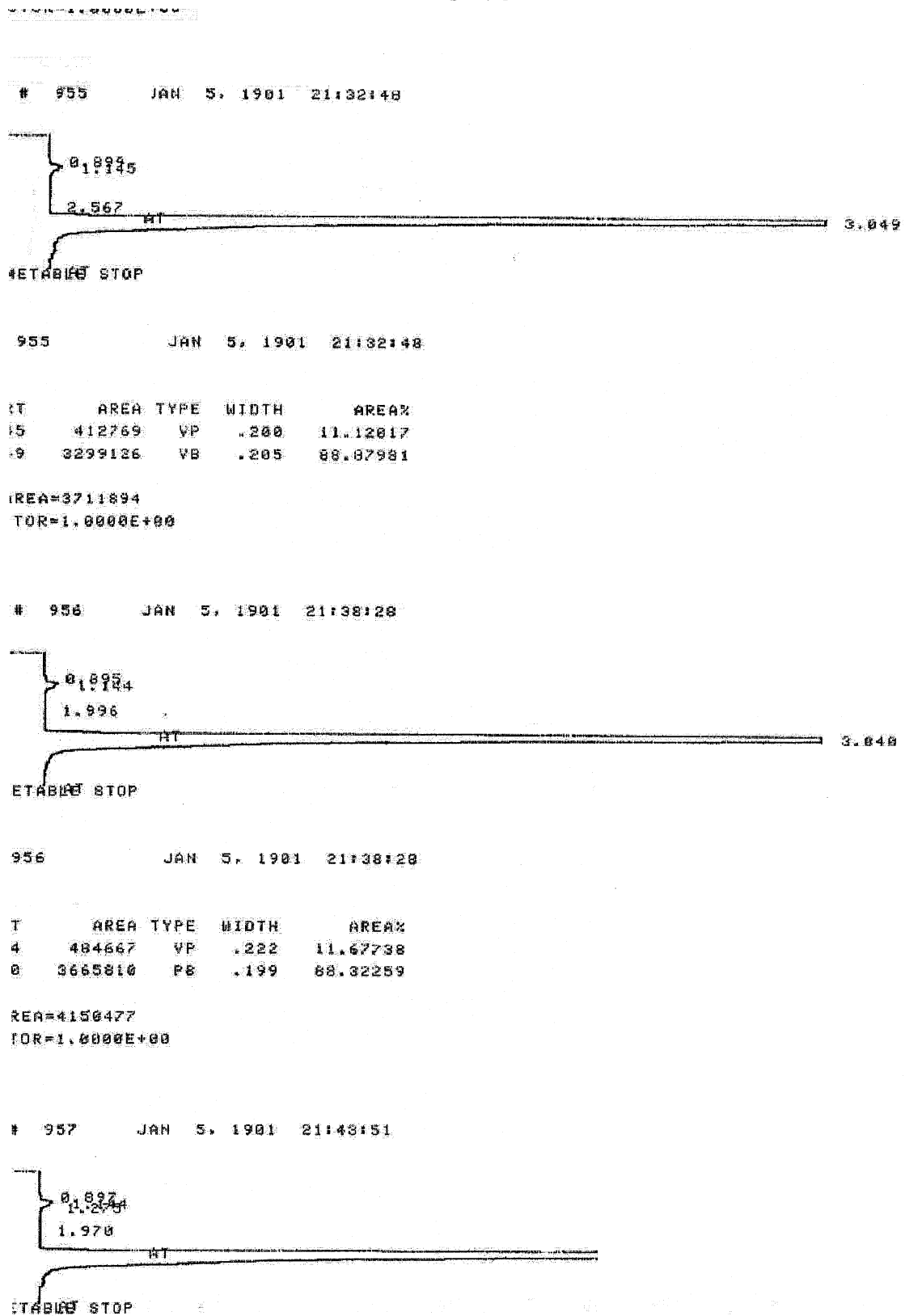
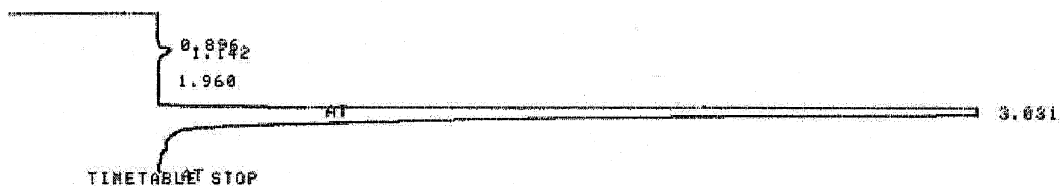


FIG.27

32/52

* RUN # 958 JAN 5, 1981 21:49:04
START



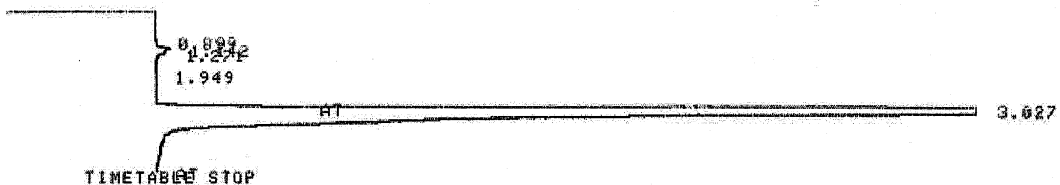
RUN# 958 JAN 5, 1981 21:49:04

AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.142	445618	VP	.213	8.46781
3.031	4816877	PB	.198	91.53219

TOTAL AREA=5262493
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 959 JAN 5, 1981 21:54:57
START



RUN# 959 JAN 5, 1981 21:54:57

AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1.142	305011	VV	.131	6.01124
1.271	202659	VP	.125	3.99406
3.027	4566346	PB	.197	89.99469

TOTAL AREA=5074013
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 960 JAN 5, 1981 22:00:53
START

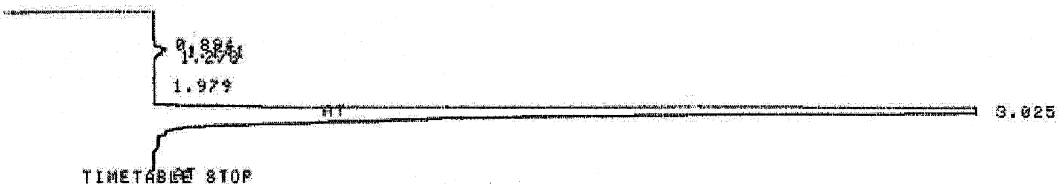
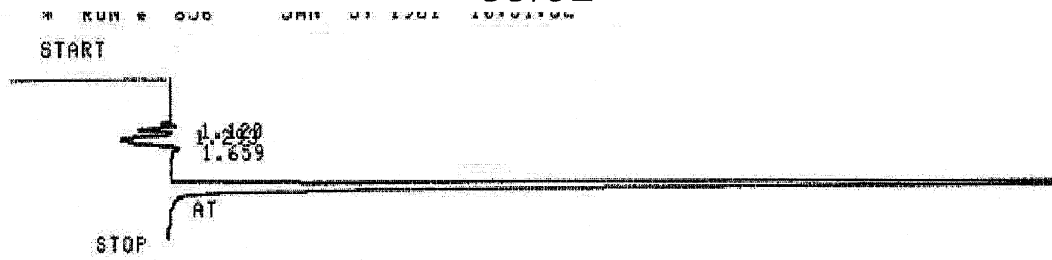


FIG.28

33/52



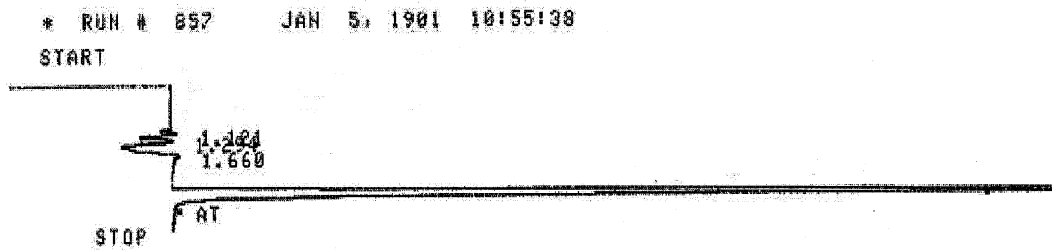
RUN# 856 JAN 5, 1901 10:51:32

AREAX

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREAX
2.571	2252702	PB	.123	100.00000

TOTAL AREA=2252702

MUL FACTOR=1.0000E+00



RUN# 857 JAN 5, 1901 10:55:38

AREAX

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREAX
1.660	127207	PB	.205	5.30355
2.573	2271320	PB	.125	94.69645

TOTAL AREA=2398526

MUL FACTOR=1.0000E+00

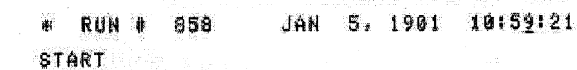


FIG.29

34/52

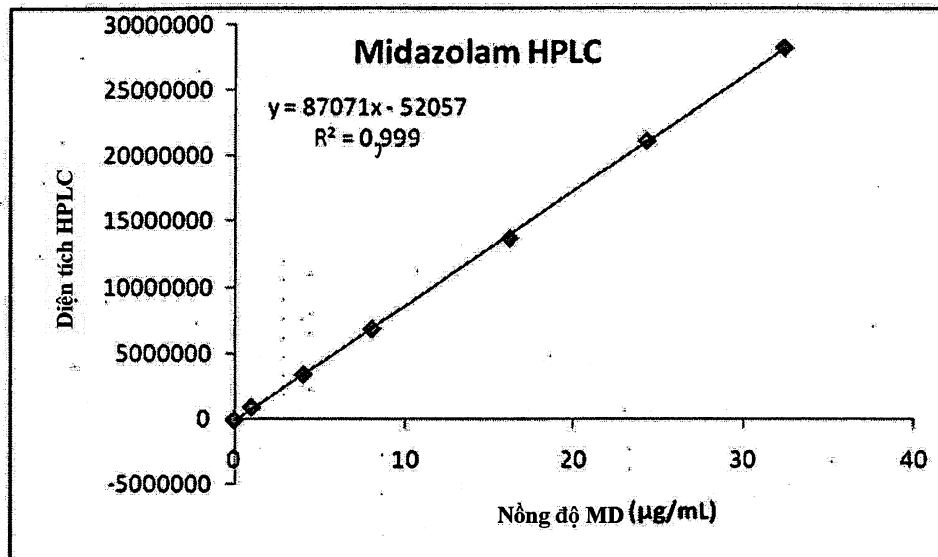


FIG.30

35/52

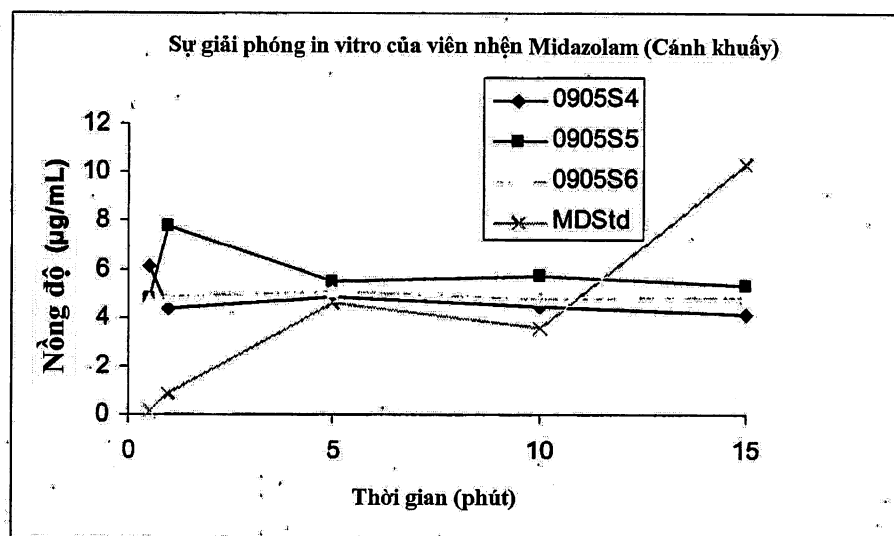
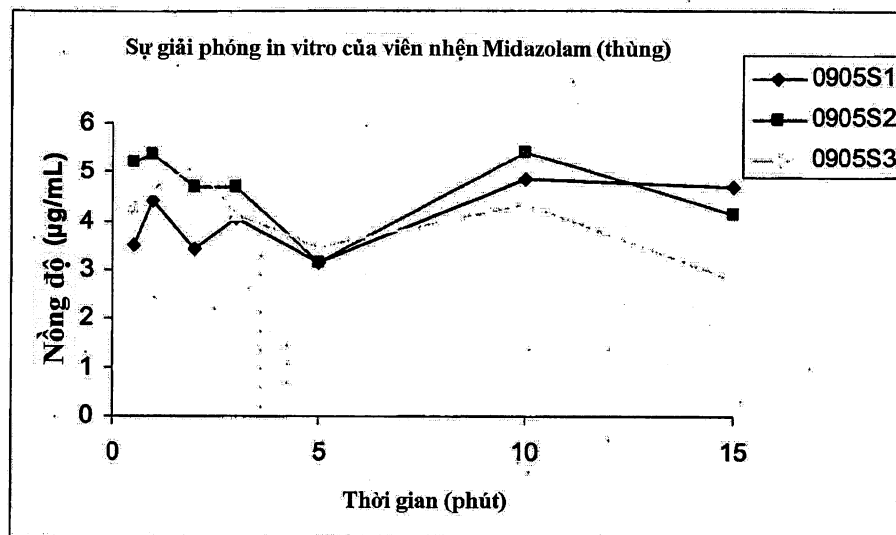


FIG. 31

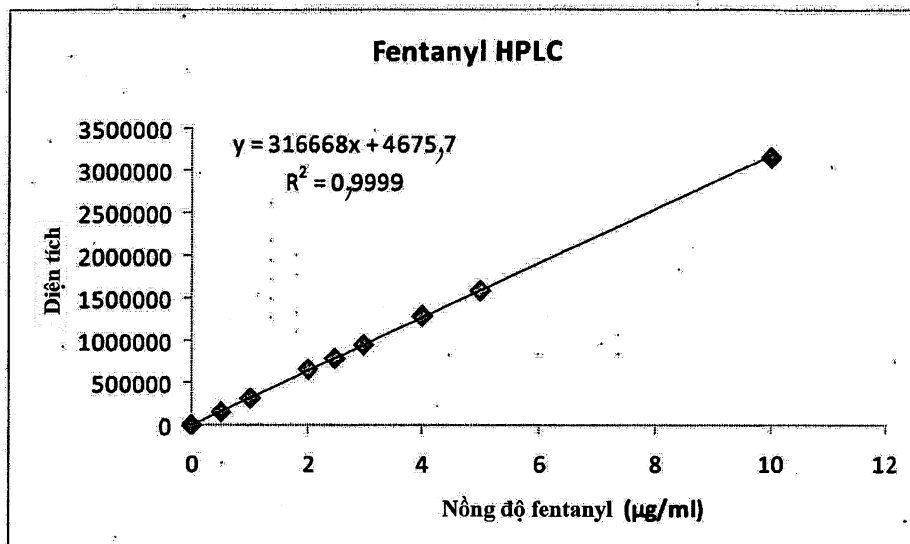


FIG.32

37/52

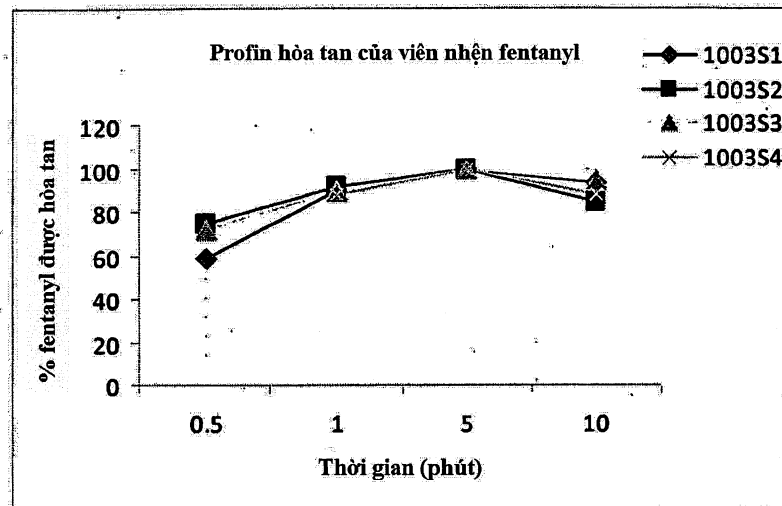
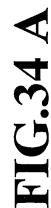


FIG.33



39/52

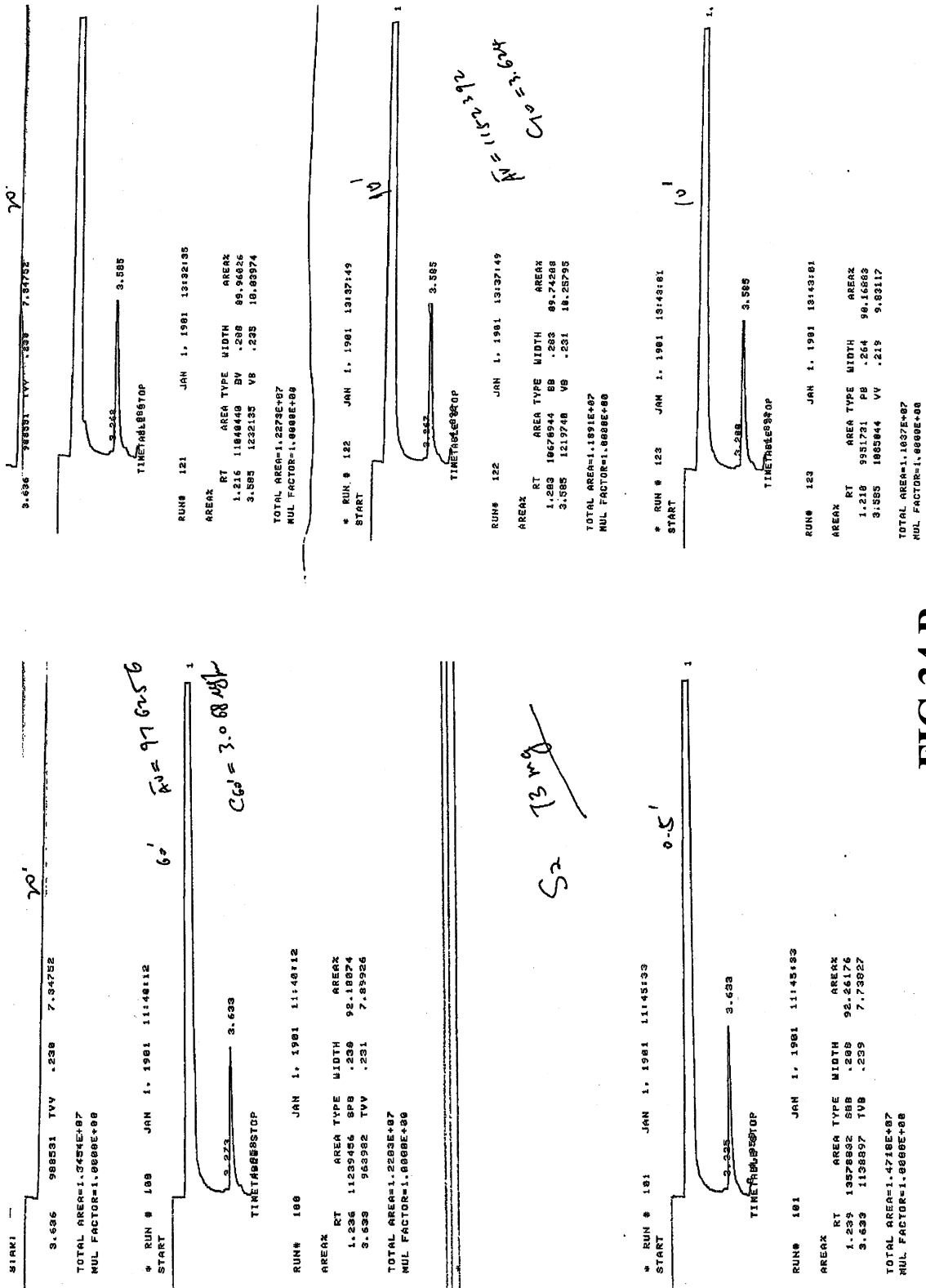


FIG.34 B





42/52

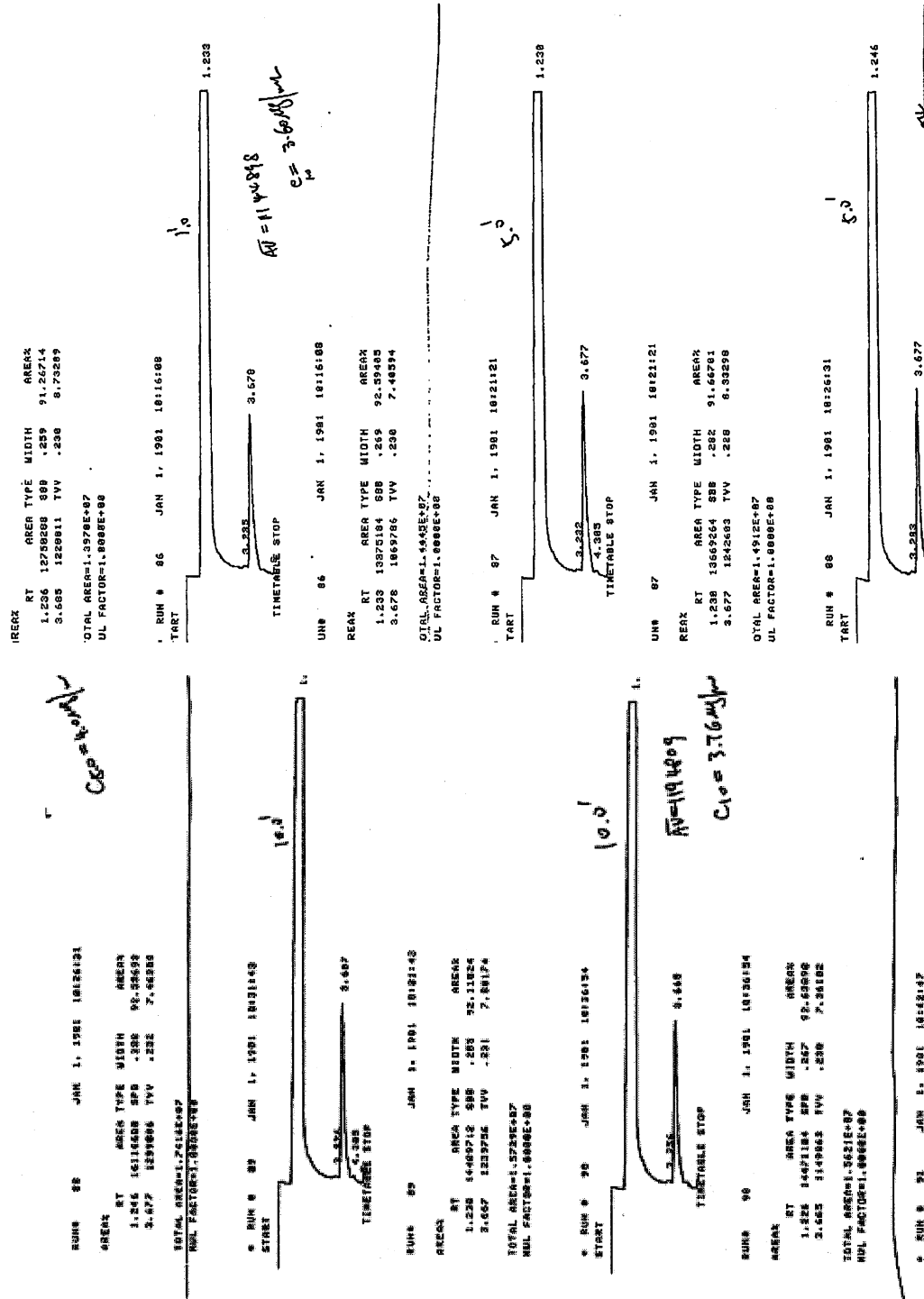


FIG.34 E

3.557 1318749 BB .219 66.83862
 TOTAL AREA=1584822
 MUL FACTOR=1.8888E+98

* RUN # 158 JAN 1. 1981 16:49:19
 START
 AREA
 RT AREA TYPE WIDTH AREA
 1.214 S24889 PB .111 23.48678
 3.578 1258288 PB .281 78.59123
 TOTAL AREA=1782297
 MUL FACTOR=1.8888E+98

S4 1'
 4/15/81

RUN# 158 JAN 1. 1981 16:49:19
 AREA
 RT AREA TYPE WIDTH AREA
 1.214 S24889 PB .111 23.48678
 3.578 1258288 PB .281 78.59123
 TOTAL AREA=1782297
 MUL FACTOR=1.8888E+98

* RUN # 151 JAN 1. 1981 16:55:11
 START
 AREA
 RT AREA TYPE WIDTH AREA
 1.271 8743815 PB .264 89.67883
 3.622 1886578 PB .182 18.32859
 TOTAL AREA=3.7495E+96
 MUL FACTOR=1.8888E+98

RUN# 151 JAN 1. 1981 16:55:11
 AREA
 RT AREA TYPE WIDTH AREA
 1.271 8743815 PB .264 89.67883
 3.622 1886578 PB .182 18.32859
 TOTAL AREA=3.7495E+96
 MUL FACTOR=1.8888E+98

* RUN # 152 JAN 1. 1981 17:00:29
 START
 AREA
 RT AREA TYPE WIDTH AREA
 1.271 8743815 PB .264 89.67883
 3.622 1886578 PB .182 18.32859
 TOTAL AREA=3.7495E+96
 MUL FACTOR=1.8888E+98

RUN# 152 JAN 1. 1981 17:00:29

AREA
 RT AREA TYPE WIDTH AREA
 1.281 9318643 PB .238 91.44658
 3.628 925319 PB .181 8.55384
 TOTAL AREA=1.8844E+87
 MUL FACTOR=1.8888E+98

* RUN # 153 JAN 1. 1981 17:05:45
 START

S4 2'

AREA
 RT AREA TYPE WIDTH AREA
 1.279 1658824 SFB .278 92.52889
 3.623 1259862 TVB .199 7.48882
 TOTAL AREA=1.7367E+87
 MUL FACTOR=1.8888E+98

RUN# 153 JAN 1. 1981 17:05:45

AREA
 RT AREA TYPE WIDTH AREA
 1.279 1658824 SFB .278 92.52889
 3.623 1259862 TVB .199 7.48882
 TOTAL AREA=1.7367E+87
 MUL FACTOR=1.8888E+98

* RUN # 154 JAN 1. 1981 17:11:00
 START

S4 2'

AREA
 RT AREA TYPE WIDTH AREA
 1.279 1658824 SFB .278 92.52889
 3.623 1259862 TVB .199 7.48882
 TOTAL AREA=1.7367E+87
 MUL FACTOR=1.8888E+98

RUN# 154 JAN 1. 1981 17:11:00

AREA
 RT AREA TYPE WIDTH AREA
 1.279 1658824 SFB .278 92.52889
 3.623 1259862 TVB .199 7.48882
 TOTAL AREA=1.7367E+87
 MUL FACTOR=1.8888E+98

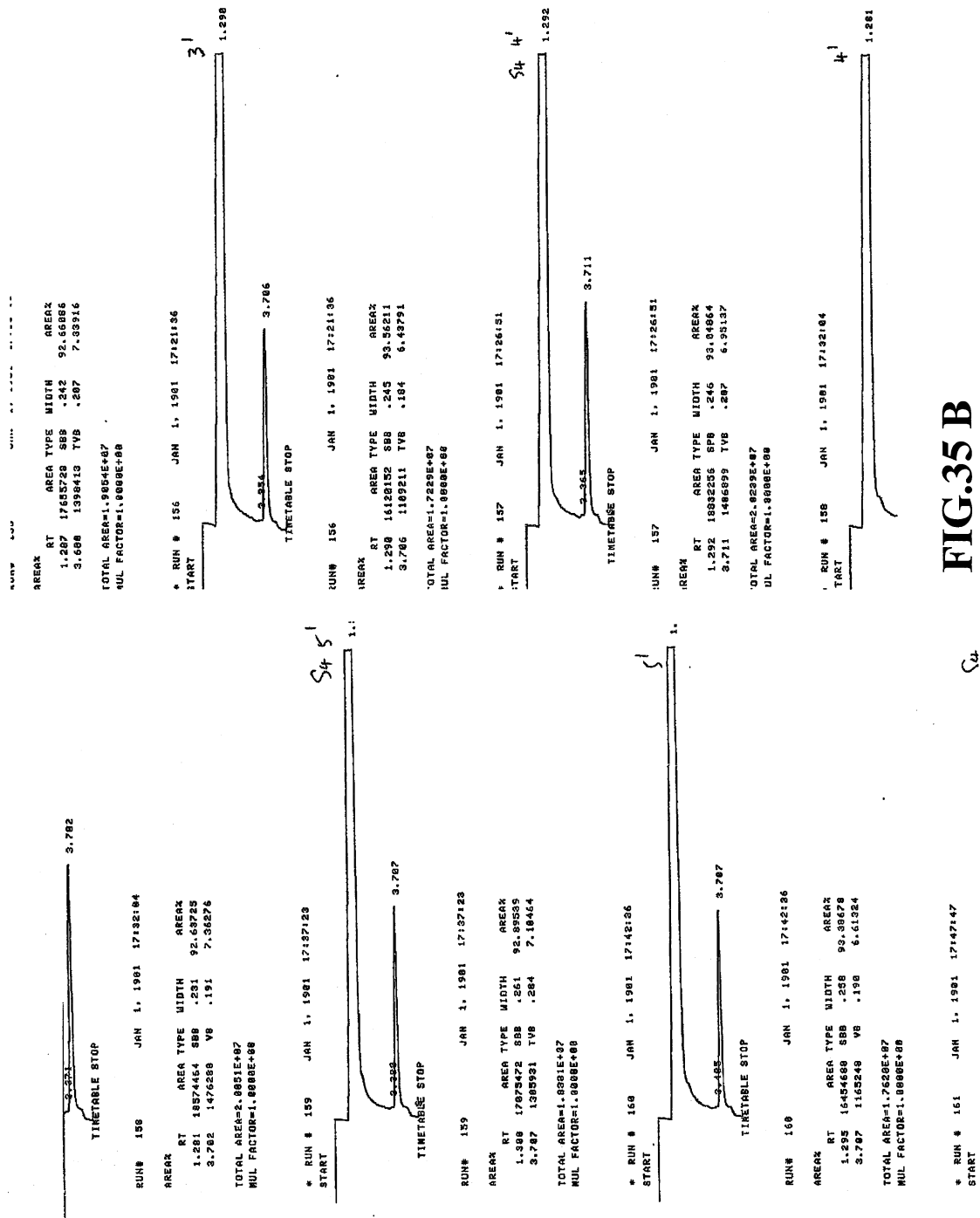
* RUN # 155 JAN 1. 1981 17:16:16
 START

S4

AREA
 RT AREA TYPE WIDTH AREA
 1.279 1658824 SFB .278 92.52889
 3.623 1259862 TVB .199 7.48882
 TOTAL AREA=1.7367E+87
 MUL FACTOR=1.8888E+98

FIG.35 A

44/52



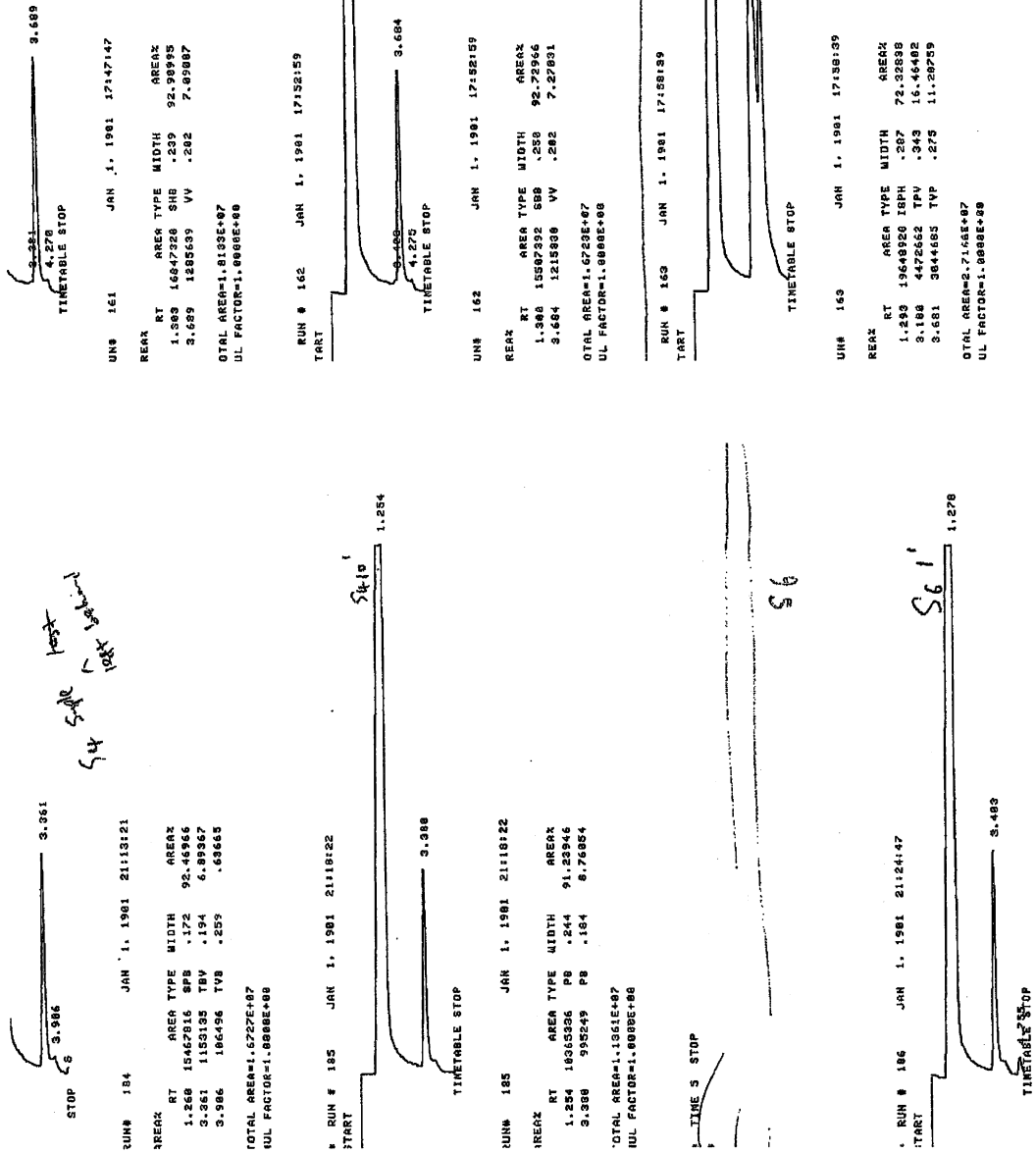
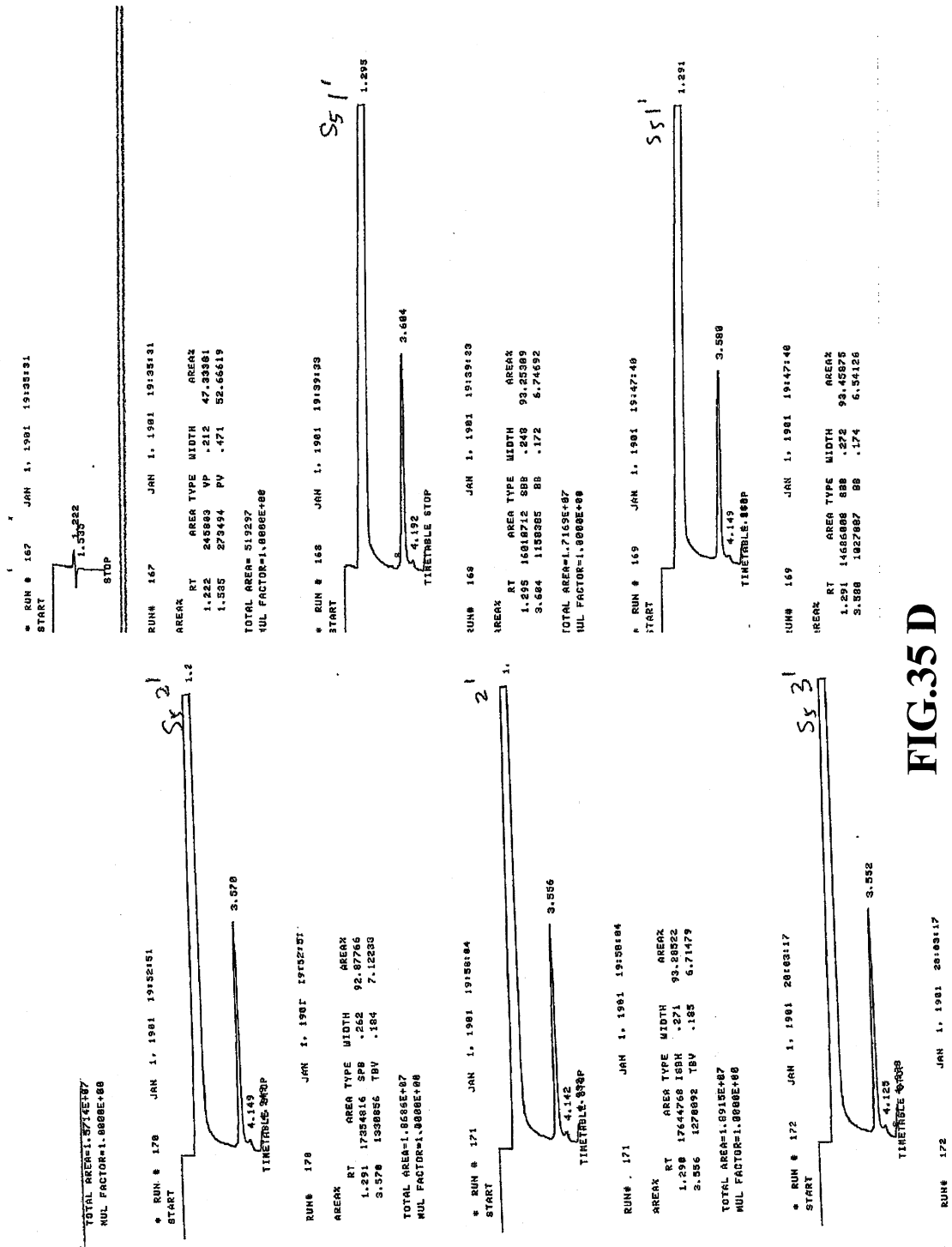


FIG.35 C





48/52

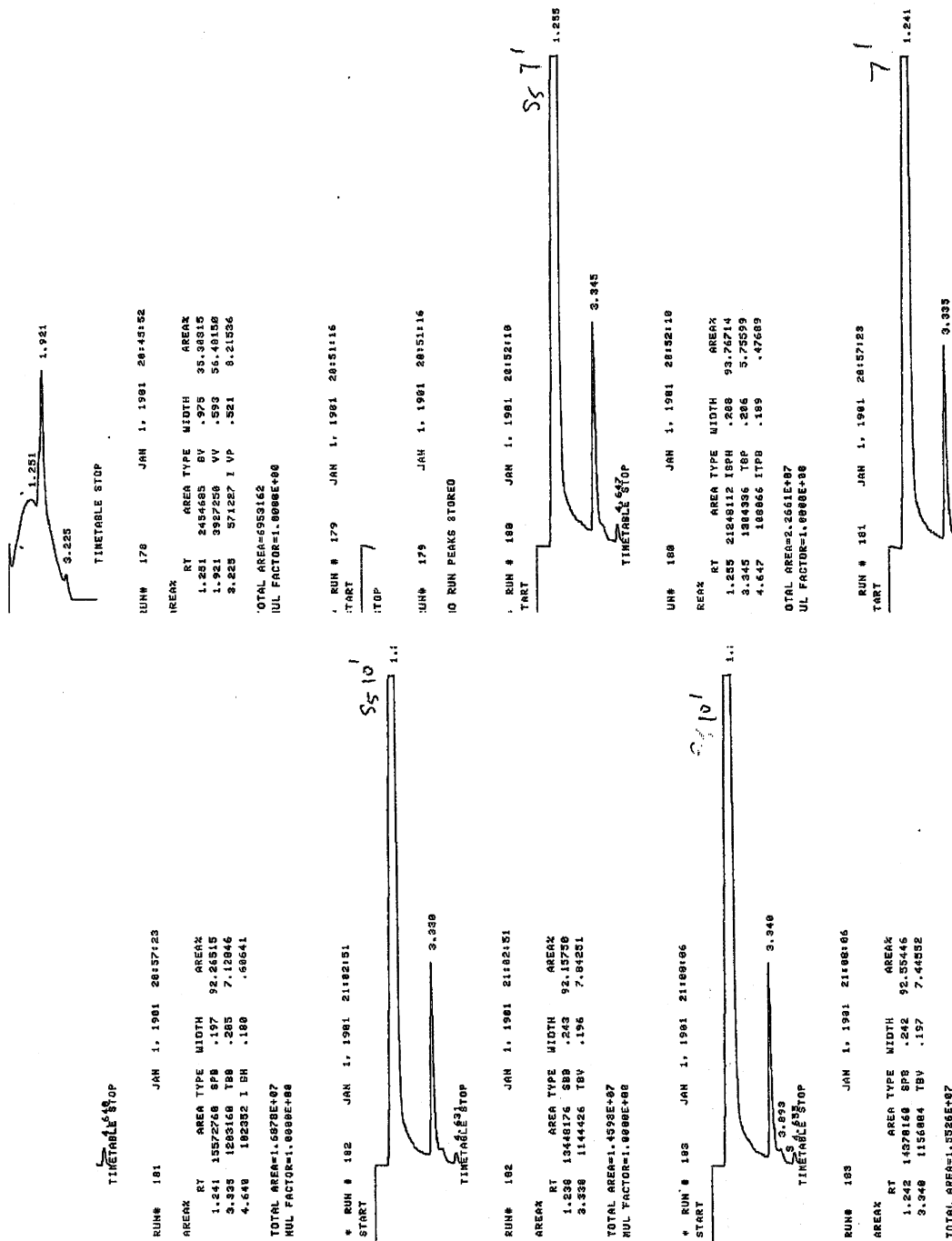
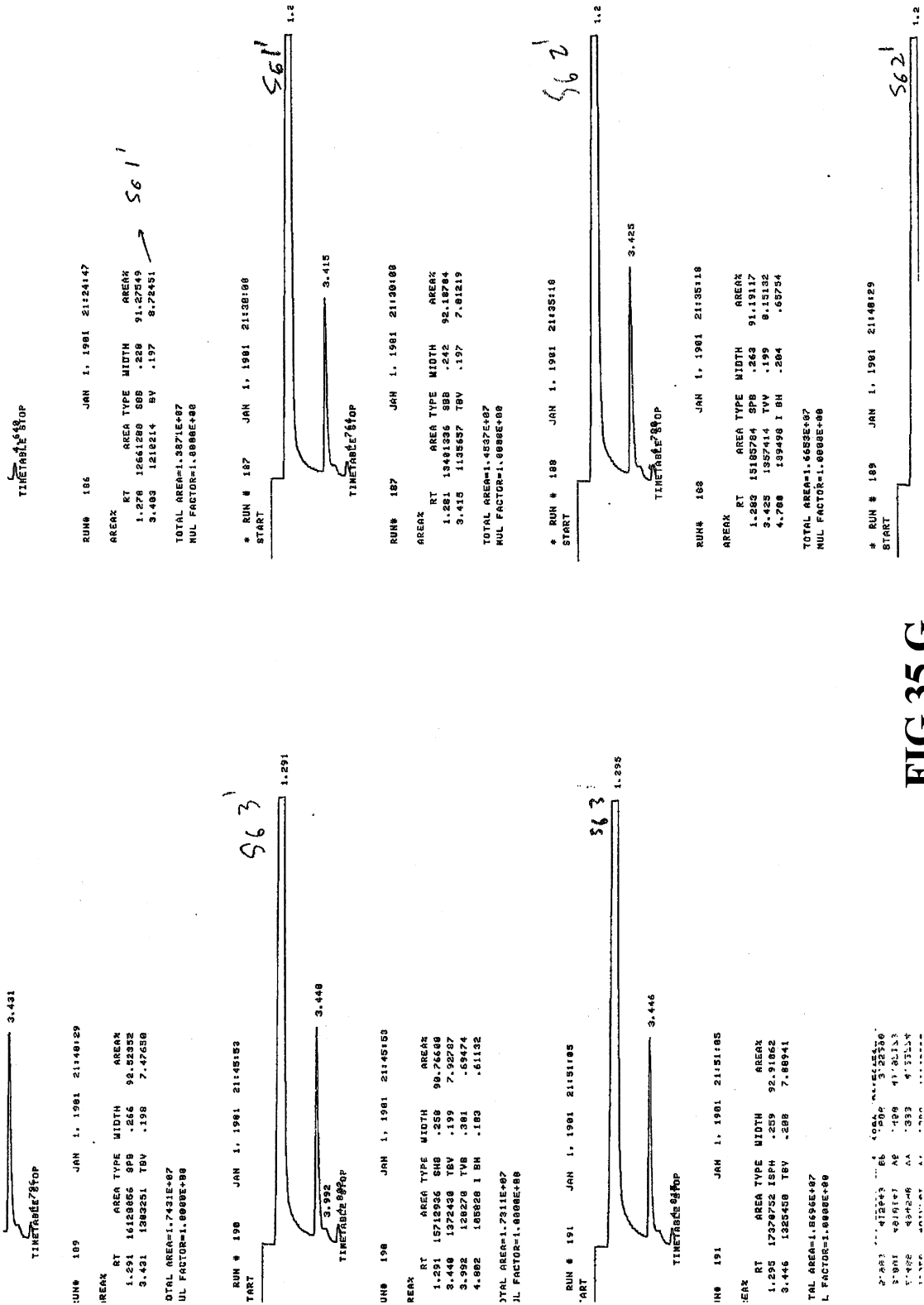


FIG.35 F

49/52



50/52

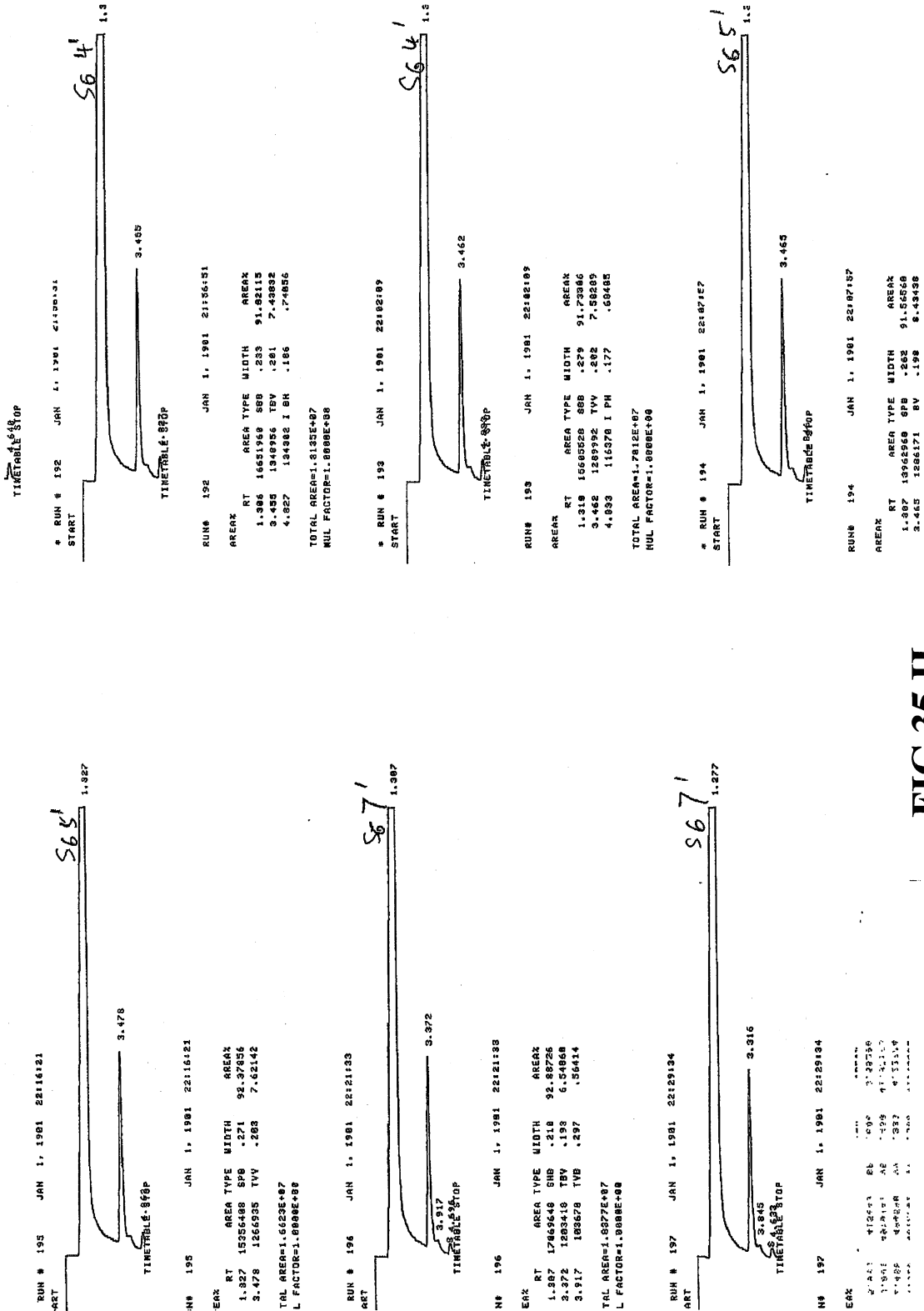


FIG.35 H

51/52

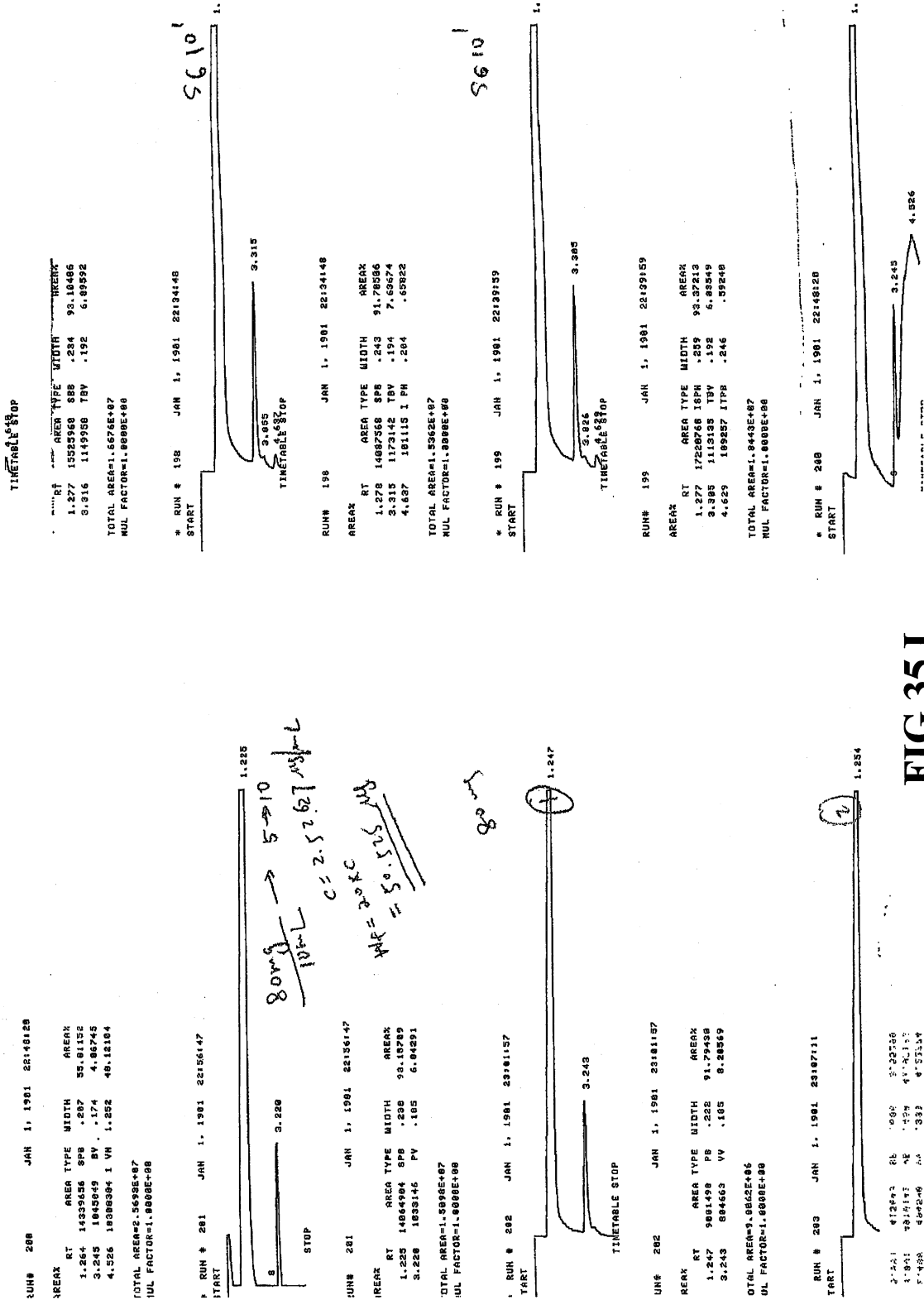


FIG.35 I

52/52

7.648
TIMETABLE STOP

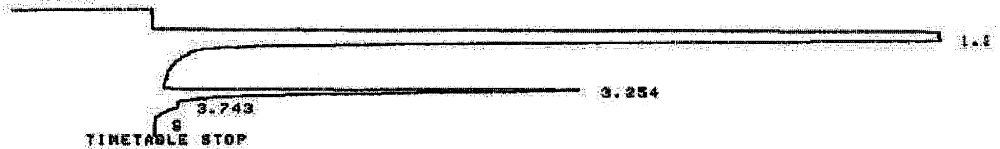


RUN# 203 JAN 1, 1981 23:07:11

RT	AREA TYPE	WIDTH	AREA
1.254	8233251 PB	.221	92.84638
3.249	711435 PB	.181	7.95372

TOTAL AREA=8.9447E+06
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 204 JAN 1, 1981 23:12:25
START



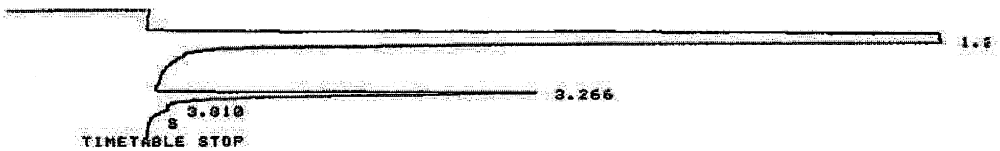
RUN# 204 JAN 1, 1981 23:12:25

RT	AREA TYPE	WIDTH	AREA
1.255	13753984 SPB	.239	89.55482
3.254	1464695 TPV	.188	9.53691
3.743	139499 TVB	.345	.98838

TOTAL AREA=1.5358E+07
MUL FACTOR=1.0000E+00

$C = 4.61057 \text{ ms/L}$
 $Wp = 72.2 \text{ ms}$

* RUN # 205 JAN 1, 1981 23:17:41
START



RUN# 205 JAN 1, 1981 23:17:41

RT	AREA TYPE	WIDTH	AREA
1.266	12928375 SPB	.213	98.62589
3.266	1337280 TVB	.187	9.37412

TOTAL AREA=1.4266E+07
MUL FACTOR=1.0000E+00

* RUN # 206 JAN 1, 1981 23:22:05

FIG.35 J