



(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)   
**1-0021298**

(51)<sup>7</sup> **A61K 9/51, A01N 29/04, 55/02, 57/00,** (13) **B**  
**A61K 31/137, 31/192, 31/196, 31/405,**  
**31/415, 31/421, 31/496, 31/5415, B01J**  
**2/00**

(21) 1-2011-03232

(22) 23.04.2010

(86) PCT/AU2010/000465 23.04.2010

(87) WO2010/121321 28.10.2010

(30) 2009901741 24.04.2009 AU

61/172,301 24.04.2009 US

(45) 25.07.2019 376

(43) 25.05.2012 290

(73) ICEUTICA PTY LTD (AU)

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

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

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

(54) **PHƯƠNG PHÁP CẢI THIẾN PROFIN HÒA TAN CỦA NGUYÊN LIỆU CÓ  
HOẠT TÍNH SINH HỌC, HỢP PHẦN ĐƯỢC TẠO RA BẰNG PHƯƠNG PHÁP  
NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP PHẦN NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp cải thiện profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học, bao gồm bước nghiền khô nguyên liệu có hoạt tính sinh học rắn và chất nền nghiền có thể nghiền được trong máy nghiền chứa các vật thể nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu có hoạt tính sinh học phân tán trong nguyên liệu nghiền đã nghiền ít nhất một phần. Sáng chế còn đề cập đến hợp phần chứa nguyên liệu hoạt tính được tạo ra bằng phương pháp này và dược phẩm chứa hợp phần này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm, phương pháp sản xuất sản phẩm thú y và phương pháp sản xuất sản phẩm nông nghiệp chứa nguyên liệu hoạt tính được tạo ra bằng phương pháp này.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến phương pháp cải thiện profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học. Sáng chế còn đề cập đến nguyên liệu có hoạt tính sinh học dạng hạt được tạo ra bằng phương pháp này, hợp phần chứa nguyên liệu này, thuốc được sản xuất bằng cách sử dụng nguyên liệu có hoạt tính sinh học dạng hạt và/hoặc hợp phần này, và phương pháp điều trị động vật, bao gồm người, bằng cách sử dụng lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu có hoạt tính sinh học thông qua thuốc này.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Độ sinh khả dụng kém là một vấn đề nghiêm trọng thường gặp phải trong quá trình phát triển các hợp phần trị liệu, đặc biệt là các nguyên liệu bao gồm nguyên liệu có hoạt tính sinh học có khả năng hòa tan trong nước kém ở độ pH sinh lý. Độ sinh khả dụng của nguyên liệu hoạt tính là mức độ khả dụng của nguyên liệu hoạt tính đó đối với mô đích trong cơ thể sau khi được sử dụng toàn thân, ví dụ, qua đường miệng hoặc trong tĩnh mạch. Có nhiều yếu tố tác động đến độ sinh khả dụng, bao gồm dạng liều, khả năng hòa tan và tốc độ hòa tan của nguyên liệu hoạt tính.

Các nguyên liệu có khả năng hòa tan trong nước chậm và kém có xu hướng bị thải bỏ ra khỏi đường dạ dày-ruột trước khi được hấp thụ vào trong hệ tuần hoàn. Ngoài ra, các hoạt chất có khả năng hòa tan kém có xu hướng không được ưa thích hoặc thậm chí không an toàn để sử dụng trong tĩnh mạch do có nguy cơ là các hạt hoạt chất này ngăn cản dòng máu chảy trong các mao mạch.

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

Ví dụ, các kỹ thuật nghiền khô đã được sử dụng để làm giảm kích cỡ hạt và do đó tác động đến sự hấp thụ thuốc. Tuy nhiên, trong kỹ thuật nghiền khô thông dụng,

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

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

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

Phương pháp khác để làm giảm kích cỡ hạt là tạo ra các viên vi nang chứa dược phẩm, các kỹ thuật này bao gồm micron hóa, polyme hóa và đồng phân tán. Tuy nhiên, các kỹ thuật này có nhiều khuyết điểm, bao gồm ít nhất là không có khả năng tạo ra hạt đủ nhỏ như hạt thu được bằng cách nghiền, và sự có mặt của đồng dung môi

và/hoặc tạp chất như monome độc tính khó loại bỏ, làm cho quy trình sản xuất trở nên tốn kém.

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

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

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

Đơn quốc tế PCT/AU2007/000910 (Methods for the preparation of biologically active compounds in nanoparticulate form) mô tả, ngoài các nội dung khác, phương pháp nghiền khô raloxifen với lactoza và NaCl, phương pháp này tạo ra raloxifen cỡ hạt nano mà không gặp phải vấn đề về kết tụ đáng kể nào. Một điểm hạn chế của phương pháp này là giới hạn trên của hàm lượng thuốc mà có thể được nghiền một cách thành công để tạo ra các hạt nano. Đối với một số thuốc yêu cầu liều cao, giới hạn này có thể hạn chế các lựa chọn sẵn có để sản xuất dạng liều có thể phát triển về mặt thương mại.



Sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học nhằm cải thiện các vấn đề gặp phải ở các giải pháp kỹ thuật có trước, hoặc đề xuất phương pháp thay thế cho chúng.

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

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

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

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

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

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

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

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến một phát hiện bất ngờ là profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể được cải thiện bằng quy trình nghiền khô nguyên liệu có hoạt tính sinh học rắn đến kích cỡ hạt lớn hơn 1  $\mu\text{m}$ . Theo một khía cạnh bất ngờ của sáng chế, profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể được cải thiện mà không cần làm giảm đáng kể kích cỡ hạt của nguyên liệu hoặc làm giảm nguyên liệu đến cỡ hạt nano. Theo khía cạnh bất ngờ khác của sáng chế, nguyên liệu giữ lại được cấu trúc tinh thể của nó và không phải là vô định hình, nhưng profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học vẫn được cải thiện. Theo khía cạnh bất ngờ khác của sáng chế, profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được cải thiện mà không cần chất hoạt động bề mặt hoặc chất làm ổn định. Theo khía cạnh bất ngờ khác của sáng chế, profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được cải thiện mà không cần chất gây vỡ phải có mặt trong quá trình nghiền.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học, bao gồm bước nghiền khô nguyên liệu có hoạt tính sinh học rắn và chất nền nghiền có thể nghiền được trong máy nghiền chứa các vật thể nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu có hoạt tính sinh học phân tán trong nguyên liệu nghiền đã nghiền ít nhất một phần.

Theo một phương án được ưu tiên, các hạt có kích cỡ hạt trung bình bằng hoặc lớn hơn 1  $\mu\text{m}$ , được xác định trên cơ sở số lượng hạt. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể được làm giảm với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 30%, nhỏ hơn 40%, nhỏ hơn 50%, nhỏ hơn 60%, nhỏ hơn 70%, nhỏ hơn 80%, nhỏ hơn 90%, nhỏ hơn 95% và nhỏ hơn 99%. Thậm chí tốt hơn là kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng giá trị được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 7,5  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 5  $\mu\text{m}$  và từ 1 đến 2  $\mu\text{m}$ .

Theo phương án được ưu tiên khác, các hạt có kích cỡ hạt trung vị được chọn từ nhóm bao gồm: bằng hoặc lớn hơn 1  $\mu\text{m}$  và bằng hoặc lớn hơn 2  $\mu\text{m}$ , trong đó kích cỡ hạt trung vị được xác định trên cơ sở thể tích hạt. Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm các hạt có kích cỡ hạt trung bình lớn hơn 1  $\mu\text{m}$  trên cơ sở thể tích hạt là tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%. Theo cách khác, tỷ lệ phần trăm các hạt có kích cỡ hạt trung bình lớn hơn 2  $\mu\text{m}$  trên cơ sở thể tích hạt là tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%.

Theo phương án được ưu tiên khác, kích cỡ hạt trung vị có thể được làm giảm với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 30%, nhỏ hơn 40%, nhỏ hơn 50%, nhỏ hơn 60%, nhỏ hơn 70%, nhỏ hơn 80%, nhỏ hơn 90%, nhỏ hơn 95% và nhỏ hơn 99%.

Theo phương án được ưu tiên khác, kích cỡ hạt trung vị nằm trong khoảng giá trị được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 7,5  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 5  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 2  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 7,5  $\mu\text{m}$  và từ 2 đến 5  $\mu\text{m}$ .

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

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

Theo phương án được ưu tiên khác, thời gian nghiền là khoảng thời gian được chọn từ nhóm bao gồm: từ 10 phút đến 2 giờ, từ 10 phút đến 1 giờ, từ 10 phút đến 45 phút, từ 10 phút đến 30 phút, từ 5 phút đến 30 phút, từ 5 phút đến 20 phút, từ 2 phút đến 10 phút, từ 2 phút đến 5 phút, từ 1 phút đến 20 phút, từ 1 phút đến 10 phút và từ 1 phút đến 5 phút.

Theo phương án được ưu tiên khác, môi trường nghiền được chọn từ nhóm bao gồm: gốm, thủy tinh, polyme, sắt từ và kim loại. Tốt hơn là môi trường nghiền là bi thép có đường kính được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 20 mm, từ 2 đến 15 mm và từ 3 đến 10 mm. Theo phương án được ưu tiên khác, môi trường nghiền là bi zircon oxit có đường kính được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 20 mm, từ 2 đến 15 mm và từ 3 đến 10 mm. Tốt hơn là máy nghiền khô là máy được chọn từ nhóm bao gồm: máy mài (theo phương nằm ngang hoặc theo phương thẳng đứng), máy nghiền chum

động, máy nghiền kiểu tháp, máy nghiền trôn châu, máy nghiền kiểu hành tinh, máy nghiền rung, máy nghiền rung lệch tâm, máy nghiền bi loại phụ thuộc trọng lực, máy cán dây, máy nghiền lăn và máy nghiền nát. Tốt hơn là môi trường nghiền trong máy nghiền được khuấy cơ học bằng 1, 2 hoặc 3 trục quay. Tốt hơn là phương pháp được xây dựng để tạo ra nguyên liệu có hoạt tính sinh học theo kiểu liên tục. Tốt hơn là tổng lượng kết hợp của nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền trong máy nghiền tại thời điểm bất kỳ bằng hoặc lớn hơn lượng được chọn từ nhóm bao gồm: 200 gam, 500 gam, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg, 200 kg. Tốt hơn là tổng lượng kết hợp của nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền nhỏ hơn 2000 kg.

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

dị ứng, thuốc kích thích và thuốc gây chán ăn, chất cường thần kinh giao cảm, thuốc tuyến giáp, chất gây giãn mạch, và xantin.

Tốt hơn là nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: indometaxin, diclofenac, naproxen, meloxicam, metaxalon, xyclosporin A, progesteron, xelecoxib, xilostazol, xiprofloxacin, axit 2,4-diclophenoxyaxetic, anthraquinon, creatin monohydrat, glyphosat, halosulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, lưu huỳnh, tribenuran và estradiol hoặc muối hoặc dẫn xuất bất kỳ của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, chất nền nghiền là một chất nền đơn lẻ hoặc là hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều chất nền với tỷ lệ bất kỳ. Tốt hơn là thành phần chính của chất nền nghiền được chọn từ nhóm bao gồm: manitol, sorbitol, isomalt, xylitol, maltitol, lactitol, erythritol, arabitol, ribitol, glucoza, fructoza, mannoza, galactoza, lactoza khan, lactoza monohydrat, sucroza, maltoza, trehaloza, maltodextrin, dextrin, inulin, dextrat, polydextroza, tinh bột, bột mỳ, bột ngô, bột gạo, tinh bột gạo, bột sắn, tinh bột sắn, bột khoai tây, tinh bột khoai tây, các bột và tinh bột khác, bột sữa, bột sữa không kem, các chất rắn sữa và dẫn xuất khác, bột đậu nành mịn, bột đậu nành thô hoặc các sản phẩm đậu nành khác, xenluloza, xenluloza vi tinh thể, các nguyên liệu được trộn lẫn trên cơ sở xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ (hoặc một phần), HPMC, CMC, HPC, axit xitric, axit tartric, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit ascorbic, axit suxinic, natri xitrat, natri tartrat, natri malat, natri ascorbat, kali xitrat, kali tartrat, kali malat, kali ascorbat, natri cacbonat, kali cacbonat, magie cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat và canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat, triaxit canxi phosphat, natri sulfat, natri clorua, natri metabisulphit, natri thiosulfat, amoni clorua, muối Glauber, amoni cacbonat, natri bisulfat, magie sulfat, phèn kali, kali clorua, natri hydro sulfat, natri hydroxit, hydroxit tinh thể, hydro cacbonat, amoni clorua, metylamin hydroclorua, amoni bromua, silic oxit, silic oxit nhiệt, nhôm oxit, titan dioxit, đá talc, đá phấn, mica, cao lanh, bentonit, hectorit, magie trisilicat, nguyên liệu trên cơ sở đất sét hoặc nhôm silicat, natri lauryl sulfat, natri stearyl sulfat, natri xetyl sulfat, natri xetostearyl sulfat, natri docusat, natri deoxycholat, muối natri N-lauroylsarcosin, glyxeryl monostearat, glyxerol distearat, glyxeryl palmitostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl caprylat, glyxeryl oleat, benzalkoni clorua, CTAB, CTAC, xetrimin, xetylpyridini clorua, xetylpyridini bromua, benzetoni clorua, PEG 40 stearat,

PEG 100 stearat, poloxame 188, poloxame 407, poloxame 338, ete stearyl polyoxyl 2, ete stearyl polyoxyl 100, ete stearyl polyoxyl 20, ete stearyl polyoxyl 10, ete xetyl polyoxyl 20, polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 61, polysorbat 65, polysorbat 80, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, dầu thầu dầu polyoxyl 60, dầu thầu dầu polyoxyl 100, dầu thầu dầu polyoxyl 200, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 40, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 60, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 100, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 200, rượu xetostearyl, macrogel 15 hydroxystearat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan trioleat, sucroza palmitat, sucroza stearat, sucroza distearat, sucroza laurat, axit glycocholic, natri glycholat, axit cholic, natri cholat, natri deoxycholat, axit deoxycholic, natri taurocholat, axit taurocholic, natri taurodeoxycholat, axit taurodeoxycholic, lexitin đậu tương, phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat, canxi dodexylbenzen sulfonat, natri dodexylbenzen sulfonat, diisopropyl naphtalensulphonat, erythritol distearat, chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt, nonylphenol etoxylat (poe-30), tristyrylphenol etoxylat, polyoxyetylen (15) talowalkylamin, natri alkyl naphtalen sulfonat, chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat, natri alkylbenzen sulfonat, natri isopropyl naphtalen sulfonat, natri metyl naphtalen formaldehyt sulfonat, natri n-butyl naphtalen sulfonat, etoxylat rượu tridexyl (poe-18), trietanolamin isodecanol phosphat este, trietanolamin tristyrylphosphat este, tristyrylphenol etoxylat sulfat, bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

Tốt hơn là nồng độ của một nguyên liệu đơn lẻ (hoặc thứ nhất) được chọn từ nhóm bao gồm: từ 5 đến 99% trọng lượng, từ 10 đến 95% trọng lượng, từ 15 đến 85% trọng lượng, từ 20 đến 80% trọng lượng, từ 25 đến 75% trọng lượng, từ 30 đến 60% trọng lượng, từ 40 đến 50% trọng lượng.

Tốt hơn là nồng độ của nguyên liệu thứ hai hoặc tiếp theo được chọn từ nhóm bao gồm: từ 5 đến 50% trọng lượng, từ 5 đến 40% trọng lượng, từ 5 đến 30% trọng lượng, từ 5 đến 20% trọng lượng, từ 10 đến 40% trọng lượng, từ 10 đến 30% trọng lượng, từ 10 đến 20% trọng lượng, từ 20 đến 40% trọng lượng, hoặc từ 20 đến 30% trọng lượng, hoặc nếu nguyên liệu thứ hai hoặc tiếp theo là chất hoạt động bề mặt hoặc polyme có khả năng hòa tan trong nước thì nồng độ được chọn từ nhóm bao gồm: từ

0,1 đến 10% trọng lượng, từ 0,1 đến 5% trọng lượng, từ 0,1 đến 2,5% trọng lượng, từ 0,1 đến 2% trọng lượng, từ 0,1 đến 1% trọng lượng, từ 0,5 đến 5% trọng lượng, từ 0,5 đến 3% trọng lượng, từ 0,5 đến 2% trọng lượng, từ 0,5 đến 1,5% trọng lượng, từ 0,5 đến 1% trọng lượng, từ 0,75 đến 1,25% trọng lượng, từ 0,75 đến 1% trọng lượng và 1% trọng lượng.

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

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

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



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

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

thẳng và mạch nhánh; chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt; nonylphenol etoxylat, POE-30; phosphat este, tristyrylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristyrylphosphat este; tristyrylphenol etoxylat sulfat; bis(2-hydroxyetyl) talowalkylamin;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Theo phương án được ưu tiên khác, chất trợ nghiền hoặc tổ hợp của các chất trợ nghiền được sử dụng. Tốt hơn là chất trợ nghiền được chọn từ nhóm bao gồm: silic oxit keo, chất hoạt động bề mặt, polyme, axit stearic và dẫn xuất của chúng. Tốt hơn là chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm: polyoxyetylen alkyl ete,

polyoxyetylen stearat, polyetylen glycol (PEG), poloxame, poloxamin, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở sarcosin, polysorbat, rượu béo, alkyl và aryl sulfat, alkyl và aryl polyete sulfonat và các chất hoạt động bề mặt sulfat khác, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở trimetyl amoni, lexitin và các phospholipit khác, muối mật, dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, este axit béo polyoxyetylen sorbitan, este axit béo sorbitan, este axit béo sucroza, alkyl glucopyranosit, alkyl maltopyranosit, este axit béo glyxerol, axit alkyl benzen sulphonic, axit alkyl ete carboxylic, alkyl và aryl phosphat este, alkyl và aryl sulphat este, axit alkyl và aryl sulphonic, alkyl phenol phosphat este, alkyl phenol sulphat este, alkyl và aryl phosphat, alkyl polysacarit, alkylamin etoxylat, chất ngưng tụ alkyl-naphtalen sulphonat formaldehyt, sulfosuxinat, lignosulfonat, etoxylat rượu xeto-oleyl, naphtalen sulphonat đã được ngưng tụ, dialkyl và alkyl naphtalen sulphonat, dialkyl sulphosuxinat, nonylphenol đã được etoxy hóa, etylen glycol este, alkoxyat rượu béo, talowalkylamin đã được hydro hóa, mono-alkyl sulphosuxinamat, nonyl phenol etoxylat, natri oleyl N-metyl taurat, talowalkylamin, axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh.

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



phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat, canxi dodexylbenzen sulfonat, natri dodexylbenzen sulfonat, diisopropyl naphtalensulphonat, erythritol distearat, chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt, nonylphenol etoxylat (poe-30), tristyrylphenol etoxylat, polyoxyetylen (15) talowalkylamin, natri alkyl naphtalen sulfonat, chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat, natri alkylbenzen sulfonat, natri isopropyl naphtalen sulfonat, natri metyl naphtalen formaldehyt sulfonat, natri n-butyl naphtalen sulfonat, etoxylat rượu tridexyl (poe-18), trietanolamin isodecanol phosphat este, trietanolamin tristyrylphosphat este, tristyrylphenol etoxylat sulfat, bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin. Tốt hơn là polyme được chọn từ danh sách bao gồm: polyvinylpyrrolidon (PVP), rượu polyvinyl, polyme trên cơ sở axit acrylic và copolyme của axit acrylic.

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

Tốt hơn là thành phần có hoạt tính sinh học được nghiền với lactoza monohydrat; manitol; glucoza; xenluloza vi tinh thể; axit tartaric; hoặc lactoza monohydrat và natri dodexyl sulfat.

Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với manitol. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với glucoza. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với glucoza. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với xenluloza vi tinh thể. Tốt hơn là diclofenac trong xenluloza vi tinh thể. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với axit tartaric. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với manitol. Tốt hơn là diclofenac được nghiền với lactoza monohydrat và natri dodexyl sulfat. Tốt hơn là meloxicam được nghiền với lactoza monohydrat và natri dodexyl sulfat.

Theo phương án được ưu tiên khác, chất hỗ trợ hoặc tổ hợp của các chất hỗ trợ được sử dụng. Tốt hơn là chất hỗ trợ được chọn từ nhóm bao gồm: chất ổn định bề mặt, chất kết dính, chất độn, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất điều vị, chất bảo quản, chất đệm, chất thấm ướt, chất gây rã, chất sủi bọt, chất mà có thể tạo thành một phần của thuốc, bao gồm thuốc dạng liều rắn và các tá dược khác cần để đưa thuốc cụ thể vào cơ thể. Tốt hơn là chất hỗ trợ được bổ sung trong quá trình nghiền khô. Tốt hơn là chất hỗ trợ được bổ sung vào chất nền nghiền và nguyên liệu có hoạt tính sinh học đã nghiền và tiếp tục được xử lý trong quy trình nung chảy cơ học. Quá trình nghiền nung chảy cơ học cấp năng lượng cơ học cho bột hoặc hỗn hợp hạt trong khoảng giá trị micromet và nanomet. Lý do sử dụng chất hỗ trợ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tạo ra độ phân tán tốt hơn, kiểm soát sự kết tụ, giải phóng hoặc lưu giữ các hạt hoạt chất từ chất nền đưa thuốc vào cơ thể. Ví dụ về chất hỗ trợ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, natri stearyl fumarat, natri stearyl lactylat, kẽm stearat, natri stearat hoặc lithi stearat, các axit béo ở trạng thái rắn khác như axit oleic, axit lauric, axit palmitic, axit erucic, axit behenic, hoặc dẫn xuất (như este và muối), axit amin như leuxin, isoleuxin, lysin, valin, methionin, phenylalanin, aspartam hoặc axesulfam K. Theo khía cạnh được ưu tiên để sản xuất hợp phần này, chất hỗ trợ được bổ sung vào hỗn hợp đã nghiền của nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền đồng thời và tiếp tục được xử lý trong máy nghiền khác, như nung chảy cơ học, trộn lắc xoáy, hoặc nghiền va đập, như nghiền bi, nghiền dùng tia phun, hoặc nghiền sử dụng thiết bị làm đồng nhất cao áp, hoặc dạng tổ hợp của chúng. Theo khía cạnh được ưu tiên ở mức độ cao, chất hỗ trợ được bổ sung vào sản phẩm nghiền của hỗn hợp chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền đồng thời tại một thời điểm trước thời điểm kết thúc quy trình nghiền.

Tốt hơn là chất hỗ trợ được bổ sung vào bước nghiền khô tại thời điểm được chọn từ nhóm bao gồm: với 1 đến 5% tổng thời gian nghiền còn lại, với 1 đến 10% tổng thời gian nghiền còn lại, với 1 đến 20% tổng thời gian nghiền còn lại, với 1 đến 30% tổng thời gian nghiền còn lại, với 2 đến 5% tổng thời gian nghiền còn lại, với 2 đến 10% tổng thời gian nghiền còn lại, với 5 đến 20% tổng thời gian nghiền còn lại và với 5 đến 20% tổng thời gian nghiền còn lại.

Theo phương án được ưu tiên khác, chất gây rã được chọn từ nhóm bao gồm: PVP liên kết ngang, carmelloza liên kết ngang và natri glycolat tinh bột.

Theo phương án được ưu tiên khác, profin hòa tan của mẫu cần đo hoặc chế phẩm nguyên mẫu của chúng được cải thiện với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: trong đó đạt tới X trong 10 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 10 đến 20 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 10 đến 30 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 10 đến 40 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 10 đến 50 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 20 đến 30 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 20 đến 40 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 20 đến 50 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 30 đến 40 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 30 đến 50 phút và trong đó đạt tới X trong vòng 40 đến 50 phút, trong đó X được định nghĩa là nồng độ bằng với nồng độ hòa tan thu được bằng mẫu đối chứng hoặc chế phẩm nguyên mẫu của chúng của hợp chất hoặc nguyên liệu có hoạt tính sinh học sau 60 phút.

Theo phương án được ưu tiên khác, profin hòa tan của mẫu cần đo hoặc chế phẩm nguyên mẫu của chúng được cải thiện với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: trong đó đạt tới Y trong 5 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 10 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 10 đến 15 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 10 đến 20 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 10 đến 25 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 15 đến 20 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 15 đến 25 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 20 đến 25 phút, trong đó Y được định nghĩa là nồng độ bằng với nồng độ hòa tan thu được bằng mẫu đối chứng hoặc chế phẩm nguyên mẫu của chúng của hợp chất hoặc nguyên liệu có hoạt tính sinh học sau 30 phút.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến nguyên liệu có hoạt tính sinh học được sản xuất bằng phương pháp theo sáng chế và hợp phần chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học theo sáng chế. Tốt hơn là các hạt có kích cỡ hạt trung bình bằng hoặc lớn hơn 1  $\mu\text{m}$ , được xác định trên cơ sở trung bình số lượng hạt. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được làm giảm với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 30%, nhỏ hơn 40%, nhỏ hơn 50%, nhỏ hơn 60%, nhỏ hơn 70%, nhỏ hơn 80%, nhỏ hơn 90%, nhỏ hơn 95% và nhỏ hơn 99%. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng giá trị được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 7,5  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 5  $\mu\text{m}$  và từ 1 đến 2  $\mu\text{m}$ . Tốt hơn là các hạt có kích cỡ hạt trung vị được chọn từ nhóm bao gồm: bằng hoặc lớn hơn 1  $\mu\text{m}$  và bằng

hoặc lớn hơn 2  $\mu\text{m}$ , trong đó kích cỡ hạt trung vị được xác định trên cơ sở thể tích hạt. Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm các hạt có kích cỡ hạt trung bình lớn hơn 1  $\mu\text{m}$  trên cơ sở thể tích hạt là tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%. Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm các hạt có kích cỡ hạt trung bình lớn hơn 2  $\mu\text{m}$  trên cơ sở thể tích hạt là tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung vị được làm giảm với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 30%, nhỏ hơn 40%, nhỏ hơn 50%, nhỏ hơn 60%, nhỏ hơn 70%, nhỏ hơn 80%, nhỏ hơn 90%, nhỏ hơn 95% và nhỏ hơn 99%. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung vị nằm trong khoảng giá trị được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 7,5  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 5  $\mu\text{m}$  từ 1 đến 2  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 7,5  $\mu\text{m}$  và từ 2 đến 5  $\mu\text{m}$ . Tốt hơn là profin độ kết tinh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất 50% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 60% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 70% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 75% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 85% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 90% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 95% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể và ít nhất 98% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể. Tốt hơn là profin độ kết tinh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học về cơ bản bằng với profin độ kết tinh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trước khi nguyên liệu này được xử lý bằng phương pháp theo sáng chế. Tốt hơn là hàm lượng vô định hình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 50% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 40% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 30% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 25% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 15% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 10% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 5% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình và nhỏ hơn 2% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình. Tốt hơn là nguyên liệu có hoạt tính sinh học không tăng đáng kể về hàm lượng vô định hình sau khi nguyên liệu này được xử lý bằng phương

pháp theo sáng chế. Tốt hơn là nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc diệt nấm, thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt cỏ, chế phẩm được hỗ trợ dinh dưỡng, dược chất, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic và dạng tương tự, dạng tương đồng và dẫn xuất bậc một của chúng. Tốt hơn là nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc chống béo phì, thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương, carotenoit, corticosteroid, chất ức chế elastaza, chất diệt nấm, thuốc điều trị ung thư, thuốc chống nôn, thuốc giảm đau, thuốc tim mạch, thuốc chống viêm như NSAID và chất ức chế COX-2, thuốc diệt giun sán, thuốc chống loạn nhịp, thuốc kháng sinh (bao gồm penicilin), thuốc chống đông, thuốc chống trầm cảm, thuốc trị tiểu đường, thuốc chống động kinh, thuốc kháng histamin, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chống lại tác dụng của muscarin, thuốc kháng mycobacterium, thuốc chống ung thư, chất ức chế miễn dịch, chất kháng tuyến giáp, thuốc kháng virus, thuốc chống lo lắng, thuốc bình thần (thuốc ngủ và thuốc an thần), chất làm se da, chất phong bế thụ thể nhận alpha-adrenalin, chất phong bế thụ thể nhận beta-adrenalin, sản phẩm máu và chất thay thế máu, thuốc co cơ tim, môi trường tương phản, thuốc xoa dịu cơn ho (thuốc long đờm và thuốc tiêu niêm dịch), chất chẩn đoán, chất chẩn đoán hình ảnh, thuốc lợi tiểu, thuốc gây tiết dopamin (chất chống hội chứng parkinson), thuốc cầm máu, chất miễn dịch, chất điều tiết lipid, chất giảm căng cơ, chất cường thần kinh đối giao cảm, canxitonin tuyến cận giáp và biphosphonat, prostaglandin, thuốc có tính phóng xạ, hormon giới tính (bao gồm steroid), chất chống dị ứng, thuốc kích thích và thuốc gây chán ăn, chất cường thần kinh giao cảm, thuốc tuyến giáp, chất gây giãn mạch, và xantin. Tốt hơn là nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: indometaxin, diclofenac, naproxen, meloxicam, metaxalon, cyclosporin A, progesteron, celecoxib, xilostazol, ciprofloxacin, axit 2,4-dichlorophenoxyacetic, anthraquinon, creatin monohydrat, glyphosat, halosulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, lưu huỳnh, tribenuran và estradiol hoặc muối hoặc dẫn xuất bất kỳ của chúng.

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

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất được phẩm chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học được sản xuất bằng phương pháp theo sáng chế và hợp phần theo sáng chế. Tốt hơn là sáng chế đề xuất được phẩm chứa thành phần có hoạt tính sinh học cùng với chất nền nghiền, hỗn hợp của các nguyên liệu nền nghiền, chất trợ nghiền, hỗn hợp của các chất trợ nghiền, chất hỗ trợ và/hoặc hỗn hợp của các chất hỗ trợ như được nêu theo sáng chế, với nồng độ và tỷ lệ như được nêu theo sáng chế trong phương pháp theo sáng chế. Tốt hơn là các hạt có kích cỡ hạt trung bình bằng hoặc lớn hơn 1  $\mu\text{m}$ , được xác định trên cơ sở số lượng hạt. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được làm giảm với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 30%, nhỏ hơn 40%, nhỏ hơn 50%, nhỏ hơn 60%, nhỏ hơn 70%, nhỏ hơn 80%, nhỏ hơn 90%, nhỏ hơn 95% và nhỏ hơn 99%. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng giá trị được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 7,5  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 5  $\mu\text{m}$  và từ 1 đến 2  $\mu\text{m}$ . Tốt hơn là các hạt có kích cỡ hạt trung vị được chọn từ nhóm bao gồm: bằng hoặc lớn hơn 1  $\mu\text{m}$  và bằng hoặc lớn hơn 2  $\mu\text{m}$ , trong đó kích cỡ hạt trung vị được xác định trên cơ sở thể tích hạt. Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm các hạt có kích cỡ hạt trung bình lớn hơn 1  $\mu\text{m}$  trên cơ sở thể tích hạt là tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%. Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm các hạt có kích cỡ hạt trung bình lớn hơn 2  $\mu\text{m}$  trên cơ sở thể tích hạt là tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung vị được làm giảm với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 30%, nhỏ hơn 40%, nhỏ hơn 50%, nhỏ hơn 60%, nhỏ hơn 70%, nhỏ hơn 80%, nhỏ hơn 90%, nhỏ hơn 95% và nhỏ hơn 99%. Tốt hơn là kích cỡ hạt trung vị nằm trong khoảng giá trị được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 7,5  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 5  $\mu\text{m}$  từ 1 đến 2  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 7,5  $\mu\text{m}$  và từ 2 đến 5  $\mu\text{m}$ . Tốt hơn là profin độ kết tinh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất 50% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 60% nguyên liệu

có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 70% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 75% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 85% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 90% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 95% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể và ít nhất 98% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể. Tốt hơn là profin độ kết tinh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học về cơ bản bằng với profin độ kết tinh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trước khi nguyên liệu này được xử lý bằng phương pháp theo sáng chế. Tốt hơn là hàm lượng vô định hình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 50% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 40% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 30% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 25% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 15% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 10% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 5% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình và nhỏ hơn 2% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình. Tốt hơn là nguyên liệu có hoạt tính sinh học không tăng đáng kể về hàm lượng vô định hình sau khi nguyên liệu này được xử lý bằng phương pháp theo sáng chế. Tốt hơn là nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: thực thể hóa học mới, dược chất, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic và dạng tương tự, dạng tương đồng và dẫn xuất bậc một của chúng. Tốt hơn là nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc chống béo phì, thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương, carotenoit, corticosteroid, chất ức chế elastaza, chất diệt nấm, thuốc điều trị ung thư, thuốc chống nôn, thuốc giảm đau, thuốc tim mạch, thuốc chống viêm như NSAID và chất ức chế COX-2, thuốc diệt giun sán, thuốc chống loạn nhịp, thuốc kháng sinh (bao gồm penixilin), thuốc chống đông, thuốc chống trầm cảm, thuốc trị tiểu đường, thuốc chống động kinh, thuốc kháng histamin, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chống lại tác dụng của muscarin, thuốc kháng mycobacterium, thuốc chống ung thư, chất ức chế miễn dịch, chất kháng tuyến giáp, thuốc kháng virus, thuốc chống lo lắng, thuốc bình thần (thuốc ngủ và thuốc an thần), chất làm se da, chất phong bế thụ thể nhận alpha-adrenalin, chất phong bế thụ thể nhận beta-adrenalin, sản phẩm máu và chất thay thế máu, thuốc co cơ tim, môi trường tương phản, thuốc xoa dịu cơn ho (thuốc long đờm và thuốc tiêu niêm dịch), chất chẩn đoán, chất chẩn đoán hình ảnh, thuốc lợi tiểu,

thuốc gây tiết dopamin (chất chống hội chứng parkinson), thuốc cầm máu, chất miễn dịch, chất điều tiết lipid, chất giảm căng cơ, chất cường thần kinh đối giao cảm, canxitonin tuyến cận giáp và biphosphonat, prostaglandin, thuốc có tính phóng xạ, hormon giới tính (bao gồm steroid), chất chống dị ứng, thuốc kích thích và thuốc gây chán ăn, chất cường thần kinh giao cảm, thuốc tuyến giáp, chất gây giãn mạch, và xantin. Tốt hơn là nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: indometaxin, diclofenac, naproxen, meloxicam, metaxalon, xyclosporin A, progesteron, xelecoxib, xilostazol, xiprofloxacin, axit 2,4-diclophenoxyacetic, anthraquinon, creatin monohydrat, glyphosat, halosulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, lưu huỳnh, tribenuran và estradiol hoặc muối hoặc dẫn xuất bất kỳ của chúng.

Tốt hơn là dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng và chế phẩm dược hỗ trợ dinh dưỡng được chọn từ nhóm bao gồm: axit glycolic, axit lactic, caragenan, quả hạnh, gỗ cây dái ngựa, *Andrographis paniculata* (xuyên tâm liên), hạt hồi, *Anthemis nobilis* (cúc La Mã), nhân hạt mơ, lá thường xanh dây leo, lá nam việt quất, lá việt quất, lá lê, beta-caroten, quả cây com cháy đen, quả cây mâm xôi đen, vỏ óc chó đen, quả mâm xôi, táo gạc hươu, *Bletilla striata* (bạch cập), hạt cây mồ hôi, dâu rừng (boysenberry), hạt dẻ Brazil, rễ ngưu bàng, chất chiết tóc tiên (butcher's broom), calamin, canxi gluconat, cây cúc xu xi, axit carnosic, *Cantella asiatica* (rau má), than, quả cây trinh nữ Châu Âu, chất chiết rễ rau diếp xoăn, chitosan, cholin, *Cichorium intybus* (rau diếp xoăn), *Clematis vitalba* (tiểu mộc thông), *Coffea arabica* (cà phê chè), coumarin, *Crithmum maritimum* (mùi biển), curcumin, cà phê, ca cao, bột ca cao, hạt ca cao thô, ca cao nhão, dịch ca cao, các sản phẩm ca cao, thù du, *Echinacea*, *Echium lycopsis*, hồi, hoàng kỳ, cây ồng ảnh, cam đắng, rễ rắn đen (black cohosh), móng mèo, cúc La Mã, trinh nữ Châu Âu, nam việt quất, bồ công anh, *Echinacea*, cỏ ma hoàng, cây com cháy đen *Epilobium angustifolium*, dẻ ngựa, đinh hương, văn anh thảo, hạt thìa là, cỏ ca ri, cúc thanh nhiệt, hạt lanh, lam cận, tỏi, phong lữ, gừng, bạch quả, nhân sâm, cây ấn vàng Canada (goldenseal), hạt nho, trà xanh, ổi, đào gai, hoa cỏ khô (hayflower), dẻ tây, bắt tử, xương rồng Hoodia, cải củ cay, mulbe italicum, dâm bụt, *Hierochloe odorata* (cỏ hương), hoa bia, dẻ ngựa, *Ilex paraguariensis*, lý gai Ấn Độ, rêu Ailen, bách xù, rễ sắn dây, cúc gai, oải hương, cỏ chanh, *Lentius edodes*, cam thảo, longifolen, nhót tây, hạt



sen, *Luffa cylindrica* (mướp hương), cỏ lupin, quả mâm xôi Marion, kinh giới ô, cỏ muối lá du, rễ tử vân anh, *Mimosa tenuiflora*, tầm gửi, dâu tằm, nhàu (noni), táo bẹ, bột yến mạch, kinh giới (oregano), đu đủ, mùi tây, rễ mauli đơn, lựu, hạt cây *Pongamia glabra* (cây đậu dầu), *Pongamia pinnata* (cây bánh dày), hạt diêm mạch, quả cây ngầy đỏ, quả tầm xuân, hương thảo, cây hoa xôn, cọ lùn châu Mỹ, đậu tương, xuyên tiêu, *Tephrosia purpurea* (cốt khí tía), *Terminalia catappa* (bàng), *Terminalia sericea*, lõi công đăng, cỏ xạ hương, nghệ, *Valeriana officinalis* (nữ lang), óc chó, lá chè trắng, củ cải, cây phỉ, ngải, cỏ thi, nữ lang, cây Yohimbe, măng cụt, chua me đất, rau khởi, táo xoắn và vỏ sầu riêng.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho người cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho người này lượng có tác dụng điều trị của dược phẩm theo sáng chế.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế, trong đó phương pháp này bao gồm bước trộn một lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được sản xuất bằng phương pháp theo sáng chế với chất mang dược dụng để tạo ra thuốc dạng liều dược dụng.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất sản phẩm thú y, trong đó phương pháp này bao gồm bước trộn một lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được sản xuất bằng phương pháp theo sáng chế hoặc hợp phần như được nêu theo sáng chế với tá dược khả dụng để tạo ra thuốc dạng liều khả dụng để dùng trong thú y.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất sản phẩm nông nghiệp, trong đó phương pháp này bao gồm bước trộn một lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được sản xuất bằng phương pháp theo sáng chế với tá dược khả dụng để tạo ra hợp phần như, nhưng không giới hạn ở, hạt phân tán được trong nước, hạt thấm ướt được, hạt khô chảy được hoặc hạt tan được mà được sử dụng để điều chế dung dịch để sử dụng trong các ứng dụng nông nghiệp. Tốt hơn là sản phẩm này được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc diệt cỏ, thuốc diệt loài gây hại, thuốc xử lý hạt giống, chất an toàn dùng cho thuốc diệt cỏ, chất điều hòa sinh trưởng thực vật và thuốc diệt nấm. Phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để làm tăng độ hòa tan của hạt nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong nước hoặc các dung

môi khác, giúp cho việc trộn và sản xuất tốt hơn, nhanh hơn hoặc triệt để hơn. Điều này giúp đem lại những tính năng cho sản phẩm ổn định hơn như tính năng không chế cỏ dại, bệnh và loài gây hại tốt hơn và các lợi ích thực tiễn khác như vận hành cơ cấu máy móc nhanh hơn, làm sạch thùng và bình phun, ít chất tẩy rửa hơn, và tác động đến môi trường giảm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao gồm phương pháp sản xuất sản phẩm nông nghiệp bao gồm bước trộn một lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được sản xuất bằng phương pháp theo sáng chế với tá dược khả dụng để tạo ra hợp phần như, nhưng không giới hạn ở, hạt phân tán được trong nước, hạt thấm ướt được, bột thấm ướt được hoặc bột dùng để xử lý hạt giống mà được sử dụng để điều chế bột khô hoặc huyền phù hạt để sử dụng trong các ứng dụng nông nghiệp. Tốt hơn là sản phẩm này được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc diệt cỏ, thuốc diệt loài gây hại, thuốc xử lý hạt giống, chất an toàn dùng cho thuốc diệt cỏ, chất điều hòa sinh trưởng thực vật và thuốc diệt nấm. Khía cạnh được ưu tiên khác của phương pháp theo sáng chế là nhằm tạo ra bột có các hạt hoạt chất với diện tích bề mặt cao. Bột này tạo ra hiệu quả tốt hơn trong các lĩnh vực như xử lý hạt giống khi bột khô được sử dụng cho hạt giống dưới dạng thuốc diệt nấm, chất an toàn dùng cho thuốc diệt cỏ, chất điều hòa sinh trưởng thực vật và các chất xử lý khác. Diện tích bề mặt cao hơn sẽ tạo ra nhiều hoạt tính hơn trên mỗi đơn vị trọng lượng hoạt chất được sử dụng. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, hoạt chất như thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt nấm và thuốc xử lý hạt giống theo phương pháp theo sáng chế được bào chế để tạo ra huyền phù chứa hoạt chất khi được bổ sung vào nước hoặc các dung môi khác. Vì huyền phù này sẽ có các hạt có kích cỡ rất nhỏ và diện tích bề mặt cao, nên chúng sẽ có ít nhất ba đặc điểm mong muốn ở mức cao. Đặc điểm thứ nhất là các hạt nhỏ có diện tích bề mặt cao sẽ bám dính tốt hơn vào bề mặt như lá và các tán lá khác mà huyền phù được sử dụng cho chúng. Điều này tạo ra khả năng chịu mưa tốt hơn và khoảng thời gian hoạt tính dài hơn. Khía cạnh thứ hai là các hạt nhỏ hơn có diện tích bề mặt cao hơn sẽ mang lại phạm vi tác dụng tốt hơn trên mỗi đơn vị trọng lượng hoạt chất được sử dụng. Ví dụ, nếu cần đến 100 hạt trên mỗi lá và nếu làm giảm đường kính hạt đến một phần ba đường kính ban đầu bằng các phương pháp theo sáng chế, thì có thể giảm đến khoảng 11% liều lượng ban đầu, dẫn đến chi phí thấp hơn, ít dư lượng hơn trên cây trồng đã được thu hoạch, và làm giảm tác động đến môi trường. Theo khía cạnh thứ ba, các hạt

nhỏ hơn sẽ mang lại độ sinh khả dụng tốt hơn. Với nhiều hoạt chất có khả năng hòa tan kém, như thuốc diệt nấm và thuốc diệt loài gây hại, các hạt bám dính vào nguyên liệu thực vật hòa tan chậm trong nhiều ngày và nhiều tuần, tạo ra sự bảo vệ liên tục chống lại bệnh và loài gây hại. Với phương pháp theo sáng chế có khả năng mang lại độ sinh khả dụng tốt hơn, trong nhiều trường hợp, có thể làm giảm lượng hoạt chất cần sử dụng. Như với khía cạnh thứ hai, kết quả này sẽ làm giảm chi phí, giảm đến mức tối thiểu dư lượng và làm giảm tác động đến môi trường. Theo khía cạnh được ưu tiên ở mức độ cao của sáng chế, bột được tạo ra trong quy trình nghiền sẽ được xử lý bằng quy trình như tạo hạt khô hoặc ướt, làm cho bột chảy tự do và chứa hàm lượng bột mịn thấp nhưng có thể phân tán dễ dàng khi ở trong nước hoặc dung môi khác.

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

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

fluvalinat, tebuconazol, tebufenozit, tefluthrin, temephos, terbufos, tetrachlorinphos, tetraconazol, tetradifon, tetramethrin, thiametoxam, tolclofos-metyl, tralomethrin, triadimefon, triadimenol, triazophos, triclopyr este, tridemorph, tridiphan, triflumizol, trifluralin, xylylcarb, 3-dihydro-3-metyl-1, 3-thiazol-2-yliden-xylyden, 4-D este, 4-DB este, 4-parathion metyl, axetamiprit, axetoclo, aclonifen, acrinathrin, alaclo, allethrin, alpha-xypermethrin, nhôm phosphua, amitraz, anilophos, azaconazol, azinphos-etyl, azinphos-metyl, benalaxyl, benfluralin, benfuracarb, benfuresat, bensulit, benzoximat, benzoylprop-etyl, betaxyfluthrin, beta-xypermethrin, bifenox, bifenthrin, binapacryl, bioallethrin, bioallethrin S, bioresmethrin, biteranol, Brodifacoum, bromophos, brompropylat, bromxynil, bromxynil este, bupirimat, buprofezin, butacarboxim, butaclo, butamifos, butoxycarboxin, butralin, butylat, canxi sulfat, cambda-xyhalothrin, carbetamit, carboxin, clodimeform, clofenvinphos, cloflurazuron, clomephos, clonitrofen, clobenzilat, clophoxim, clopropylat, clopropham, clopyrifos, clopyrifos-metyl, xinmetylin, cletodim, clomazon, clopyralit este, CMPP este, xyanophos, xycloat, xycloprothrin, xycloxydim, xyfluthrin, xyhalothrin, xypermethrin, xyphenothrin, xyproconazol, deltamethrin, demeton-S-metyl, desmedipham, dicloprop este, diclofos, diclofop-metyldietatyl, dicofol, dimetaclo, dimetomoph, diniconazol, dinitramin, dinobuton, dioxabenzafos, dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorph, dodin, edifenphos, emamectin, empenthrin, endosulfan, EPNethiofencarb, epoxyconazol, esfenvalerat, etalfluralin, etofumesat, etoprophos, etoxyetyl, etoxyquin, etofenprox, etridiazol, etrimphos, fenamiphos, fenarimol, fenazaquin, fenitrothion, fenobucarb, fenoxapropetyl, fenoxycarb, fenpropathrin, fenpropidin, fenpropimorph, fenthioicarb, fenthion, fenvalerat, fluazifop, fluazifop-P, flucloalin, fluxythrinat, flufenoxim, flufenoxuron, flumetralin, flodifen, floglycofen etyl, floxypr este, flurecol butyl, flocloalin, flusilazol, formothion, gamma-HCH, haloxyfop, haloxyfop-metyl, hexaflumuron, hydropren, imibenconazol, indoxacarb, ioxynil este, isofenphos, isoprocab, isopropalin, isoxathion, malathion, maneb, MCPA este, mecoprop-P este, mephospholan, metaldehyt, methidathion, metomyl, metopren, metoxyclo, mevinphos, monalit, myclobutanil, myclobutanil, N-2, napropamit, nitrofen, nuarimol, oxadiazon, oxycarboxin, oxyflofen, penconazol, permethrin, phenisopham, phenmedipham, phenothrin, phenthoat, phosalon, phosfolan, phosmet, picloram este, pirimicarb, pirimiphos-etyl, pirimiphos-metyl, pretilaclo, procloraz, profenofos, profluralin,

promecarb, propaclo, propanil, propaphos, propaquizafop, propargit, propetamphos, pymetrozin, pyridat, pyrifenox, quinalphos, quizalofop-P, resmethrin, Spinetoram J, Spinetoram L, Spinosad A, Spinosad B, tau-fluvalinat, tebufenozit, tefluthrin, temephos, terbufos, tetrachlorinphos, tetraconazol, tetradifon, tetramethrin, thiametoxam, tolclofos-metyl, tralomethrin, triadimenol, triazophos, triclopyr este, tridemorph, tridiphan, triflumizol, trifluralin, xylylcarb và tổ hợp của chúng bất kỳ.

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

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

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

#### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig. 1 thể hiện sự phân bố kích cỡ hạt của meloxicam được nghiền trong lactoza trong 1 phút (B) hoặc 2 phút (C), theo thứ tự, so với sự phân bố kích cỡ hạt của meloxicam có trên thị trường (A).

Fig. 2 thể hiện sự hòa tan meloxicam được nghiền trong lactoza trong 1 phút (B) hoặc 2 phút (C), theo thứ tự, so với độ hòa tan của meloxicam có trên thị trường (A).

Fig. 3 thể hiện sự phân bố kích cỡ hạt của diclofenac được nghiền trong lactoza trong 1 phút (B) hoặc 2 phút (C), theo thứ tự, so với sự phân bố kích cỡ hạt của diclofenac thu được trên thị trường (A).

Fig. 4 thể hiện sự hòa tan diclofenac được nghiền trong lactoza trong 1 phút (B) hoặc 2 phút (C), theo thứ tự, so với độ hòa tan của diclofenac có trên thị trường (A).

Fig. 5 thể hiện các vạch nhiệt lượng kế quét vi sai (DSC) của manitol, 10% meloxicam được nghiền trong manitol trong 2 phút (ví dụ 3) và 20% meloxicam được nghiền trong manitol trong 2 phút (ví dụ 11).

Fig. 6 thể hiện phổ XRD của meloxicam (A), lactoza monohydrat đã nghiền (B), meloxicam được nghiền trong lactoza với nồng độ 20% trong 2 phút (ví dụ 10) (C) và meloxicam được nghiền trong lactoza với 1% SDS với nồng độ 50% trong 10 phút (ví dụ 17) (D).

Fig. 7 thể hiện phổ XRD của meloxicam (A), manitol (B), hỗn hợp vật lý chứa 20% meloxicam trong lactoza (C) và meloxicam được nghiền trong manitol với nồng độ 20% trong 2 phút (ví dụ 11) (D).

Fig. 8 thể hiện phổ XRD của diclofenac được nghiền trong lactoza với 1% SDS với nồng độ 20% trong 10 phút (A), diclofenac được nghiền trong lactoza với 1% SDS với nồng độ 30% trong 10 phút (ví dụ 12) (B), diclofenac được nghiền trong lactoza với 1% SDS với nồng độ 40% trong 10 phút (ví dụ 13) (C) và diclofenac được nghiền trong lactoza với 1% SDS với nồng độ 50% trong 10 phút (ví dụ 14) (D).

Fig. 9 thể hiện phổ XRD của hỗn hợp vật lý chứa 20% diclofenac trong lactoza với 1% SDS (A), 30% diclofenac trong lactoza với 1% SDS (B), 40% diclofenac trong lactoza với 1% SDS (C) và 50% diclofenac trong lactoza với 1% SDS (D).

Fig. 10 thể hiện phổ XRD của axit diclofenac (A), lactoza monohydrat (B) và lactoza monohydrat đã nghiền (C).

Fig. 11 thể hiện phổ XRD của meloxicam (A), hỗn hợp vật lý chứa 50% meloxicam trong lactoza với 1% SDS (B) và lactoza monohydrat đã nghiền (C).

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

#### **Tổng quát**

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

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

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

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

Theo sáng chế, trừ khi trong ngữ cảnh có yêu cầu theo cách khác, từ “chứa” hoặc các biến thể, như “có” hoặc “gồm có” sẽ được hiểu là chỉ việc bao gồm dấu hiệu hoặc nhóm dấu hiệu đã nêu, nhưng không loại trừ bất kỳ dấu hiệu hoặc nhóm dấu hiệu khác. Cũng cần lưu ý rằng theo sáng chế, và đặc biệt là trong các yêu cầu bảo hộ và/hoặc các đoạn mô tả, các thuật ngữ như “chứa”, “được chứa”, “gồm có” và dạng tương tự có thể



có nghĩa được quy định trong luật về sáng chế của Hoa Kỳ; ví dụ, chúng có thể có nghĩa là “bao gồm”, “được bao gồm”, “gồm”, và dạng tương tự.

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

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

Thuật ngữ “nguyên liệu 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. Theo định nghĩa này, hợp chất thường được hiểu là thực thể hóa học riêng biệt trong đó công thức hoặc các công thức hóa học có thể được sử dụng để mô tả chất này. Các hợp chất này thường sẽ, nhưng không nhất thiết là phải, được xác định trong tài liệu kỹ thuật bằng hệ thống phân loại duy nhất, như số CAS. Một số hợp chất có thể phức tạp hơn và có cấu trúc hóa học hỗn hợp. Đối với các hợp chất này, chúng có thể chỉ có công thức thực nghiệm hoặc được nhận diện một cách định tính. Hợp chất thường sẽ là nguyên liệu tinh khiết, mặc dù dự đoán rằng có tới 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% của hợp chất là các tạp chất khác và dạng tương tự. Ví dụ về các hợp chất có hoạt tính sinh học là, nhưng không giới hạn ở, dược chất, thuốc diệt nấm, thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt cỏ, chế phẩm dược hỗ trợ dinh dưỡng, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic. Chất chứa hợp chất có hoạt tính sinh học là chất bất kỳ mà có hợp chất có hoạt tính sinh học với vai trò là một trong số các thành phần của nó. Ví dụ về các chất chứa hợp chất có hoạt tính sinh học là, nhưng

không giới hạn ở, sản phẩm và chế phẩm dược, sản phẩm và chế phẩm mỹ phẩm, sản phẩm và chế phẩm công nghiệp, sản phẩm và chế phẩm nông nghiệp, thực phẩm, hạt giống, ca cao và ca cao rắn, cà phê, thảo mộc, gia vị, các nguyên liệu thực vật khác, chất khoáng, sản phẩm động vật, vỏ và nguyên liệu xương khác.

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

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

#### Kích cỡ hạt

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

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

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này nhận thấy rằng các kỹ thuật xác định đặc điểm khác nhau, như kỹ thuật quang phổ tương quan photon và nhiễu xạ laser,

xác định các tính chất khác nhau của tập hợp các hạt. Kết quả là nhiều kỹ thuật sẽ đưa ra nhiều đáp án cho câu hỏi “kích cỡ hạt là gì”. Theo lý thuyết, có thể chuyển đổi và so sánh các thông số khác nhau mà mỗi kỹ thuật xác định được, tuy nhiên, đối với hệ hạt trong thế giới thực, điều này không thực hiện được. Kết quả là kích cỡ hạt được sử dụng để mô tả sáng chế này sẽ được nêu dưới dạng hai tập hợp giá trị khác nhau, mỗi tập hợp giá trị liên quan đến hai kỹ thuật xác định phổ biến này, sao cho có thể thực hiện các phép đo bằng một trong hai kỹ thuật này và sau đó được đánh giá dựa vào phần mô tả của sáng chế.

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

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

Thuật ngữ “Dx của sự phân bố kích cỡ hạt” chỉ phân vị thứ x của sự phân bố; do đó, D90 chỉ phân vị thứ 90, D95 chỉ phân vị thứ 95, v.v.. Lấy D90 làm ví dụ, số này có thể được viết dưới dạng D(0,90) hoặc D[0,9] hoặc tương tự. Liên quan đến kích cỡ hạt trung vị và Dx, chữ viết hoa D hoặc chữ viết thường d có thể thay thế lẫn nhau và có cùng nghĩa. Cách được sử dụng phổ biến khác để mô tả sự phân bố kích cỡ hạt được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ laze, hoặc phương pháp tương đương đã biết trong lĩnh vực, là mô tả con số % của sự phân bố mà nhỏ hơn hoặc lớn hơn một kích cỡ đã được ấn định. Thuật ngữ “tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn” còn được viết dưới dạng “% <” được định nghĩa là tỷ lệ phần trăm, theo thể tích, của sự phân bố kích cỡ hạt mà nhỏ hơn kích cỡ đã được ấn định, ví dụ % < 1000 nm. Thuật ngữ “tỷ lệ phần trăm lớn hơn” còn được viết dưới dạng “% >” được định nghĩa là tỷ lệ phần trăm, theo thể tích, của sự phân bố kích cỡ hạt mà lớn hơn kích cỡ đã được ấn định, ví dụ % > 1000 nm.

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

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

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

1. Trong trường hợp chất nền không tan như xenluloza vì tính thể cản trở việc đo nguyên liệu hoạt tính, có thể sử dụng các kỹ thuật tách như lọc hoặc ly tâm để tách chất nền không tan ra khỏi các hạt nguyên liệu hoạt tính. Cũng cần đến các kỹ thuật phụ trợ khác để xác định xem liệu nguyên liệu hoạt tính bất kỳ có bị loại bỏ bởi kỹ thuật tách không để có thể cân nhắc đến vấn đề này.
2. Trong trường hợp nguyên liệu hoạt tính tan quá nhiều trong nước, có thể đánh giá các dung môi khác để đo kích cỡ hạt. Nếu có thể tìm được dung môi mà nguyên liệu hoạt tính tan kém trong đó, nhưng lại là dung môi tốt đối với chất nền, thì phép đo sẽ tương đối đơn giản. Nếu khó có thể tìm được dung môi như vậy, có thể có phương pháp khác để đo tổ hợp chất nền và nguyên liệu hoạt tính trong dung môi (như iso-octan) mà cả hai đều không tan trong đó. Sau đó, bột sẽ được đo trong dung môi khác mà trong đó nguyên liệu hoạt tính hòa tan còn chất nền thì không tan. Do đó, bằng cách đo kích cỡ hạt của chất nền và đo kích cỡ của chất nền và nguyên liệu hoạt tính cùng nhau, có thể biết được kích cỡ hạt của nguyên liệu hoạt tính.

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

#### Các định nghĩa khác

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

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

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

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

Các định nghĩa khác cho các thuật ngữ chọn lọc theo sáng chế có thể được tìm thấy trong phần “Mô tả chi tiết sáng chế” và được sử dụng trong suốt bản mô tả này.

Trừ khi được định nghĩa theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật khác theo sáng chế có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực của sáng chế.

#### Chi tiết

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học, phương pháp này bao gồm bước: nghiền khô hỗn hợp chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học rắn và chất nền nghiền có thể nghiền được, trong máy nghiền chứa các vật thể nghiền, để tạo ra các hạt nguyên liệu có hoạt tính sinh học được hòa tan trong chất nền nghiền đã nghiền ít nhất một phần.

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

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

Các vật thể nghiền về cơ bản có tính chống chịu nứt vỡ và ăn mòn trong quy trình nghiền khô. Lượng chất nền nghiền tương ứng với lượng nguyên liệu có hoạt tính sinh học dạng hạt, và mức độ nghiền của chất nền nghiền, đủ để cải thiện profin hòa tan của nguyên liệu hoạt tính được nghiền.

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

#### Cải thiện profin hòa tan

Sáng chế tạo ra profin hòa tan cải thiện. Profin hòa tan cải thiện có các ưu điểm đáng kể bao gồm sự cải thiện độ sinh khả dụng của nguyên liệu có hoạt tính sinh học *in vivo*.

Tốt hơn là profin hòa tan cải thiện là quan sát được *in vitro*. Theo cách khác, profin hòa tan cải thiện là quan sát được *in vivo* bằng cách quan sát thấy profin độ sinh khả dụng cải thiện.

Các phương pháp tiêu chuẩn để xác định profin hòa tan của nguyên liệu *in vitro* là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp thích hợp để xác định profin hòa tan cải thiện *in vitro* có thể bao gồm việc xác định nồng độ của nguyên liệu mẫu trong dung dịch trong một khoảng thời gian và so sánh các kết quả thu được từ nguyên liệu mẫu với mẫu đối chứng. Việc quan sát thấy rằng đạt được nồng độ dung dịch cực đại đối với nguyên liệu mẫu trong khoảng thời gian ngắn hơn so với mẫu đối chứng sẽ thể hiện (giả sử rằng nó có ý nghĩa thống kê) rằng nguyên liệu mẫu có profin hòa tan cải thiện.

Mẫu cần đo được định nghĩa theo sáng chế là hỗn hợp chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học với chất nền nghiền và/hoặc các chất phụ gia khác được xử lý bằng quy trình theo sáng chế. Theo sáng chế, mẫu đối chứng được định nghĩa là hỗn hợp vật lý (không được xử lý bằng quy trình theo sáng chế) của các thành phần trong mẫu cần đo với cùng tỷ lệ tương đối của hoạt chất, chất nền và/hoặc chất phụ gia như mẫu cần đo. Với mục đích thử nghiệm độ hòa tan, dạng chế phẩm nguyên mẫu của mẫu cần đo cũng có thể được sử dụng. Trong trường hợp này, mẫu đối chứng sẽ được bào chế theo cùng cách thức như nhau.

Các phương pháp tiêu chuẩn để xác định profin hòa tan cải thiện của nguyên liệu *in vivo* là có sẵn trong tình trạng kỹ thuật. Phương pháp thích hợp để xác định profin hòa tan cải thiện ở người có thể là sau khi đưa liều vào cơ thể để đo tốc độ hấp thụ nguyên liệu hoạt tính bằng cách đo nồng độ trong huyết tương của hợp chất mẫu trong một khoảng thời gian và so sánh các kết quả thu được từ hợp chất mẫu với đối chứng. Việc quan sát thấy rằng đạt được nồng độ hợp chất mẫu cực đại trong huyết tương trong thời gian ngắn hơn so với đối chứng sẽ thể hiện (giả sử rằng nó có ý nghĩa thống kê) rằng hợp chất mẫu có độ sinh khả dụng cải thiện và profin hòa tan cải thiện.

Tốt hơn là profin hòa tan cải thiện là quan sát được ở độ pH liên quan trong đường dạ dày-ruột khi được quan sát *in vitro*. Tốt hơn là profin hòa tan cải thiện là quan sát được ở độ pH thuận lợi cho việc thể hiện sự cải thiện về độ hòa tan khi so sánh mẫu cần đo với hợp chất đối chứng.

Các phương pháp thích hợp để định lượng nồng độ của hợp chất trong mẫu *in vitro* hoặc mẫu *in vivo* là có sẵn trong tình trạng kỹ thuật. Các phương pháp thích hợp có thể bao gồm sử dụng quang phổ hoặc đánh dấu đồng vị phóng xạ. Theo một phương án được ưu tiên, phương pháp định lượng độ hòa tan được xác định trong dung dịch có độ pH được chọn từ nhóm bao gồm: độ pH = 1, độ pH = 2, độ pH = 3, độ pH = 4, độ pH = 5, độ pH = 6, độ pH = 7, độ pH = 7,3, độ pH = 7,4, độ pH = 8, độ pH = 9, độ pH = 10, độ pH = 11, độ pH = 12, độ pH = 13, độ pH = 14 hoặc độ pH với 0,5 đơn vị pH của độ pH bất kỳ trong nhóm này.

#### Profin độ kết tinh

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

#### Profin độ vô định hình

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

#### Chất nền nghiên cứu

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

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

Ứng dụng có lợi khác của phương pháp theo sáng chế là việc sử dụng chất nền nghiên cứu không tan trong nước, đặc biệt là trong lĩnh vực sử dụng trong nông nghiệp, khi



nguyên liệu có hoạt tính sinh học như thuốc diệt nấm được cung cấp phổ biến dưới dạng bột khô hoặc huyền phù. Sự có mặt của chất nền không tan trong nước sẽ tạo ra lợi ích như khả năng chịu mưa tăng.

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

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

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

Tương tự, hợp phần hóa nông có thể chỉ bao gồm nguyên liệu có hoạt tính sinh học cùng với chất nền nghiền đã nghiền, hoặc tốt hơn nữa là nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền đã nghiền có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất

mang, và tá dược mong muốn bất kỳ hoặc các chất tương tự khác được sử dụng phổ biến trong sản xuất hợp phần hóa nông.

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

Theo phương án được ưu tiên ở mức cao, chất nền nghiền cứng hơn nguyên liệu có hoạt tính sinh học, và do đó có khả năng cải thiện profin hòa tan của nguyên liệu hoạt tính trong điều kiện nghiền khô theo sáng chế. Một lần nữa, không bị giới hạn bởi lý thuyết, trong các trường hợp này, chất nền nghiền có thể nghiền được được tin là đem lại ưu điểm cho sáng chế thông qua cách thứ hai, trong đó các hạt chất nền nghiền nhỏ hơn được tạo ra trong điều kiện nghiền khô cho phép tương tác mạnh hơn với nguyên liệu có hoạt tính sinh học.

Lượng chất nền nghiền tương ứng với lượng nguyên liệu có hoạt tính sinh học, và mức độ phân rã về mặt vật lý của chất nền nghiền, đủ để cải thiện profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học đã được nghiền. Chất nền nghiền thường được chọn sao cho không có khả năng phản ứng hóa học với nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong điều kiện nghiền theo sáng chế, trừ khi, ví dụ, chất nền được cố ý chọn để thực hiện phản ứng cơ-hóa. Phản ứng này có thể là sự chuyển hóa axit hoặc bazơ tự do thành muối hoặc ngược lại.

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

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

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

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

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

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

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

Theo một phương án, chất nền nghiền được chọn từ các chất sau đây, dưới dạng chất đơn lẻ hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều chất: polyol (rượu đường), ví dụ (nhưng không giới hạn ở) manitol, sorbitol, isomalt, xylitol, maltitol, lactitol, erythritol, arabitol, ribitol, monosacarit, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) glucoza, fructoza, mannoza, galactoza, disacarit và trisacarit, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) lactoza khan, lactoza monohydrat, sucroza, maltoza, trehaloza, polysacarit, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) maltodextrin, dextrin, inulin, dextrat, polydextroza, các hydrat cacbon khác, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) tinh bột, bột mỳ, bột ngô, bột gạo, tinh bột gạo, bột sắn, tinh bột sắn, bột khoai tây, tinh bột khoai tây, các bột và tinh bột

khác, bột đậu nành mịn, bột đậu nành thô hoặc các sản phẩm đậu nành khác, xenluloza, xenluloza vi tinh thể, các tá dược được trộn lẫn trên cơ sở xenluloza vi tinh thể, tá dược biến tính hóa học như tinh bột được gelatin hóa sơ bộ (hoặc một phần), xenluloza biến tính như HPMC, CMC, HPC, lớp bao polyme tan ở ruột như hypromeloza phtalat, xenluloza axetat phthalat (Aquacoat®), polyvinyl axetat phthalat (Sureteric®), hypromeloza axetat suxinat (AQOAT®), và polmetacrylat (Eudragit® và Acryl-EZE®), sản phẩm sữa, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) bột sữa, bột sữa không kem, các chất rắn sữa và dẫn xuất khác, tá dược chức năng khác, axit hữu cơ, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) axit xitric, axit tartric, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit ascorbic, axit suxinic, muối liên hợp của axit hữu cơ, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) natri xitrat, natri tartrat, natri malat, natri ascorbat, kali xitrat, kali tartrat, kali malat, kali ascorbat, chất vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, magie cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat và canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat, triaxit canxi phosphat, natri sulfat, natri clorua, natri metabisulphit, natri thiosulfat, amoni clorua, muối Glauber, amoni cacbonat, natri bisulfat, magie sulfat, phèn kali, kali clorua, natri hydro sulfat, natri hydroxit, hydroxit tinh thể, hydro cacbonat, hydro cacbonat của kim loại kiềm được dụng như, nhưng không giới hạn ở, natri, kali, lithi, canxi và bari, muối amoni (hoặc muối của amin dễ bay hơi), ví dụ (nhưng không giới hạn ở) amoni clorua, metylamin hydroclorua, amoni bromua, các chất vô cơ khác, ví dụ (nhưng không giới hạn ở), silic oxit nhiệt, đá phấn, mica, silic oxit, nhôm oxit, titan dioxit, đá talc, cao lanh, bentonit, hectorit, magie trisilicat, sét hoặc dẫn xuất sét khác hoặc nhôm silicat, chất hoạt động bề mặt, ví dụ (nhưng không giới hạn ở) natri lauryl sulfat, natri stearyl sulfat, natri xetyl sulfat, natri xetostearyl sulfat, natri docusat, natri deoxycholát, muối natri N-lauroylsarcosin, glyxeryl monostearat, glyxerol distearat glyxeryl palmitostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl caprylat, glyxeryl oleat, benzalkoni clorua, CTAB, CTAC, xetrimít, xetylpyridini clorua, xetylpyridini bromua, benzetoni clorua, PEG 40 stearat, PEG 100 stearat, poloxame 188, poloxame 338, poloxame 407, ete stearyl polyoxyl 2, ete stearyl polyoxyl 100, ete stearyl polyoxyl 20, ete stearyl polyoxyl 10, ete xetyl polyoxyl 20, polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 61, polysorbat 65, polysorbat 80, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, dầu thầu dầu polyoxyl 60, dầu thầu dầu polyoxyl 100, dầu thầu dầu polyoxyl 200, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 40, dầu thầu dầu đã được

hydro hóa polyoxyl 60, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 100, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 200, rượu xetostearyl, macrogel 15 hydroxystearat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan trioleat, sucroza palmitat, sucroza stearat, sucroza distearat, sucroza laurat, axit glycocholic, natri glycholat, axit cholic, natri cholat, natri deoxycholat, axit deoxycholic, natri taurocholat, axit taurocholic, natri taurodeoxycholat, axit taurodeoxycholic, lexitin đậu tương, phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat, canxi dodecylbenzen sulfonat, natri dodecylbenzen sulfonat, diisopropyl naphtalensulphonat, erythritol distearat, chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt, nonylphenol etoxylat (poe-30), tristyrilphenol etoxylat, polyoxyetylen (15) talowalkylamin, natri alkyl naphtalen sulfonat, chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat, natri alkylbenzen sulfonat, natri isopropyl naphtalen sulfonat, natri metyl naphtalen formaldehyt sulfonat, natri n-butyl naphtalen sulfonat, etoxylat rượu tridexyl (poe-18), trietanolamin isodecanol phosphat este, trietanolamin tristyrilphosphat este, tristyrilphenol etoxylat sulfat, bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

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

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

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

Có nhiều chất hoạt động bề mặt có thể được dùng làm chất trợ nghiền thích hợp. Dạng được ưu tiên ở mức cao là nếu chất hoạt động bề mặt ở dạng rắn, hoặc có thể được tạo thành ở dạng rắn. Tốt hơn là chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm: polyoxyetylen alkyl ete, polyoxyetylen stearat, polyetylen glycol (PEG), poloxame, poloxamin, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở sarcosin, polysorbat, rượu béo, alkyl và aryl sulfat, alkyl và aryl polyete sulfonat và các chất hoạt động bề mặt sulfat khác, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở trimetyl amoni, lexitin và các phospholipit khác, muối mật, dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, este axit béo polyoxyetylen sorbitan, este axit béo sorbitan, este axit béo sucroza, alkyl glucopyranosit, alkyl maltopyranosit, este axit béo glyxerol, axit alkyl benzen sulphonic, axit alkyl ete carboxylic, alkyl và aryl phosphat este, alkyl và aryl sulphat este, axit alkyl và aryl sulphonic, alkyl phenol phosphat este, alkyl phenol sulphat este, alkyl và aryl phosphat, alkyl polysacarit, alkylamin etoxylat, chất ngưng tụ alkyl-naphtalen sulphonat formaldehyt, sulfosuxinat, lignosulfonat, etoxylat rượu xeto-oleyl, naphtalen sulphonat đã được ngưng tụ, dialkyl và alkyl naphtalen sulphonat, dialkyl sulphosuxinat, nonylphenol đã được etoxy hóa, etylen glycol este, alkoxyrat rượu béo, talowalkylamin đã được hydro hóa, mono-alkyl sulphosuxinamat, nonyl phenol etoxylat, natri oleyl N-metyl taurat, talowalkylamin, axit dodexylbenzen sulfonic mạch thẳng và mạch nhánh.

Tốt hơn là chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm: natri lauryl sulfat, natri stearyl sulfat, natri xetyl sulfat, natri xetostearyl sulfat, natri docusat, natri deoxycholát, muối natri N-lauroylsarcosin, glyxeryl monostearat, glyxerol distearat glyxeryl palmitostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl caprylat, glyxeryl oleat, benzalkoni clorua, CTAB, CTAC, xetrimít, xetylpyridini clorua, xetylpyridini bromua, benzetoni clorua, PEG 40 stearat, PEG 100 stearat, poloxame 188, poloxame 338, poloxame 407, ete stearyl polyoxyl 2, ete stearyl polyoxyl 100, ete stearyl polyoxyl 20, ete stearyl polyoxyl 10, ete xetyl polyoxyl 20, polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 61, polysorbat 65, polysorbat 80, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, dầu thầu dầu polyoxyl 60, dầu thầu dầu polyoxyl 100, dầu thầu dầu polyoxyl 200, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 40, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 60, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 100, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 200, rượu xetostearyl, macrogel 15 hydroxystearat, sorbitan

monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan trioleat, sucroza palmitat, sucroza stearat, sucroza distearat, sucroza laurat, axit glycocholic, natri glycholat, axit cholic, natri cholat, natri deoxycholat, axit deoxycholic, natri taurocholat, axit taurocholic, natri taurodeoxycholat, axit taurodeoxycholic, lexitin đậu tương, phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat, canxi dodexylbenzen sulfonat, natri dodexylbenzen sulfonat, diisopropyl naphtalensulphonat, erythritol distearat, chất ngưng tụ naphtalen sulfonat formaldehyt, nonylphenol etoxylat (poe-30), tristyrylphenol etoxylat, polyoxyetylen (15) talowalkylamin, natri alkyl naphtalen sulfonat, chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat, natri alkylbenzen sulfonat, natri isopropyl naphtalen sulfonat, natri metyl naphtalen formaldehyt sulfonat, natri n-butyl naphtalen sulfonat, etoxylat rượu tridexyl (poe-18), trietanolamin isodecanol phosphat este, trietanolamin tristyrylphosphat este, tristyrylphenol etoxylat sulfat, bis(2-hydroxyetyl)talowalkylamin.

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

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

#### Vật thể nghiền

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

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

Tốt hơn là các vật thể nghiền được cung cấp ở dạng các vật thể mà có thể có hình dạng bất kỳ trong số các hình dạng đều, tròn nhẵn, bề mặt phẳng hoặc cong, và không

có các gờ nổi hoặc sắc. Ví dụ, các vật thể nghiền thích hợp có thể là ở dạng các khối có hình elipxoit, hình trứng, hình cầu hoặc hình trụ thẳng. Tốt hơn là các vật thể nghiền được cung cấp ở dạng gồm một hoặc nhiều hạt, bi, khối cầu, que, khối trụ thẳng, trống hoặc khối trụ thẳng có đáy hình cầu (tức là khối trụ thẳng có đáy hình bán cầu có bán kính giống như khối trụ).

Tùy thuộc vào bản chất của nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền, các vật thể môi trường nghiền tốt hơn là có đường kính hạt trung bình hữu hiệu (tức là “kích cỡ hạt”) nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 30 mm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 15 mm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến 10 mm.

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

Gốm được ưu tiên, ví dụ, có thể được chọn từ nhiều loại gốm tốt hơn là có độ cứng và tính chống chịu nứt vỡ đủ để đảm bảo cho chúng tránh bị vỡ hoặc nghiền nát trong quá trình nghiền và cũng có tỷ trọng đủ cao. Tỷ trọng thích hợp đối với môi trường nghiền có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 15 g/cm<sup>3</sup>, tốt hơn là từ khoảng 1 đến 8 g/cm<sup>3</sup>. Gốm được ưu tiên có thể được chọn từ steatit, nhôm oxit, ziricon oxit, ziricon oxit-silic oxit, ziricon oxit đã được làm ổn định bằng ytri oxit, ziricon oxit đã được làm ổn định bằng magie oxit, silic nitrua, silic cacbua, vonfam cacbua đã được làm ổn định bằng coban, và dạng tương tự, cũng như hỗn hợp của chúng.

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



Nhựa polyme được ưu tiên, ví dụ, có thể được chọn từ polystyren liên kết ngang, như polystyren liên kết ngang với divinylbenzen, styren copolyme, polyacrylat như polymethylmetacrylat, polycacbonat, polyaxetal, vinyl clorua polyme và copolyme, polyuretan, polyamit, polyetylen tỷ trọng cao, polypropylen, và dạng tương tự. Việc sử dụng môi trường nghiền dạng polyme để nghiền vụn nguyên liệu đến kích cỡ hạt rất nhỏ (ngược lại với quá trình tổng hợp cơ-hóa) được bộc lộ, ví dụ, trong US 5,478,705 và US 5,500,331. Nhựa polyme thường có tỷ trọng nằm trong khoảng từ khoảng 0,8 đến 3,0 g/cm<sup>3</sup>. Nhựa polyme có tỷ trọng cao hơn được ưu tiên. Theo cách khác, môi trường nghiền có thể là các hạt hỗn hợp chứa các hạt lõi đặc có nhựa polyme bám dính trên đó. Các hạt lõi có thể được chọn từ các chất đã biết và có thể dùng làm môi trường nghiền, ví dụ, thủy tinh, nhôm oxit, ziricon oxit-silic oxit, ziricon oxit, thép không gỉ, và dạng tương tự. Các thành phần lõi được ưu tiên có tỷ trọng lớn hơn khoảng 2,5 g/cm<sup>3</sup>.

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

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

#### Nghiền khô

Trong quy trình nghiền khô theo sáng chế, nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền, ở dạng tinh thể, bột, hoặc dạng tương tự, được kết hợp với tỷ lệ thích hợp với các vật thể nghiền trong buồng nghiền được khuấy cơ học (tức là được hoặc không được khuấy) trong một khoảng thời gian định trước với cường độ khuấy định trước. Thông thường, máy nghiền được sử dụng để truyền chuyển động đến các vật thể nghiền bằng cách tác động khuấy trộn từ bên ngoài, nhờ đó các chuyển động tịnh tiến,

quay tròn hoặc đảo chiều hoặc dạng tổ hợp của chúng được tác động đến buồng nghiền và các bộ phận của nó, hoặc bằng cách tác động khuấy trộn từ bên trong thông qua trục quay có đầu kết thúc là cánh khuấy, bộ phận đẩy ngoài, bộ phận đẩy trong hoặc cánh khuấy hoặc bằng cách kết hợp cả hai tác động này.

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

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

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

hiện bằng cách sử dụng máy nghiền dùng tia phun, máy cán dây, máy nghiền lăn hoặc máy nghiền nát.

Nguyên liệu có hoạt tính sinh học

Nguyên liệu có hoạt tính sinh học bao gồm các hợp chất hoạt tính, bao gồm các hợp chất để sử dụng cho người và thú y như, nhưng không giới hạn ở, dược chất, chế phẩm dược hỗ trợ dinh dưỡng, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic và hợp chất dùng trong nông nghiệp như thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt cỏ và thuốc diệt nấm, chất làm nảy mầm và dạng tương tự.

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

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

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

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

Các nguyên liệu có hoạt tính sinh học thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm hoạt chất, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic, và dạng tương tự, dạng tương đồng và dẫn xuất bậc một của chúng. Nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể được chọn từ nhiều loại thuốc đã biết khác nhau, bao gồm, nhưng không giới hạn ở: thuốc chống béo phì, thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương,

carotenoit, corticosteroid, chất ức chế elastaza, chất diệt nấm, thuốc điều trị ung thư, thuốc chống nôn, thuốc giảm đau, thuốc tim mạch, thuốc chống viêm như NSAID và chất ức chế COX-2, thuốc diệt giun sán, thuốc chống loạn nhịp, thuốc kháng sinh (bao gồm penicilin), thuốc chống đông, thuốc chống trầm cảm, thuốc trị tiểu đường, thuốc chống động kinh, thuốc kháng histamin, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chống lại tác dụng của muscarin, thuốc kháng mycobacterium, thuốc chống ung thư, chất ức chế miễn dịch, chất kháng tuyến giáp, thuốc kháng virus, thuốc chống lo lắng, thuốc an thần (thuốc ngủ và thuốc an thần), chất làm săn da, chất phong bế thụ thể nhận alpha-adrenalin, chất phong bế thụ thể nhận beta-adrenalin, sản phẩm máu và chất thay thế máu, thuốc co cơ tim, môi trường tương phản, thuốc xoa dịu cơn ho (thuốc long đờm và thuốc tiêu niêm dịch), chất chẩn đoán, chất chẩn đoán hình ảnh, thuốc lợi tiểu, thuốc gây tiết dopamin (chất chống hội chứng parkinson), thuốc cầm máu, chất miễn dịch, chất điều tiết lipid, chất giảm căng cơ, chất cường thần kinh đối giao cảm, canxitonin tuyến cận giáp và biphosphonat, prostaglandin, thuốc có tính phóng xạ, hormon giới tính (bao gồm steroid), chất chống dị ứng, thuốc kích thích và thuốc gây chán ăn, chất cường thần kinh giao cảm, thuốc tuyến giáp, chất gây giãn mạch, và xantin.

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

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

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

Dù phương pháp theo sáng chế có thể được ứng dụng một cách tổng quát, các ví dụ cụ thể hơn của nguyên liệu 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  $\beta$ -adrenalin), terfenadin (chất đối kháng H1), propranolol hydroclorua (chất đối kháng gây tiết  $\beta$ -adrenalin), desipramin hydroclorua (chống trầm cảm), sildenafil xitrat, tadalafil và vardenafil. Các thuốc giảm đau thứ yếu (chất ức chế xyclooxygenaza), axit fenamic, Piroxicam, chất ức chế Cox-2, và naproxen, và các thuốc khác, tất cả đều có thể hưởng lợi từ việc sản xuất này.

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

Nguyên liệu này bao gồm, nhưng không giới hạn ở: albendazol, albendazol sulfoxit, alfaxalon, axetyl digoxin, dạng tương tự axyclovir, alprostadil, aminofostin, anipamil, antithrombin III, atenolol, azidotymidin, beclobat, beclometason, belomyxin, benzocain và dẫn xuất, beta caroten, beta endorphin, beta interferon, bezafibrat, binovum, biperiden, bromazepam, bromcryptin, buxindolol, buflomedil, bupivacain, busulfan, cadralazin, camptothecin, cantaxanthin, captopril, carbamazepin, carboprost, xefalexin, xefalotin, xefamandol, xefazedon, xefloxim, xefinenoxim, xefoperazon, xefotaxim, xefoxitin, xefsulodin, xeftizoxim, cloambuxil, axit chromoglyxinic, xiclonicat, xiglitazon, clonidin, cortexolon, corticosteron, cortisol, cortison, xyclophosphamit, xyclosporin A và các xyclosporin khác, xytarabin, desocryptin, desogestrel, dexametason este như axetat, dezoxin, diazepam, diclofenac, dideoxyadenosin, dideoxyinosin, digitoxin, digoxin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin, diltiazem, chất đối kháng dopamin, doxorubicin, econazol, endralazin, enkephalin, enalapril, epoprostenol, estradiol, estramustin, etofibrat, etoposit, yếu tố ix, yếu tố viii, felbamat, fenbendazol, fenofibrat, fexofenedin, flunarizin, flurbiprofen, 5-flouraxil, flurazepam, fosfomyxin, fosmidomyxin, furosemit, gallopamil, gamma interferon, gentamixin, gepefrin, gliclazit, glipizit, griseofulvin, haptoglobulin, vaccin viêm gan B, hydralazin, hydroclothiazit, hydrocortison, ibuprofen, ibuproxam, indinavir, indometaxin, chất thơm tương phản

tia X đã được iot hóa như iodamit, ipratropi bromua, ketoconazol, ketoprofen, ketotifen, ketotifen fumarat, K-strophanthin, labetalol, vaccin lactobacillus, lidocain, lidoflazin, lisurit, lisurit hydro maleat, lorazepam, lovastatin, axit mefenamic, melphalan, memantin, mesulergin, metergolin, metotrexat, metyl digoxin, methylprednisolon, metronidazol, metisoprenol, metipranolol, metkephamit, metolazon, metoprolol, metoprolol tartrat, miconazol, miconazol nitrat, minoxidil, misonidazol, molsidomin, nadolol, nafiverin, nafazatrom, naproxen, insulin tự nhiên, nesapidil, nicardipin, nicorandil, nifedipin, niludipin, nimodipin, nitrazepam, nitrendipin, nitrocamptoesin, 9-nitrocamptoesin, olanzapin, oxazepam, oxprenolol, oxytetracyclin, penixilin như penixilin G benetamin, penixilin O, phenylbutazon, picotamit, pindolol, piposulfan, piretanit, piribedil, piroxicam, pirprofen, chất hoạt hóa plasminogenixi, prednisolon, prednison, pregnenolon, procarbaxin, procaterol, progesteron, proinsulin, propafenon, propanolol, propentofylin, propofol, propranolol, raloxifen, rifapentin, simvastatin, insulin bán tổng hợp, sobrerol, somastotin và dẫn xuất của nó, somatropin, stilamin, sulfinalol hydroclorua, sulfinpyrazon, suloctidil, suprofen, sulproston, insulin tổng hợp, talinolol, taxol, taxotere, testosterone, testosterone propionat, testosterone undecanoat, tetracan HI, tiaramit HCl, tolmetin, tranilast, triquilar, tromantadin HCl, urokinaza, valium, verapamil, vidarabin, muối vidarabin phosphat natri, vinblastin, vinburin, vincamin, vincristin, vindesin, vinpoxetin, vitamin A, vitamin E suxinat, và chất tương phản tia X. Thuốc có thể là loại trung tính hoặc có tính bazơ hoặc có tính axit cũng như muối của axit hoặc bazơ. Đặc biệt, thành phần hóa học và các nhóm chức, bao gồm nhóm axit hoặc bazơ, thường không phải là yếu tố quyết định, ngoại trừ phản ứng hóa học có thể có với chất nền cụ thể, để thành công tạo ra hợp chất có hoạt tính sinh học có profin hòa tan cải thiện. Sáng chế không bị giới hạn ở loại thuốc cụ thể, kiểu ứng dụng, loại hóa chất hoặc nhóm chức nào. Đúng hơn là tính phù hợp của nguyên liệu có hoạt tính sinh học để sử dụng trong sáng chế này chủ yếu được xác định bởi các tính chất cơ học của nguyên liệu. Ngoài ra, một số nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể có lợi ích về mặt hấp thụ qua da nếu nó ở dạng chế phẩm hạt. Các nguyên liệu có hoạt tính sinh học này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Voltaren (diclofenac), rofecoxib và ibuprofen.

Thuận tiện nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học có khả năng chịu được nhiệt độ điển hình trong quy trình nghiền khô không được làm mát, nhiệt độ này có thể cao hơn

80°C. Do đó, nguyên liệu có điểm nóng chảy khoảng 80°C hoặc cao hơn là rất thích hợp. Đối với các nguyên liệu có hoạt tính sinh học có điểm nóng chảy thấp hơn, máy nghiền môi trường có thể được làm mát, nhờ đó cho phép xử lý nguyên liệu có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn đáng kể theo phương pháp theo sáng chế. Ví dụ, máy nghiền được làm mát bằng nước đơn giản sẽ giữ nhiệt độ thấp hơn 50°C, hoặc nước lạnh cũng có thể được sử dụng để tiếp tục làm giảm nhiệt độ của máy nghiền. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu rằng máy nghiền bi năng lượng cao có thể được thiết kế để vận hành ở nhiệt độ bất kỳ nằm trong khoảng, ví dụ, từ -30 đến 200°C. Đối với một số nguyên liệu có hoạt tính sinh học, có thể có lợi nếu kiểm soát nhiệt độ của máy nghiền đến nhiệt độ thấp hơn đáng kể so với điểm nóng chảy của nguyên liệu có hoạt tính sinh học.

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

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

Nguyên liệu có hoạt tính sinh học đã được xử lý

Tốt hơn là nguyên liệu có hoạt tính sinh học, mà được xử lý bằng phương pháp theo sáng chế, chứa các hạt nguyên liệu có hoạt tính sinh học có đường kính kích cỡ hạt trung bình bằng hoặc lớn hơn 1  $\mu\text{m}$ , được xác định trên cơ sở số lượng hạt.

Tốt hơn là nguyên liệu có hoạt tính sinh học, mà được xử lý bằng phương pháp theo sáng chế, chứa các hạt nguyên liệu có hoạt tính sinh học có đường kính kích cỡ hạt trung vị bằng hoặc lớn hơn 1  $\mu\text{m}$ , được xác định trên cơ sở thể tích hạt.

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

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

Khối kết tụ chứa các hạt nguyên liệu có hoạt tính sinh học, các hạt này có kích cỡ hạt nằm trong khoảng giá trị đã nêu rõ ở trên, cần được hiểu là thuộc phạm vi bảo hộ

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

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

#### Thời gian xử lý

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

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

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

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

Theo khía cạnh thay thế, chất nền nghiền được tách ra khỏi nguyên liệu có hoạt tính sinh học. Theo một khía cạnh, nếu chất nền nghiền chưa được nghiền hoàn toàn, chất nền nghiền chưa nghiền này được tách ra khỏi nguyên liệu có hoạt tính sinh học.



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

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

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

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

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

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

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

và phương pháp điều trị động vật, bao gồm người, bằng cách sử dụng lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu có hoạt tính sinh học dưới dạng thuốc này.

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

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

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

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

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

Theo một phương án, chất nền nghiền được tách ra khỏi hỗn hợp chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền. Nếu chất nền nghiền chưa được nghiền hoàn toàn, thì chất nền nghiền chưa nghiền này được tách ra khỏi nguyên liệu có hoạt

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

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

Lượng chất nền nghiền so với lượng nguyên liệu có hoạt tính sinh học, và mức độ nghiền của chất nền nghiền, là đủ để tạo ra khả năng hòa tan cải thiện của nguyên liệu có hoạt tính sinh học.

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

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

Theo một phương án, sau bước tách hỗn hợp của nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền ra khỏi các vật thể nghiền, và trước bước sử dụng hỗn hợp của nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền này trong sản xuất thuốc, phương pháp này có thể bao gồm các bước: loại bỏ một phần chất nền nghiền ra khỏi hỗn hợp của nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền để tạo ra hỗn hợp giàu nguyên liệu có hoạt tính sinh học; và bước sử dụng hỗn hợp của nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền này trong sản xuất thuốc, cụ thể hơn là bao gồm bước sử dụng hỗn hợp của nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền giàu nguyên liệu có hoạt tính sinh học trong sản xuất thuốc.

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

Theo phương án khác của sáng chế, chất hỗ trợ hoặc tổ hợp của các chất hỗ trợ cũng được chứa trong hỗn hợp cần nghiền. Chất hỗ trợ thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm chất pha loãng, chất hoạt động bề mặt, polyme, chất kết dính, chất độn, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất điều vị, chất bảo quản, chất đệm, chất thấm ướt, chất gây rã, chất sủi bọt và chất mà có thể tạo thành một phần của thuốc, bao gồm

thuốc dạng liều rắn, hoặc các tá dược khác cần cho việc cấp thuốc cụ thể vào cơ thể, như các chất và môi trường được liệt kê dưới đây trong mục Chế phẩm y tế và dược phẩm, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

#### Hợp phần và nguyên liệu có hoạt tính sinh học

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

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

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

## Thuốc

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

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

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

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

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

(3) chất độn như lactoza monohydrat, lactoza khan, xenluloza vi tinh thể và các tinh bột khác nhau; và/hoặc

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

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

(6) chất điều vị; và/hoặc

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

(8) chất đệm; và/hoặc

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

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

(11) chất gây rã; và/hoặc

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

(13) các tá dược dược dụng khác.

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

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

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

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

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

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

Thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa dưới dạng dung dịch chứa hợp chất có hoạt tính sinh học được tạo huyền phù trong chất mang khả dụng, tốt hơn là chất mang dạng nước. Nhiều chất mang dạng nước khác nhau có thể

được sử dụng, ví dụ nước, nước đã được đệm, nước muối 0,4%, glyxin 0,3%, axit hyaluronic và dạng tương tự. Các chế phẩm này có thể được khử trùng bằng các kỹ thuật khử trùng thông dụng đã biết rõ, hoặc có thể được lọc vô trùng. Dung dịch dạng nước tạo thành có thể được đóng gói để sử dụng nguyên như vậy, hoặc được làm đông khô, chế phẩm đã được làm đông khô được kết hợp với dung dịch vô trùng trước khi sử dụng.

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

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

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

Tuy nhiên, nếu nguyên liệu có hoạt tính sinh học được sử dụng trong huyền phù lỏng, các hạt chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể cần phải được làm ổn định



thêm khi chất mang rắn được loại bỏ về cơ bản để đảm bảo loại trừ được, hoặc ít nhất là giảm thiểu được, sự kết tụ hạt.

#### Sử dụng trong trị liệu

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

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

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

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

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

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

#### Ví dụ thực hiện sáng chế

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực dược học và quy trình nghiên sẽ hiểu rõ rằng có thể thực hiện nhiều cải tiến và cải biến đối với các quy trình được mô tả ở trên mà không tách rời khỏi các ý tưởng sáng tạo cơ bản. Ví dụ, trong một số ứng dụng, nguyên liệu có hoạt tính sinh học có thể được xử lý sơ bộ và được cung cấp vào quy trình ở dạng đã được xử lý sơ bộ. Tất cả các cải biến và cải tiến này đều được xem

là thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế, bản chất của sáng chế sẽ được xác định từ phần mô tả nêu trên và các yêu cầu bảo hộ đính kèm. Ngoài ra, các ví dụ sau đây được nêu chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi bảo hộ của quy trình và hợp phần theo sáng chế.

Các nguyên liệu sau đây được sử dụng trong các ví dụ: meloxicam (Dayang, Trung Quốc), diclofenac (Unique, Ấn Độ), lactoza monohydrat (Capsulac 60, Meggle, Đức), manitol (Sigma-Aldrich, Hoa Kỳ), axit tartaric (BDH, Vương quốc Anh), sorbitol (Sigma-Aldrich, Hoa Kỳ), glucoza (Ajax Finechem, Australia), xenluloza vi tinh thể (Sigma-Aldrich, Hoa Kỳ).

Máy mài Union Process (model 1HD, buồng nghiền loại 110 mL), được lắp trực quay 4 cánh, được sử dụng để tiến hành các thử nghiệm nghiền. Bi thép (5/16", 300 g) được sử dụng làm môi trường nghiền trong các thử nghiệm nghiền. Máy mài được nạp thông qua cổng nạp, với nguyên liệu khô và chất nền được bổ sung đầu tiên, sau đó là môi trường nghiền. Quy trình mài được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng và trực quay với tốc độ là 500 vòng/phút. Khi kết thúc quy trình mài, bột đã nghiền được đổ ra khỏi máy mài và được sàng để loại bỏ môi trường nghiền.

Sự phân bố kích cỡ hạt (PSD: particle size distribution) được xác định bằng cách sử dụng thiết bị Malvern Mastersizer 2000 có lắp bộ phận bơm Malvern Hydro 2000S. Chất làm phân tán được sử dụng (HCl 0,01 M, RI: 1,33). Chế độ đo được sử dụng: Thời gian đo: 12 giây, chu kỳ đo: 3. Kết quả được tạo ra bằng cách tính trung bình 3 kết quả đo. Điều kiện riêng cho meloxicam: Chỉ số khúc xạ (RI): 1,73, hấp thụ: 0,01. Điều kiện riêng cho diclofenac: RI: 1,69, hấp thụ: 0,01. Các mẫu được chuẩn bị bằng cách bổ sung 200 mg bột đã nghiền vào 5,0 mL dung dịch PVP 1% trong axit clohydric (HCl) 0,01 M, lắc xoáy trong 1 phút và sau đó nghiền bằng sóng âm bằng thiết bị phát âm thanh trong 1 phút cho đến khi các mẫu phân tán. Bổ sung đủ dung dịch này vào trong thể phân tán để thu được mức che khuất mong muốn của laze đỏ là  $\approx 2,0\%$ .

Động thái hòa tan của nguyên liệu đã nghiền cũng như đối chứng chưa nghiền được xác định bằng cách sử dụng bộ phận hòa tan Varian 7025 tự động hóa được lắp máy quang phổ khả kiến-UV Cary 50 Tablet. Các thông số thiết lập cho độ hòa tan được sử dụng là theo USP 2 với tốc độ khuấy là 100 vòng/phút. Điều kiện riêng cho

meloxicam: bước sóng  $\lambda=362$  nm, pH=6,1 (đệm phosphat 10 mM), viên nang gelatin đã được định cỡ hạt tiêu chuẩn chứa 15 mg meloxicam, ví dụ, viên nang được bào chế từ sản phẩm nghiền meloxicam 10% trọng lượng cần đến 150 mg bột đã nghiền. Điều kiện riêng cho diclofenac: bước sóng  $\lambda=276$  nm, pH=5,75 (đệm xitrat 10 mM), viên nang gelatin đã được định cỡ hạt tiêu chuẩn chứa 20 mg diclofenac, ví dụ, viên nang được bào chế từ sản phẩm nghiền diclofenac 10% trọng lượng cần đến 200 mg bột đã nghiền. Viên nang chứa nguyên liệu đã nghiền được nhồi bằng cách sử dụng thiết bị Profill®. Mẫu đối chứng chưa nghiền được tạo ra bằng cách nhồi thủ công một cách thích hợp các viên nang đã được định cỡ hạt. Mỗi kết quả về độ hòa tan được thu nhận bằng cách tính trung bình kết quả từ 3 viên nang. Các kết quả định lượng được thể hiện dưới dạng thời gian đạt tới X và Y. X được định nghĩa là nồng độ bằng với nồng độ hòa tan thu được bằng mẫu đối chứng (hoặc chế phẩm nguyên mẫu của chúng) của hợp chất hoặc nguyên liệu có hoạt tính sinh học sau 60 phút. Y được định nghĩa là nồng độ bằng với nồng độ hòa tan thu được bằng mẫu đối chứng (hoặc chế phẩm nguyên mẫu của chúng) của hợp chất hoặc nguyên liệu có hoạt tính sinh học sau 30 phút.

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

Các vạch DSC được đo sử dụng thiết bị TA DSC Q10. Số liệu được thu nhận bằng cách sử dụng tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút trong dòng nitơ. Các nồi hơ AluminiumTzero được sử dụng để đo.

Ví dụ 1. 10% meloxicam trong lactoza monohydrat

Hỗn hợp chứa meloxicam (0,60 g) và lactoza monohydrat (5,40 g) được nghiền trong 1 (B) hoặc 2 (C) phút. PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A) được thể hiện trong Fig. 1. Động thái hòa tan được thể hiện trong Fig. 2. Các kết quả được tổng kết trong bảng 1 cùng với các kết quả thu được đối với đối chứng chưa

nghiên (A), được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý meloxicam (0,40 g) và lactoza monohydrat (3,60 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

Fig. 1 thể hiện rằng sau 1 phút nghiền, kích cỡ hạt giảm đi khoảng một nửa. Sau một phút nghiền thêm, kích cỡ hạt tiếp tục được làm giảm nhưng vẫn chủ yếu nằm trong khoảng từ 1 đến 10 micron. Ngược lại với điều này, độ hòa tan của nguyên liệu được nghiền trong 1 phút chỉ nhanh hơn ở mức độ nhỏ so với mẫu đối chứng chưa nghiền. Độ hòa tan tại thời điểm 2 phút được cải thiện rất nhiều so với cả nguyên liệu được nghiền trong 1 phút và nguyên liệu chưa nghiền. Bảng 1 thể hiện kích cỡ trung vị và đánh giá định lượng độ hòa tan. Theo kết quả đo X và Y (nêu trên), nguyên liệu được nghiền trong 2 phút có độ hòa tan được cải thiện hơn nhiều so với cả mẫu chưa nghiền và được nghiền trong 1 phút.

Vì sự thay đổi kích cỡ của nguyên liệu từ 1 đến 2 phút có cùng thứ tự như sự thay đổi kích cỡ từ chưa nghiền đến 1 phút, nên nguyên nhân chủ yếu của độ hòa tan cải thiện đối với mẫu 2 phút không thể là sự giảm kích cỡ hạt.

Bảng 1

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 8,79 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 1 phút (B)       | 4,86 $\mu\text{m}$ | 23                        | 45       |
| 2 phút (C)       | 2,53 $\mu\text{m}$ | 8                         | 11       |

Ví dụ 2. 10% diclofenac trong lactoza monohydrat

Hỗn hợp chứa diclofenac (0,60 g) và lactoza monohydrat (5,40 g) được nghiền trong 1 (B) hoặc 2 (C) phút. PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A) được thể hiện trong Fig. 3. Động thái hòa tan được thể hiện trong Fig. 4. Các kết quả được tổng kết trong bảng 2 cùng với các kết quả thu được đối với đối chứng chưa nghiền (A), được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý diclofenac (0,40 g) và lactoza monohydrat (3,60 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

Dữ liệu về diclofenac được nghiền trong lactoza monohydrat rất tương tự với dữ liệu trong ví dụ 1. Fig. 3 thể hiện rằng sau 1 phút nghiền, kích cỡ hạt giảm đi trên 50% một chút. Sau một phút nghiền thêm, kích cỡ hạt giảm đi chút nữa, tạo ra hai nguyên liệu đã nghiền nằm trong khoảng từ 2 đến 4 micron. Một lần nữa ngược lại với điều

này, độ hòa tan của nguyên liệu được nghiền trong 1 phút chỉ nhanh hơn ở mức độ nhỏ so với mẫu đối chứng chưa nghiền. Độ hòa tan tại thời điểm 2 phút được cải thiện rất nhiều so với cả nguyên liệu được nghiền trong 1 phút và nguyên liệu chưa nghiền. Bảng 1 thể hiện kích cỡ trung vị và đánh giá định lượng độ hòa tan. Theo kết quả đo X và Y (nêu trên), nguyên liệu được nghiền trong 2 phút có độ hòa tan được cải thiện hơn nhiều so với cả mẫu chưa nghiền và được nghiền trong 1 phút.

Vì kích cỡ của nguyên liệu từ 1 đến 2 phút khá tương tự nhau nên sự khác biệt về kích cỡ này không thể là nguyên nhân chính tạo ra độ hòa tan cải thiện đối với mẫu 2 phút.

Bảng 2

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 9,50 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 1 phút (B)       | 4,09 $\mu\text{m}$ | 18                        | 29       |
| 2 phút (C)       | 2,57 $\mu\text{m}$ | 8                         | 10       |

Ví dụ 3. 10% meloxicam trong manitol

Hỗn hợp chứa meloxicam (0,60 g) và manitol (5,40 g) được nghiền trong 1 (B) hoặc 2 (C) phút. Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 3. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý meloxicam (0,40 g) và manitol (3,60 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

PSD thể hiện rằng nguyên liệu được nghiền trong 1 và 2 phút có kích cỡ giảm so với nguyên liệu chưa nghiền, nhưng sự giảm kích cỡ không đáng kể. Theo kết quả đo độ hòa tan X và Y, cả hai nguyên liệu đều có tốc độ hòa tan được cải thiện nhiều so với mẫu chưa nghiền. Dữ liệu này cũng thể hiện rằng khi đưa đủ năng lượng nghiền vào để mang lại độ hòa tan cải thiện (nghiền 1 phút), việc làm giảm kích cỡ tiếp tục (2 phút) hầu như không có tác động lên tốc độ hòa tan.

Trong Fig. 5, vạch DSC của nguyên liệu được nghiền trong 2 phút được thể hiện so với vạch DSC của manitol. Vạch này chỉ cho thấy một sản phẩm nóng chảy không phải là manitol ở khoảng 240°C, là điểm nóng chảy bình thường của meloxicam. Vạch DSC này cho thấy rằng không có dấu hiệu chỉ thị nào của nguyên liệu vô định hình bất kỳ hoặc các dạng khác của meloxicam có mặt. Điều này cho thấy rằng meloxicam giữ được độ kết tinh của nó trong suốt quá trình nghiền.

Bảng 3

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 8,79 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 1 phút (B)       | 3,80 $\mu\text{m}$ | 10                        | 12       |
| 2 phút (C)       | 2,19 $\mu\text{m}$ | 8                         | 9        |

Ví dụ 4. 10% diclofenac trong manitol

Hỗn hợp chứa diclofenac (0,60 g) và manitol (5,40 g) được nghiền trong 1 (B) hoặc 2 (C) phút. Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 4. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý diclofenac (0,40 g) và manitol (3,60 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

PSD thể hiện rằng nguyên liệu được nghiền trong 1 và 2 phút có kích cỡ giảm so với nguyên liệu chưa nghiền, nhưng kích cỡ vẫn nằm trong khoảng từ 1 đến 10 micron. Theo kết quả đo độ hòa tan X và Y, cả hai nguyên liệu đều có tốc độ hòa tan được cải thiện nhiều so với mẫu chưa nghiền. Một lần nữa, dữ liệu này cũng thể hiện rằng khi đưa đủ năng lượng nghiền vào để mang lại độ hòa tan cải thiện (nghiền 1 phút), việc làm giảm kích cỡ tiếp tục (2 phút) hầu như không có tác động lên tốc độ hòa tan.

Bảng 4

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 9,50 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 1 phút (B)       | 2,20 $\mu\text{m}$ | 8                         | 11       |
| 2 phút (C)       | 1,23 $\mu\text{m}$ | 8                         | 11       |

Ví dụ 5. 10% meloxicam trong glucoza

Hỗn hợp chứa meloxicam (0,60 g) và glucoza (5,40 g) được nghiền trong 1 (B) hoặc 2 (C) phút. Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 5. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý meloxicam (0,40 g) và glucoza (3,60 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

PSD thể hiện rằng nguyên liệu được nghiền trong 1 và 2 phút có kích cỡ giảm so với nguyên liệu chưa nghiền. Nhận thấy lượng giảm 50% từ chưa nghiền đến 1 phút và lượng giảm 50% khác từ 1 phút đến 2 phút. Theo kết quả đo độ hòa tan X và Y, cả hai nguyên liệu đã nghiền đều có tốc độ hòa tan được cải thiện nhiều so với mẫu chưa nghiền. Một lần nữa, dữ liệu này thể hiện rằng độ hòa tan được cải thiện không phụ thuộc vào kích cỡ hạt cuối cùng, thay vào đó, chủ yếu sự cải thiện là nhờ việc nghiền hoạt chất với chất nền nghiền.

Bảng 5

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 8,79 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 1 phút (B)       | 4,04 $\mu\text{m}$ | 9                         | 10       |
| 2 phút (C)       | 1,61 $\mu\text{m}$ | 7                         | 8        |

Ví dụ 6. 10% diclofenac trong glucoza

Hỗn hợp chứa diclofenac (0,60 g) và glucoza (5,40 g) được nghiền trong 1 (B) hoặc 2 (C) phút. Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 6. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý diclofenac (0,40 g) và glucoza (3,60 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

PSD thể hiện rằng nguyên liệu được nghiền trong 1 và 2 phút có kích cỡ giảm so với nguyên liệu chưa nghiền. Nhận thấy lượng giảm 60% từ chưa nghiền đến 1 phút và lượng giảm 30% khác từ 1 phút đến 2 phút. Theo kết quả đo độ hòa tan X và Y, nguyên liệu được nghiền trong 1 phút có tốc độ hòa tan được cải thiện hơn rất nhiều so với mẫu chưa nghiền. Nguyên liệu được nghiền trong 2 phút có tốc độ hòa tan chậm hơn nhiều so với mẫu B và được cải thiện chỉ ở mức độ nhỏ so với nguyên liệu chưa nghiền thậm chí mặc dù kích cỡ hạt là nhỏ hơn.

Bảng 6

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 9,50 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 1 phút (B)       | 3,13 $\mu\text{m}$ | 15                        | 24       |
| 2 phút (C)       | 1,97 $\mu\text{m}$ | 25                        | 55       |

Ví dụ 7. 10% meloxicam trong xenluloza vi tinh thể

Hỗn hợp chứa meloxicam (0,60 g) và xenluloza vi tinh thể (5,40 g) được nghiền trong 1 (B) hoặc 2 (C) phút. Không đo PSD do sự cản trở từ tá dược không tan được. Đo động thái hòa tan của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A). Các kết quả được tổng kết trong bảng 7. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý meloxicam (0,40 g) và xenluloza vi tinh thể (3,60 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

Theo kết quả đo độ hòa tan X và Y, cả hai nguyên liệu đã nghiền đều có tốc độ hòa tan cải thiện so với mẫu chưa nghiền.

Bảng 7

| Thời gian nghiền | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|---------------------------|----------|
|                  | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 30                        | 60       |
| 1 phút (B)       | 10                        | 14       |
| 2 phút (C)       | 9                         | 10       |

Ví dụ 8. 10% diclofenac trong xenluloza vi tinh thể

Hỗn hợp chứa diclofenac (0,60 g) và xenluloza vi tinh thể (5,40 g) được nghiền trong 1 (B) hoặc 2 (C) phút. Không đo PSD do sự cản trở từ tá dược không tan được. Đo động thái hòa tan của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A). Các kết quả được tổng kết trong bảng 7. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý diclofenac (0,40 g) và xenluloza vi tinh thể (3,60 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

Theo kết quả đo độ hòa tan X và Y, cả hai nguyên liệu đã nghiền đều có tốc độ hòa tan cải thiện so với mẫu chưa nghiền.

Bảng 8

| Thời gian nghiền | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|---------------------------|----------|
|                  | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 30                        | 60       |
| 1 phút (B)       | 18                        | 28       |
| 2 phút (C)       | 24                        | 31       |

Ví dụ 9. 10% meloxicam trong axit tartric



Hỗn hợp chứa meloxicam (0,60 g) và axit tartric (5,40 g) được nghiền trong 1 (B) hoặc 2 (C) phút. Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 9. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý meloxicam (0,40 g) và axit tartric (3,60 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

PSD thể hiện rằng nguyên liệu được nghiền trong 1 và 2 phút có kích cỡ giảm so với nguyên liệu chưa nghiền. Nhận thấy lượng giảm 40% từ chưa nghiền đến 1 phút và lượng giảm 40% khác từ 1 phút đến 2 phút. Theo kết quả đo độ hòa tan X và Y, cả hai nguyên liệu đã nghiền đều có tốc độ hòa tan được cải thiện nhiều so với mẫu chưa nghiền. Dữ liệu về độ hòa tan cho thấy rằng cả hai nguyên liệu đã nghiền đều có độ hòa tan rất nhanh, thậm chí mặc dù sự giảm kích cỡ khi nghiền không lớn.

Bảng 9

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 8,79 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 1 phút (B)       | 5,10 $\mu\text{m}$ | 9                         | 11       |
| 2 phút (C)       | 3,03 $\mu\text{m}$ | 8                         | 9        |

#Thử nghiệm độ hòa tan được đo trong đệm phosphat 100 mM ở pH=5,8.

#### Ví dụ 10. 20% meloxicam trong lactoza monohydrat

Hỗn hợp chứa meloxicam (1,20 g) và lactoza monohydrat (4,80 g) được nghiền trong 1 (B) hoặc 2 (C) phút. Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 10. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý meloxicam (0,80 g) và lactoza monohydrat (3,20 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

PSD thể hiện rằng nguyên liệu được nghiền trong 1 và 2 phút có kích cỡ giảm so với nguyên liệu chưa nghiền. Theo kết quả đo độ hòa tan X và Y, cả hai nguyên liệu đã nghiền đều có tốc độ hòa tan cải thiện so với mẫu chưa nghiền.

Trong Fig. 6, phổ XRD của nguyên liệu được nghiền trong 2 phút được thể hiện. Phổ của meloxicam tinh khiết và lactoza tinh khiết đã nghiền cũng được thể hiện. Phổ này cho thấy rằng hầu hết các pic meloxicam đều bị che bởi phổ lactoza. Pic meloxicam rõ nhất nằm ở vị trí 2 theta 15°. Đối với nguyên liệu được nghiền trong 2

phút, pic này nhỏ (do chỉ có 20% meloxicam) nhưng là bằng chứng của sự có mặt meloxicam kết tinh sau khi nghiền. Phổ này cũng cho thấy rằng lactoza cũng vẫn là tinh thể sau khi nghiền.

Bảng 10

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 8,79 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 1 phút (B)       | 5,72 $\mu\text{m}$ | 14                        | 26       |
| 2 phút (C)       | 3,52 $\mu\text{m}$ | 17                        | 20       |

Ví dụ 11. 20% meloxicam trong manitol

Hỗn hợp chứa meloxicam (1,20 g) và manitol (4,80 g) được nghiền trong 1 (B) hoặc 2 (C) phút. Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 11. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý meloxicam (0,80 g) và manitol (3,20 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

PSD thể hiện rằng nguyên liệu được nghiền trong 1 và 2 phút có kích cỡ giảm so với nguyên liệu chưa nghiền. Mức giảm kích cỡ so với nguyên liệu được nghiền ở 10% (ví dụ 3) là giống nhau. Tốc độ hòa tan đối với nguyên liệu đã nghiền ở 20% chậm hơn ở mức độ nhỏ so với tốc độ của nguyên liệu được nghiền ở 10% (ví dụ 3) nhưng tốc độ này vẫn là sự cải thiện tốt so với tốc độ của the nguyên liệu chưa nghiền. Một lần nữa, dữ liệu này cho thấy rằng sự cải thiện độ hòa tan được quan sát thấy về cơ bản không phải là hàm của kích cỡ hạt.

Trong Fig. 5, vạch DSC của nguyên liệu được nghiền trong 2 phút được thể hiện so với vạch DSC của manitol. Vạch này chỉ cho thấy một sản phẩm nóng chảy không phải là manitol ở khoảng 240°C, là điểm nóng chảy bình thường của meloxicam. Vạch DSC này cho thấy rằng không có dấu hiệu chỉ thị nào của nguyên liệu vô định hình bất kỳ hoặc các dạng khác của meloxicam có mặt. Điều này cho thấy rằng meloxicam giữ được độ kết tinh của nó trong suốt quá trình nghiền.

Trong Fig. 7, phổ XRD của nguyên liệu được nghiền trong 2 phút được thể hiện. Phổ của meloxicam tinh khiết, manitol tinh khiết và hỗn hợp vật lý 20% của meloxicam trong manitol cũng được thể hiện. Phổ này cho thấy rằng hầu hết các pic

meloxicam đều bị che bởi phổ manitol. Pic meloxicam rõ nhất nằm ở vị trí 2 theta 13°. Phổ này cho thấy rằng cả meloxicam và manitol đều vẫn là tinh thể sau khi nghiền.

Bảng 11

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 8,79 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 1 phút (B)       | 3,53 $\mu\text{m}$ | 14                        | 22       |
| 2 phút (C)       | 2,39 $\mu\text{m}$ | 18                        | 21       |

Ví dụ 12. 30% diclofenac trong 69% lactoza monohydrat và 1% natri dodecyl sulfat

Hỗn hợp chứa diclofenac (1,80 g), lactoza monohydrat (4,14 g) và natri dodecyl sulfat (SDS) (0,06 g) được nghiền trong 10 phút (B). Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 12. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý diclofenac (1,20 g), lactoza monohydrat (2,76 g) và SDS (0,04 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

Với hàm lượng API cao hơn, 1% SDS được sử dụng làm chất trợ nghiền để giúp tạo ra dòng chảy tốt trong quá trình nghiền. Nồng độ SDS giống như vậy cũng được bao gồm trong mẫu đối chứng chưa nghiền để đo độ hòa tan sao cho sự cải thiện bất kỳ ở độ hòa tan nhờ SDS đều được giải thích. Với nồng độ API này, thời gian nghiền cũng được kéo dài để cung cấp nhiều năng lượng nghiền hơn. PSD thu được ở đây tương tự với mẫu 2 phút từ ví dụ 2 (10%) và kết quả đo độ hòa tan X và Y cũng cho thấy mức độ hòa tan cải thiện tương tự. Ví dụ này chứng minh rằng có thể đạt được độ hòa tan cải thiện thông qua việc nghiền hiệp đồng API và chất nền nghiền với mức API cao hơn.

Trong Fig. 8, phổ XRD của diclofenac được nghiền với tỷ lệ phần trăm khối lượng khác nhau từ 20 đến 50% được thể hiện. Nguyên liệu 20% được tạo ra theo cùng cách như ví dụ này, chỉ với các lượng khác nhau của diclofenac và lactoza, để thu được diclofenac 20% trọng lượng về tổng thể. Trong Fig. 9, phổ của các hỗn hợp vật lý chưa nghiền của các hợp phần giống nhau được thể hiện làm mẫu so sánh. Trong Fig. 10, phổ được thể hiện cho diclofenac tinh khiết, lactoza tinh khiết và lactoza tinh khiết đã nghiền. Fig. 10 cho thấy rằng có các pic bị che nằm ở vị trí 2 theta 11°, 15° và pic bị che một phần ở vị trí 28°. Khi các pic này được so sánh giữa Fig. 8 (được

nghiên) và Fig. 9 (hỗn hợp vật lý), các phổ này cho thấy rằng nguyên liệu được tạo ra bởi ví dụ này vẫn là tinh thể sau khi nghiền.

Bảng 12

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 9,50 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 10 phút (B)      | 2,75 $\mu\text{m}$ | 12                        | 13       |

Ví dụ 13. 40% diclofenac trong 59% lactoza monohydrat và 1% natri dodecyl sulfat

Hỗn hợp chứa diclofenac (2,40 g), lactoza monohydrat (3,54 g) và natri dodecyl sulfat (SDS) (0,06 g) được nghiền trong 10 phút (B). Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 13. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý diclofenac (1,60 g), lactoza monohydrat (2,36 g) và SDS (0,04 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

Với nồng độ API này, PSD thu được kém hơn ở mức độ nhỏ so với ví dụ 12 (30%). Kết quả đo độ hòa tan X và Y thể hiện độ hòa tan cải thiện.

Trong Fig. 8, phổ XRD của diclofenac được nghiền với tỷ lệ phần trăm khối lượng khác nhau từ 20 đến 50% được thể hiện. Nguyên liệu 20% được tạo ra theo cùng cách như ví dụ 12, chỉ với các lượng khác nhau của diclofenac và lactoza, để thu được diclofenac 20% trọng lượng về tổng thể. Trong Fig. 9, phổ của các hỗn hợp vật lý chưa nghiền của các hợp phần giống nhau được thể hiện làm mẫu so sánh. Trong Fig. 10, phổ được thể hiện cho diclofenac tinh khiết, lactoza tinh khiết và lactoza tinh khiết đã nghiền. Fig. 10 cho thấy rằng có các pic bị che nằm ở vị trí 2 theta  $11^\circ$ ,  $15^\circ$  và pic bị che một phần ở vị trí  $28^\circ$ . Khi các pic này được so sánh giữa Fig. 8 (được nghiền) và Fig. 9 (hỗn hợp vật lý), các phổ này cho thấy rằng nguyên liệu được tạo ra bởi ví dụ này vẫn là tinh thể sau khi nghiền.

Bảng 13

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 9,50 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 10 phút (B)      | 4,45 $\mu\text{m}$ | 18                        | 25       |

Ví dụ 14. 50% diclofenac trong 49% lactoza monohydrat và 1% natri dodexyl sulfat

Hỗn hợp chứa diclofenac (3,00 g), lactoza monohydrat (2,94 g) và natri dodexyl sulfat (SDS) (0,06 g) được nghiền trong 10 phút (B). Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 14. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý diclofenac (2,00 g), lactoza monohydrat (1,96 g) và SDS (0,04 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

Với nồng độ API này, PSD thu được kém hơn ở mức độ nhỏ so với ví dụ 12 (30%) và ví dụ 13 (40%). Kết quả đo độ hòa tan X và Y vẫn thể hiện một cách rõ ràng độ hòa tan cải thiện. Ví dụ này chứng minh rằng đạt được độ hòa tan cải thiện thông qua việc nghiền hiệp đồng API và chất nền nghiền với mức API lên tới ít nhất 50%.

Trong Fig. 8, phổ XRD của diclofenac được nghiền với tỷ lệ phần trăm khối lượng khác nhau từ 20 đến 50% được thể hiện. Nguyên liệu 20% được tạo ra theo cùng cách như ví dụ 12, chỉ với các lượng khác nhau của diclofenac và lactoza, để thu được diclofenac 20% trọng lượng về tổng thể. Trong Fig. 9, phổ của các hỗn hợp vật lý chưa nghiền của các hợp phần giống nhau được thể hiện làm mẫu so sánh. Trong Fig. 10, phổ được thể hiện cho diclofenac tinh khiết, lactoza tinh khiết và lactoza tinh khiết đã nghiền. Fig. 10 cho thấy rằng có các pic bị che nằm ở vị trí 2 theta 11°, 15° và pic bị che một phần ở vị trí 28°. Khi các pic này được so sánh giữa Fig. 8 (được nghiền) và Fig. 9 (hỗn hợp vật lý), các phổ này cho thấy rằng nguyên liệu được tạo ra bởi ví dụ này vẫn là tinh thể sau khi nghiền.

Bảng 14

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 9,50 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 10 phút (B)      | 5,65 $\mu\text{m}$ | 23                        | 33       |

Ví dụ 15. 30% meloxicam trong 69% lactoza monohydrat và 1% natri dodexyl sulfat

Hỗn hợp chứa meloxicam (1,80 g), lactoza monohydrat (4,14 g) và natri dodexyl sulfat (SDS) (0,06 g) được nghiền trong 10 phút (B). Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 15. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng

phương pháp vật lý meloxicam (1,20 g), lactoza monohydrat (2,76 g) và SDS (0,04 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

Giống như các ví dụ về diclofenac, với hàm lượng API cao hơn, 1% SDS cũng được sử dụng làm chất trợ nghiền với sản phẩm nghiền có hàm lượng meloxicam cao để giúp tạo ra dòng chảy tốt trong quá trình nghiền. Nồng độ SDS giống như vậy cũng được bao gồm trong mẫu đối chứng chưa nghiền để đo độ hòa tan sao cho sự cải thiện bất kỳ ở độ hòa tan nhờ SDS đều được giải thích. Với nồng độ API này, thời gian nghiền cũng được kéo dài để cung cấp nhiều năng lượng nghiền hơn. PSD thu được ở đây lớn hơn ở mức độ nhỏ so với mẫu 2 phút từ ví dụ 1 (10%). Kết quả đo độ hòa tan X và Y thể hiện sự cải thiện độ hòa tan hơn ở mức độ nhỏ so với mẫu 2 phút trong ví dụ 1.

Bảng 15

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 8,79 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 10 phút (B)      | 3,69 $\mu\text{m}$ | 6                         | 7        |

Ví dụ 16. 40% meloxicam trong 59% lactoza monohydrat và 1% natri dodexyl sulfat

Hỗn hợp chứa meloxicam (2,40 g), lactoza monohydrat (3,54 g) và natri dodexyl sulfat (SDS) (0,06 g) được nghiền trong 10 phút (B). Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 16. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý meloxicam (1,60 g), lactoza monohydrat (2,36 g) và SDS (0,04 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

PSD thu được ở đây lớn hơn ở mức độ nhỏ so với mẫu 30% (ví dụ 15) nhưng kết quả đo độ hòa tan X và Y gần như giống nhau, một lần nữa cho thấy độ hòa tan cải thiện mạnh.

Bảng 16

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 8,79 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 10 phút (B)      | 4,91 $\mu\text{m}$ | 7                         | 8        |

Ví dụ 17. 50% meloxicam trong 49% lactoza monohydrat và 1% natri dodexyl sulfat

Hỗn hợp chứa meloxicam (3,00 g), lactoza monohydrat (2,94g) và natri dodecyl sulfat (SDS) (0,06 g) được nghiền trong 10 phút (B). Đo PSD của sản phẩm đã nghiền và nguyên liệu chưa nghiền (A), cũng như động thái hòa tan. Các kết quả được tổng kết trong bảng 17. Đối chứng chưa nghiền (A) được tạo ra bằng cách trộn bằng phương pháp vật lý meloxicam (2,00 g), lactoza monohydrat (1,96 g) và SDS (0,04 g) trong lọ nhỏ cho đến khi có vẻ bề ngoài đồng nhất.

PSD thu được ở đây lớn hơn ở mức độ nhỏ sao với mẫu 40% (ví dụ 16) và chỉ nhỏ hơn ở mức độ nhỏ so với nguyên liệu chưa nghiền. Kết quả đo độ hòa tan X và Y rất tương tự với 30 và 40%, một lần nữa cho thấy độ hòa tan cải thiện mạnh. Chuỗi các sản phẩm nghiền có hàm lượng meloxicam cao này (ví dụ 15, 16, 17) chứng minh rõ ràng rằng độ hòa tan được cải thiện nhờ việc nghiền hiệp đồng API với chất nền nghiền là có thể tới ít nhất 50%. Sự phân bố PSD đối với chuỗi này cũng cho thấy rằng độ hòa tan cải thiện được quan sát thấy từ quy trình này không phụ thuộc vào kích cỡ hạt. Từ 30% đến 50%, PSD gần như gấp đôi, tuy nhiên, độ hòa tan vẫn duy trì tương đối ổn định, thể hiện rằng ít hoặc không bị ảnh hưởng từ kích cỡ hạt.

Trong Fig. 6, phổ XRD của nguyên liệu được thể hiện (phổ D). Phổ của meloxicam tinh khiết và lactoza tinh khiết đã nghiền cũng được thể hiện. Phổ này cho thấy rằng hầu hết các pic meloxicam đều bị che bởi phổ lactoza. Pic meloxicam rõ nhất nằm ở vị trí 2 theta 15°. Trong Fig. 11, phổ của hỗn hợp vật lý của nguyên liệu đã nghiền cũng được thể hiện. Phổ này cho thấy sự có mặt của meloxicam kết tinh sau khi nghiền. Phổ này cũng cho thấy rằng lactoza cũng vẫn là tinh thể sau khi nghiền.

Bảng 17

| Thời gian nghiền | Kích cỡ            | Thời gian đạt tới nồng độ |          |
|------------------|--------------------|---------------------------|----------|
|                  |                    | Y (phút)                  | X (phút) |
| Chưa nghiền (A)  | 8,79 $\mu\text{m}$ | 30                        | 60       |
| 10 phút (B)      | 6,22 $\mu\text{m}$ | 10                        | 13       |

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp cải thiện profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học, trong đó phương pháp này bao gồm bước:

nghiên khô nguyên liệu có hoạt tính sinh học rắn, chất trợ nghiền và chất nền nghiền có thể nghiền được trong máy nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu có hoạt tính sinh học phân tán trong chất nền nghiền đã nghiền ít nhất một phần,

trong đó các hạt có kích cỡ hạt trung bình bằng hoặc lớn hơn 1  $\mu\text{m}$ , được xác định trên cơ sở số lượng hạt, và

trong đó kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được làm giảm nhỏ hơn 70% trong quá trình nghiền khô và sự hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được cải thiện sao cho đạt được nồng độ hòa tan X trong 10 đến 30 phút, trong đó X là nồng độ bằng với nồng độ hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trước khi nghiền khô sau 60 phút.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được làm giảm với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 30%, nhỏ hơn 40%, nhỏ hơn 50% và nhỏ hơn 60%.

3. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng giá trị được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 7,5  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 5  $\mu\text{m}$  và từ 1 đến 2  $\mu\text{m}$ .

4. Phương pháp cải thiện profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học, trong đó phương pháp này bao gồm bước:

nghiên khô nguyên liệu có hoạt tính sinh học rắn và chất nền nghiền có thể nghiền được trong máy nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu có hoạt tính sinh học phân tán trong chất nền nghiền đã nghiền ít nhất một phần,



trong đó các hạt có kích cỡ hạt trung vị được chọn từ nhóm bao gồm: bằng hoặc lớn hơn 1  $\mu\text{m}$  và bằng hoặc lớn hơn 2  $\mu\text{m}$ , trong đó kích cỡ hạt trung vị được xác định trên cơ sở thể tích hạt, và

trong đó kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được làm giảm nhỏ hơn 70% trong quá trình nghiền khô và sự hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được cải thiện sao cho đạt được nồng độ hòa tan X trong 10 đến 30 phút, trong đó X là nồng độ bằng với nồng độ hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trước khi nghiền khô sau 60 phút.

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó tỷ lệ phần trăm các hạt lớn hơn 1  $\mu\text{m}$  trên cơ sở thể tích hạt là tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90% và 100%.

6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó tỷ lệ phần trăm các hạt lớn hơn 2  $\mu\text{m}$  trên cơ sở thể tích hạt là tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90% và 100%.

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó đạt được X trong vòng 10 đến 20 phút.

8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó sự hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được cải thiện sao cho đạt được nồng độ hòa tan Y trong 10 đến 15 phút và Y là nồng độ bằng với nồng độ hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trước khi nghiền khô sau 30 phút.

9. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 8, trong đó kích cỡ hạt trung vị được làm giảm với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 30%, nhỏ hơn 40%, nhỏ hơn 50%, nhỏ hơn 60%, nhỏ hơn 70%, nhỏ hơn 80%, nhỏ hơn 90%, nhỏ hơn 95% và nhỏ hơn 99%.

10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 9, trong đó kích cỡ hạt trung vị nằm trong khoảng giá trị được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 7,5  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 5  $\mu\text{m}$  từ 1 đến 2  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 7,5  $\mu\text{m}$  và từ 2 đến 5  $\mu\text{m}$ .

11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó profin độ kết tinh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất 50% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 60% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 70% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 75% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 85% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 90% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 95% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể và ít nhất 98% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể.

12. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó profin độ kết tinh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học về cơ bản bằng với profin độ kết tinh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trước khi nguyên liệu này được xử lý bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên.

13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hàm lượng vô định hình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 50% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 40% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 30% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 25% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 15% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 10% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 5% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình và nhỏ hơn 2% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình.

14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nguyên liệu có hoạt tính sinh học không tăng đáng kể về hàm lượng vô định hình trước khi đưa nguyên liệu này vào phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thời gian nghiền là khoảng thời gian được chọn từ nhóm bao gồm: từ 10 phút đến 2 giờ, từ 10 phút đến 1 giờ, từ 10 phút đến 45 phút, từ 10 phút đến 30 phút, từ 5 phút đến 30 phút, từ 5 phút đến 20 phút, từ 2 phút đến 10 phút, từ 2 phút đến 5 phút, từ 1 phút đến 20 phút, từ 1 phút đến 10 phút và từ 1 phút đến 5 phút.

16. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bước nghiền khô được thực hiện trong máy mài khuấy cơ học (theo phương ngang hoặc theo phương thẳng đứng), máy nghiền rung hoặc máy nghiền chương động, trong đó máy

nghiên này chứa các vật thể nghiền và trong đó các vật thể nghiền này là bi thép có đường kính được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 20 mm, từ 2 đến 15 mm và từ 3 đến 10 mm.

17. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tổng lượng kết hợp của nguyên liệu có hoạt tính sinh học và chất nền nghiền trong máy nghiền tại thời điểm bất kỳ bằng hoặc lớn hơn lượng được chọn từ nhóm bao gồm: 200 gam, 500 gam, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg và 200 kg.

18. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc diệt nấm, thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt cỏ, thuốc xử lý hạt giống, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng, chế phẩm dược hỗ trợ dinh dưỡng, dược chất, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic, chất phụ gia, thực phẩm và thành phần thực phẩm và dạng tương tự, dạng tương đồng và dẫn xuất bậc một của chúng.

19. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: indometaxin, diclofenac, naproxen, meloxicam, metaxalon, xyclosporin A, progesteron, xelecoxib, xilostazol, xiprofloxacxin, axit 2,4-diclophenoxyaxetic, anthraquinon, creatin monohydrat, glyphosat, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, lưu huỳnh, tribenuran và estradiol hoặc muối hoặc dẫn xuất bất kỳ của chúng.

20. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất nền nghiền là chất nền đơn lẻ hoặc là hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều chất nền với tỷ lệ bất kỳ.

21. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất nền nghiền là nguyên liệu đơn lẻ hoặc là hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều nguyên liệu với tỷ lệ bất kỳ, trong đó nguyên liệu đơn lẻ hoặc hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: manitol, sorbitol, isomalt, xylitol, maltitol, lactitol, erythritol, arabitol, ribitol, glucoza, fructoza, mannoza, galactoza, lactoza khan, lactoza monohydrat, sucroza, maltoza, trehaloza, maltodextrin, dextrin, inulin, dextrat, polydextroza, tinh bột, bột mỳ, bột ngô, bột gạo, tinh bột gạo, bột sắn, tinh bột sắn, bột khoai tây, tinh bột khoai tây, các bột và tinh bột khác, bột sữa, bột sữa không kem, các

chất rắn sữa và dẫn xuất khác, bột đậu nành mịn, bột đậu nành thô hoặc các sản phẩm đậu nành khác, xenluloza, xenluloza vi tinh thể, các nguyên liệu được trộn lẫn trên cơ sở xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ (hoặc một phần), HPMC, CMC, HPC, axit xitric, axit tartric, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit ascorbic, axit suxinic, natri xitrat, natri tartrat, natri malat, natri ascorbat, kali xitrat, kali tartrat, kali malat, kali ascorbat, natri cacbonat, kali cacbonat, magie cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat và canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat, triaxit canxi phosphat, natri sulfat, natri clorua, natri metabisulphit, natri thiosulfat, amoni clorua, muối Glauber, amoni cacbonat, natri bisulfat, magie sulfat, phèn kali, kali clorua, natri hydro sulfat, natri hydroxit, hydroxit tinh thể, hydro cacbonat, amoni clorua, metylamin hydroclorua, amoni bromua, silic oxit, silic oxit nhiệt, nhôm oxit, titan dioxit, đá talc, đá phấn, mica, cao lanh, bentonit, hectorit, magie trisilicat, nguyên liệu trên cơ sở đất sét hoặc nhôm silicat, natri lauryl sulfat, natri stearyl sulfat, natri xetyl sulfat, natri xetostearyl sulfat, natri docusat, natri deoxycholat, muối natri N-lauroylsarcosin, glyxeryl monostearat, glyxerol distearat glyxeryl palmitostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl caprylat, glyxeryl oleat, benzalkoni clorua, CTAB, CTAC, xetrimin, xetylpyridini clorua, xetylpyridini bromua, benzetoni clorua, PEG 40 stearat, PEG 100 stearat, poloxame 188, poloxame 338, poloxame 407, ete stearyl polyoxyl 2, ete stearyl polyoxyl 100, ete stearyl polyoxyl 20, ete stearyl polyoxyl 10, ete xetyl polyoxyl 20, polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 61, polysorbat 65, polysorbat 80, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, dầu thầu dầu polyoxyl 60, dầu thầu dầu polyoxyl 100, dầu thầu dầu polyoxyl 200, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 40, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 60, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 100, dầu thầu dầu đã được hydro hóa polyoxyl 200, rượu xetostearyl, macrogel 15 hydroxystearat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan trioleat, sucroza palmitat, sucroza stearat, sucroza distearat, sucroza laurat, axit glycocholic, natri glycholat, axit cholic, natri cholat, natri deoxycholat, axit deoxycholic, natri taurocholat, axit taurocholic, natri taurodeoxycholat, axit taurodeoxycholic, lexitin đậu tương, phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, hỗn hợp chất ngưng tụ alkyl naphtalen sulfonat/lignosulfonat, canxi dodexylbenzen sulfonat, natri dodexylbenzen sulfonat, diisopropyl naphtalensulphonat, erythritol distearat, chất ngưng tụ naphtalen sulfonat

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

22. Phương pháp theo điểm 21, trong đó nồng độ của một nguyên liệu đơn lẻ hoặc thành phần chính trong hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: từ 5 đến 99% trọng lượng, từ 10 đến 95% trọng lượng, từ 15 đến 85% trọng lượng, từ 20 đến 80% trọng lượng, từ 25 đến 75% trọng lượng, từ 30 đến 60% trọng lượng và từ 40 đến 50% trọng lượng, và nồng độ của nguyên liệu thứ hai hoặc tiếp theo được chọn từ nhóm bao gồm: từ 5 đến 50% trọng lượng, từ 5 đến 40% trọng lượng, từ 5 đến 30% trọng lượng, từ 5 đến 20% trọng lượng, từ 10 đến 40% trọng lượng, từ 10 đến 30% trọng lượng, từ 10 đến 20% trọng lượng, từ 20 đến 40% trọng lượng và từ 20 đến 30% trọng lượng, hoặc nếu nguyên liệu thứ hai hoặc tiếp theo là chất hoạt động bề mặt hoặc polyme hòa tan trong nước thì nồng độ được chọn từ nhóm bao gồm: từ 0,1 đến 10% trọng lượng, từ 0,1 đến 5% trọng lượng, từ 0,1 đến 2,5% trọng lượng, từ 0,1 đến 2% trọng lượng, từ 0,1 đến 1% trọng lượng, từ 0,5 đến 5% trọng lượng, từ 0,5 đến 3% trọng lượng, từ 0,5 đến 2% trọng lượng, từ 0,5 đến 1,5% trọng lượng, từ 0,5 đến 1% trọng lượng, từ 0,75 đến 1,25% trọng lượng, từ 0,75 đến 1% trọng lượng và 1% trọng lượng.

23. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất nền nghiên cứu được chọn từ nhóm bao gồm:

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

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

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

ruợu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristyrylphosphat este; tristyrylphenol etoxylat sulfat; và bis(2-hydroxyetyl) talowalkylamin;

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

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

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

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



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

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

(g) xylitol hoặc xylitol được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: lactoza monohydrat; lactoza khan; manitol; xenluloza vi tinh thể; sucroza; glucoza; natri clorua; đá talc; cao lạnh; canxi cacbonat; axit malic; axit tartric; trinatri xitrat dihydrat; axit D,L-malic; natri pentan sulfat; natri octadexyl sulfat; Brij700; Brij76; natri n-lauroyl sacrosin; lexitin; docusat natri; polyoxyl-40-stearat; silic oxit

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

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

etoxylat, POE-30; phosphat este, tristyrylphenol etoxylat, axit tự do; polyoxyetylen (15) talowalkylamin; natri alkyl naphtalen sulfonat; chất ngưng tụ natri alkyl naphtalen sulfonat; natri alkylbenzen sulfonat; natri isopropyl naphtalen sulfonat; natri metyl naphtalen; formaldehyt sulfonat; muối natri của n-butyl naphtalen sulfonat; etoxylat rượu tridexyl, POE-18; trietanolamin isodecanol phosphat este; trietanolamin tristyrylphosphat este; tristyrylphenol etoxylat sulfat; và bis(2-hydroxyetyl) talowalkylamin;

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

(j) cao lanh được kết hợp với ít nhất một nguyên liệu được chọn từ nhóm bao gồm: lactoza monohydrat; xylitol; lactoza khan; manitol; xenluloza vi tinh thể; sucroza; glucoza; natri clorua; đá talc; cao lanh; canxi cacbonat; axit malic; axit tartric; trinatri

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

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

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

24. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất trợ nghiền được chọn từ nhóm bao gồm: silic oxit keo, chất hoạt động bề mặt rắn hoặc bán rắn, chất hoạt động bề mặt lỏng, chất hoạt động bề mặt mà có thể sản xuất được thành dạng rắn hoặc dạng bán rắn, polyme, axit stearic và dẫn xuất của chúng.

25. Phương pháp theo điểm 24, trong đó chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm: polyoxyetylen alkyl ete, polyoxyetylen stearat, poloxame, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở sarcosin, polysorbat, alkyl sulfat và các chất hoạt động bề mặt sulfat khác, dầu thầu dầu đã được etoxyl hóa, polyvinylpyrrolidon, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở deoxycholat, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở trimetyl amoni, lexitin và các phospholipit và muối mặt khác.

26. Phương pháp theo các điểm 24 hoặc 25, trong đó chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm: natri lauryl sulfat, natri docusat, natri deoxycholat, muối natri N-lauroylsarcosin, benzalkoni clorua, xetylpyridini clorua, xetylpyridini bromua, benzetoni clorua, PEG 40 stearat, PEG 100 stearat, poloxame 188, Brji 72, Brji 700, Brji 78, Brji 76, Cremophor EL, Cremophor RH-40, Dehscofix920, Kollidon 25, Kraftperse 1251, lexitin, poloxame 407, polyetylen glycol 3000, polyetylen glycol, 8000, polyvinylpyrrolidon, axit natri dodexylbenzensulphonic, natri octadexyl sulphat, natri pentan sulphonat, soluplus HS15, Teric305, Tersperse 2700, Terwet 1221, Terwet 3785, Tween 80 và polysorbat 61.

27. Phương pháp theo điểm 26, trong đó chất hoạt động bề mặt là natri lauryl sulphat.

28. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 24 đến 27, trong đó chất trợ nghiền có nồng độ được chọn từ nhóm bao gồm: từ 0,1 đến 10% trọng lượng, từ 0,1

đến 5% trọng lượng, từ 0,1 đến 2,5% trọng lượng, từ 0,1 đến 2% trọng lượng, từ 0,1 đến 1% trọng lượng, từ 0,5 đến 5% trọng lượng, từ 0,5 đến 3% trọng lượng, từ 0,5 đến 2% trọng lượng, từ 0,5 đến 1,5% trọng lượng, từ 0,5 đến 1% trọng lượng, từ 0,75 đến 1,25% trọng lượng, từ 0,75 đến 1% trọng lượng và 1% trọng lượng.

29. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất hỗ trợ hoặc tổ hợp của các chất hỗ trợ được sử dụng, trong đó chất hỗ trợ được chọn từ nhóm bao gồm: chất hoạt động bề mặt, polyme, chất kết dính, chất độn, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất điều vị, chất bảo quản, chất đệm, chất thấm ướt, chất gây rã, chất sủi bọt, chất mà có thể tạo thành một phần của thuốc, bao gồm thuốc dạng liều rắn.

30. Phương pháp theo điểm 29, trong đó chất hỗ trợ được bổ sung trong quá trình nghiền khô tại thời điểm được chọn từ nhóm bao gồm: với 100% tổng thời gian nghiền còn lại, với 1 đến 5% tổng thời gian nghiền còn lại, với 1 đến 10% tổng thời gian nghiền còn lại, với 1 đến 20% tổng thời gian nghiền còn lại, với 1 đến 30% tổng thời gian nghiền còn lại, với 2 đến 5% tổng thời gian nghiền còn lại, với 2 đến 10% tổng thời gian nghiền còn lại và với 5 đến 20% tổng thời gian nghiền còn lại.

31. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 29 đến 30, trong đó chất hỗ trợ được chọn từ nhóm bao gồm: PVP liên kết ngang (crospovidon), carmelloza liên kết ngang (croscarmelloza), natri glycolat tinh bột, povidon (PVP), povidon K12, povidon K17, povidon K25, povidon K29/32 và povidon K30.

32. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó profin hòa tan của mẫu cần đo hoặc chế phẩm nguyên mẫu của chúng được cải thiện với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: trong đó đạt tới X trong 10 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 10 đến 20 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 10 đến 30 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 10 đến 40 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 10 đến 50 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 20 đến 30 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 20 đến 40 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 20 đến 50 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 30 đến 40 phút, trong đó đạt tới X trong vòng 30 đến 50 phút và trong đó đạt tới X trong vòng 40 đến 50 phút, trong đó X được định nghĩa là nồng độ bằng với nồng độ hòa tan thu được bằng mẫu đối chứng hoặc chế phẩm nguyên mẫu của chúng của hợp chất hoặc nguyên liệu có hoạt tính sinh học sau 60 phút.

33. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó profin hòa tan của mẫu cần đo hoặc chế phẩm nguyên mẫu của chúng được cải thiện với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: trong đó đạt tới Y trong 5 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 10 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 10 đến 15 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 10 đến 20 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 10 đến 25 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 15 đến 20 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 15 đến 25 phút, trong đó đạt tới Y trong vòng 20 đến 25 phút, trong đó Y được định nghĩa là nồng độ bằng với nồng độ hòa tan thu được bằng mẫu đối chứng hoặc chế phẩm nguyên mẫu của chúng của hợp chất hoặc nguyên liệu có hoạt tính sinh học sau 30 phút.

34. Hợp phần có profin hòa tan cải thiện chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học được tạo ra bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33.

35. Hợp phần có profin hòa tan cải thiện được tạo ra bằng phương pháp cải thiện profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học, trong đó phương pháp này bao gồm bước:

nghiên khô nguyên liệu có hoạt tính sinh học rắn, chất trợ nghiền và chất nền nghiền có thể nghiền được trong máy nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu có hoạt tính sinh học phân tán trong chất nền nghiền đã nghiền ít nhất một phần,

trong đó kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được làm giảm nhỏ hơn 70% và sự hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được cải thiện sao cho đạt được nồng độ hòa tan X trong 10 đến 30 phút, và X là nồng độ bằng với nồng độ hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trước khi nghiền khô sau 60 phút, và trong đó các hạt có kích cỡ hạt trung bình bằng hoặc lớn hơn 1  $\mu\text{m}$ , được xác định trên cơ sở trung bình số lượng hạt.

36. Hợp phần theo điểm 35, trong đó kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được làm giảm với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 30%, nhỏ hơn 40%, nhỏ hơn 50%, nhỏ hơn 60%, nhỏ hơn 70%, nhỏ hơn 80%, nhỏ hơn 90%, nhỏ hơn 95% và nhỏ hơn 99%.

37. Hợp phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 35 đến 36, trong đó kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng giá trị được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 100

$\mu\text{m}$ , từ 1 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 7,5  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 5  $\mu\text{m}$  và từ 1 đến 2  $\mu\text{m}$ .

38. Hợp phần có profin hòa tan cải thiện được tạo ra bằng phương pháp cải thiện profin hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học, trong đó phương pháp này bao gồm bước:

nghiên khô nguyên liệu có hoạt tính sinh học rắn, chất trợ nghiền và chất nền nghiền có thể nghiền được trong máy nghiền, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các hạt nguyên liệu có hoạt tính sinh học phân tán trong chất nền nghiền đã nghiền ít nhất một phần,

trong đó kích cỡ hạt trung bình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được làm giảm nhỏ hơn 70% và sự hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được cải thiện sao cho đạt được nồng độ hòa tan X trong 10 đến 30 phút, và X là nồng độ bằng với nồng độ hòa tan của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trước khi nghiền khô sau 60 phút, và trong đó các hạt có kích cỡ hạt trung vị được chọn từ nhóm bao gồm: bằng hoặc lớn hơn 1  $\mu\text{m}$  và bằng hoặc lớn hơn 2  $\mu\text{m}$ , trong đó kích cỡ hạt trung vị được xác định trên cơ sở thể tích hạt.

39. Hợp phần theo điểm 38, trong đó tỷ lệ phần trăm các hạt lớn hơn 1  $\mu\text{m}$  trên cơ sở thể tích hạt là tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100%.

40. Hợp phần theo điểm 38, trong đó tỷ lệ phần trăm các hạt lớn hơn 2  $\mu\text{m}$  trên cơ sở thể tích hạt là tỷ lệ phần trăm được chọn từ nhóm bao gồm: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% và 100%.

41. Hợp phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 40, trong đó kích cỡ hạt trung vị được làm giảm với một hệ số được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 30%, nhỏ hơn 40%, nhỏ hơn 50%, nhỏ hơn 60%, nhỏ hơn 70%, nhỏ hơn 80%, nhỏ hơn 90%, nhỏ hơn 95% và nhỏ hơn 99%.

42. Hợp phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 40, trong đó kích cỡ hạt trung vị nằm trong khoảng giá trị được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 150  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 7,5  $\mu\text{m}$ , từ 1 đến 5  $\mu\text{m}$  từ 1 đến 2  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 1000  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 500  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 300  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 200  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến



150  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 100  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 50  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 20  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 10  $\mu\text{m}$ , từ 2 đến 7,5  $\mu\text{m}$  và từ 2 đến 5  $\mu\text{m}$ .

43. Hợp phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 35 đến 42, trong đó profin độ kết tinh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: ít nhất 50% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 60% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 70% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 75% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 85% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 90% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể, ít nhất 95% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể và ít nhất 98% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là tinh thể.

44. Hợp phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 35 đến 43, trong đó profin độ kết tinh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học về cơ bản bằng với profin độ kết tinh của nguyên liệu có hoạt tính sinh học trước khi nguyên liệu này được xử lý bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 30.

45. Hợp phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 35 đến 44, trong đó hàm lượng vô định hình của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: nhỏ hơn 50% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 40% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 30% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 25% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 15% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 10% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình, nhỏ hơn 5% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình và nhỏ hơn 2% nguyên liệu có hoạt tính sinh học là vô định hình.

46. Hợp phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 35 đến 45, trong đó nguyên liệu có hoạt tính sinh học không tăng đáng kể về hàm lượng vô định hình sau khi xử lý nguyên liệu này bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33.

47. Hợp phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 35 đến 46, trong đó nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc diệt nấm, thuốc diệt loài gây hại, thuốc diệt cỏ, thuốc xử lý hạt giống, dược mỹ phẩm, mỹ phẩm, thuốc bổ trợ, sản phẩm tự nhiên, vitamin, chất dinh dưỡng, chế phẩm dược hỗ trợ dinh dưỡng, dược chất, chế phẩm sinh học, axit amin, protein, peptit, nucleotit, axit nucleic, chất phụ gia,

thực phẩm và thành phần thực phẩm và dạng tương tự, dạng tương đồng và dẫn xuất bậc một của chúng.

48. Hợp phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 35 đến 47, trong đó nguyên liệu có hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm: indometaxin, diclofenac, naproxen, meloxicam, metaxalon, xyclosporin A, progesteron, xelecoxib, xilostazol, xiprofloxacxin, axit 2,4-diclophenoxyaxetic, anthraquinon, creatin monohydrat, glyphosat, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, lưu huỳnh, tribenuran và estradiol hoặc muối hoặc dẫn xuất bất kỳ của chúng.

49. Hợp phần theo điểm 35, trong đó hợp phần này được sản xuất bằng phương pháp theo điểm 27.

50. Hợp phần theo điểm 49, trong đó hợp phần này chứa lactoza và natri lauryl sulphat.

51. Hợp phần theo điểm 49, trong đó hợp phần này chứa manitol và natri lauryl sulphat.

52. Hợp phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 35 đến 51, trong đó máy nghiền chứa các vật thể nghiền, trong đó các vật thể nghiền này là bi thép có đường kính được chọn từ nhóm bao gồm: từ 1 đến 20 mm, từ 2 đến 15 mm và từ 3 đến 10 mm.

53. Dược phẩm chứa nguyên liệu có hoạt tính sinh học được tạo ra bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33 cùng với chất mang dược dụng.

54. Phương pháp sản xuất dược phẩm theo điểm 53, bao gồm bước trộn một lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được tạo ra bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33 với chất mang dược dụng để tạo ra thuốc dạng liều dược dụng.

55. Phương pháp sản xuất sản phẩm thú y, bao gồm bước trộn một lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được tạo ra bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32 với tá dược khả dụng để tạo ra thuốc dạng liều khả dụng để sử dụng trong thú y.

56. Phương pháp sản xuất sản phẩm nông nghiệp bao gồm bước trộn một lượng có tác dụng điều trị của nguyên liệu có hoạt tính sinh học được tạo ra bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32 với tá dược khả dụng.

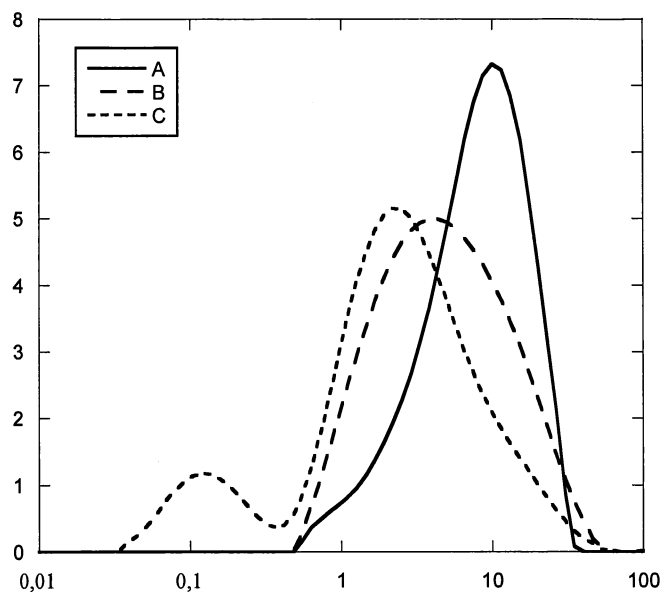


FIG. 1

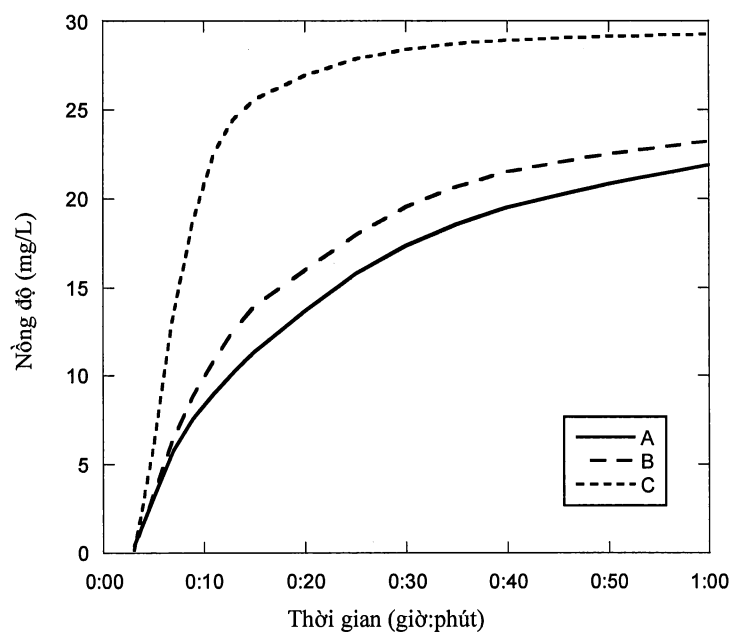


FIG. 2

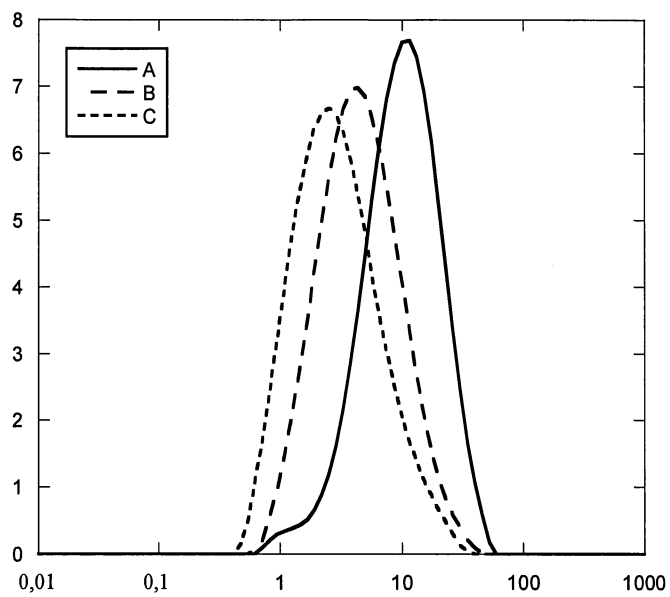


FIG. 3

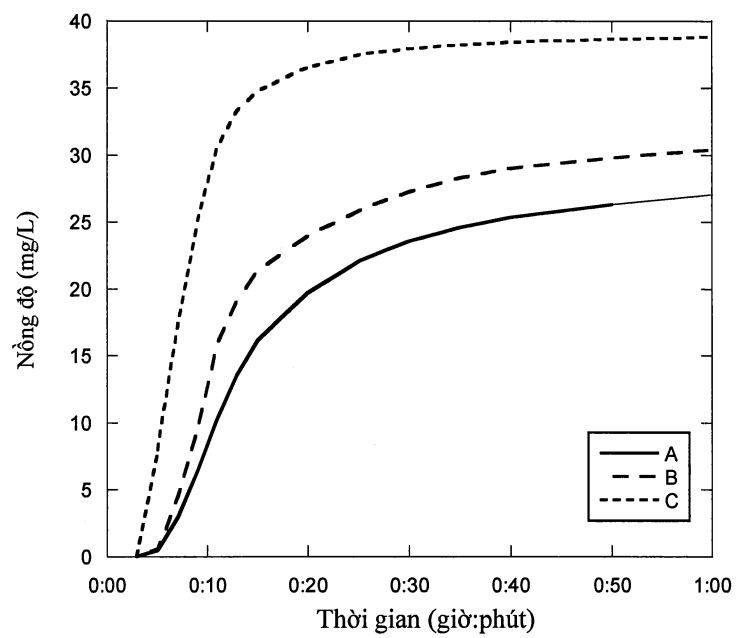


FIG. 4

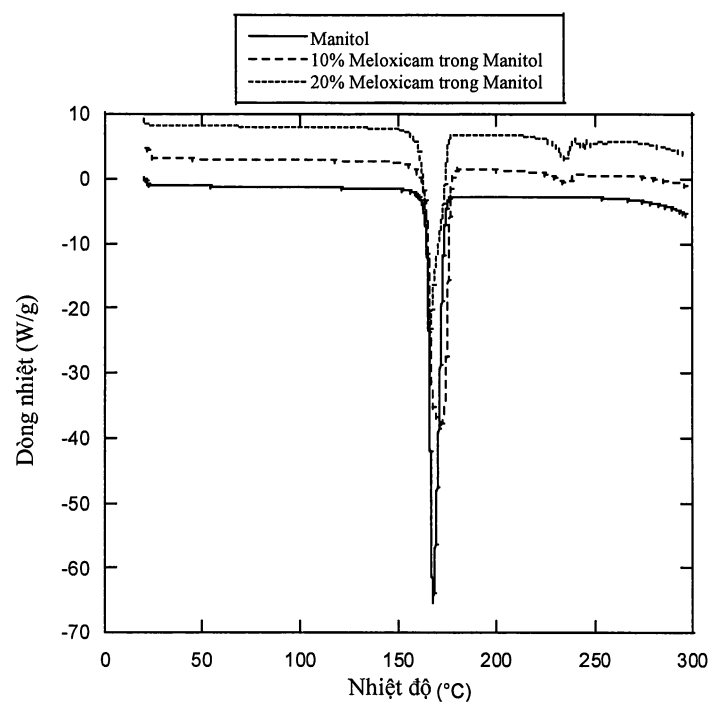


FIG. 5

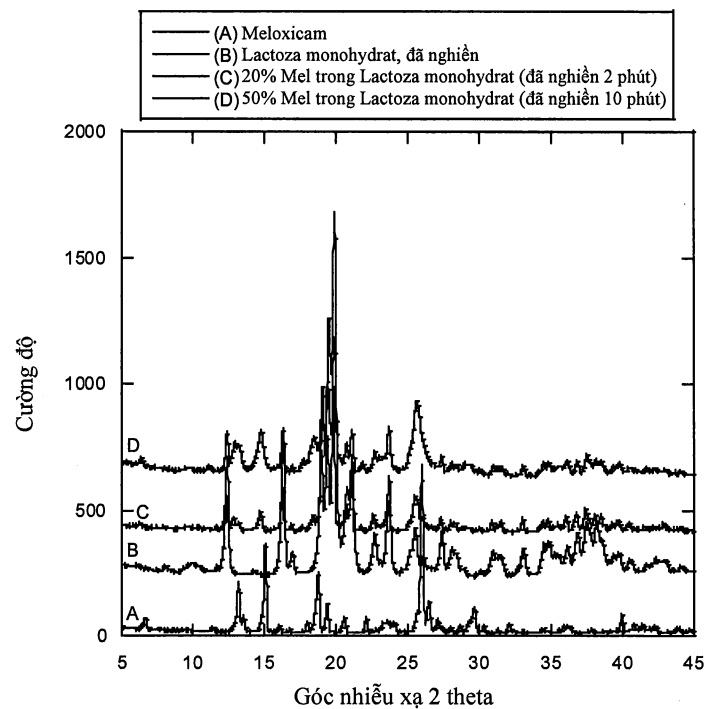


FIG. 6

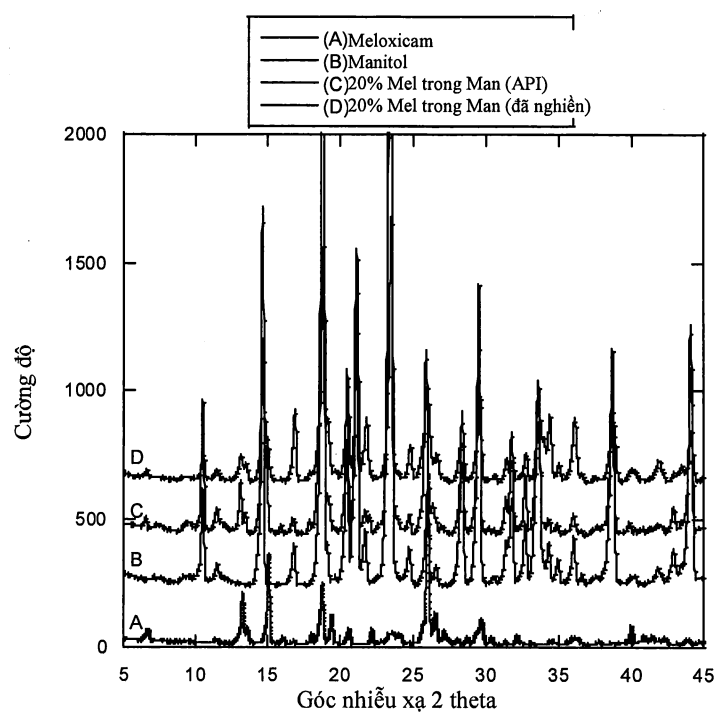


FIG. 7

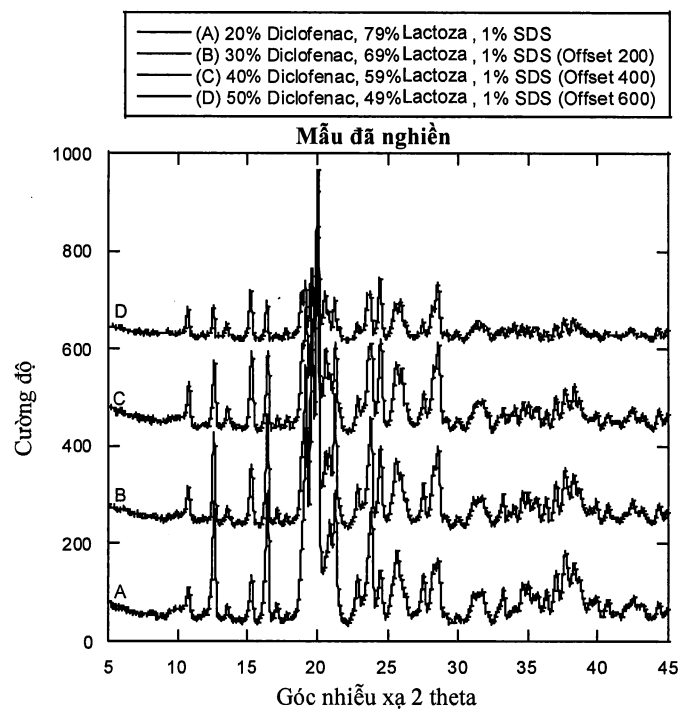


FIG. 8

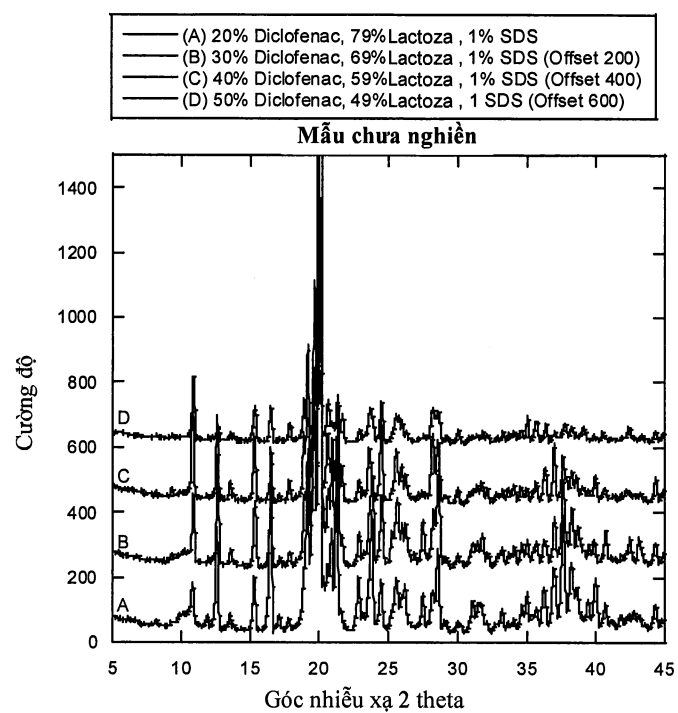


FIG. 9

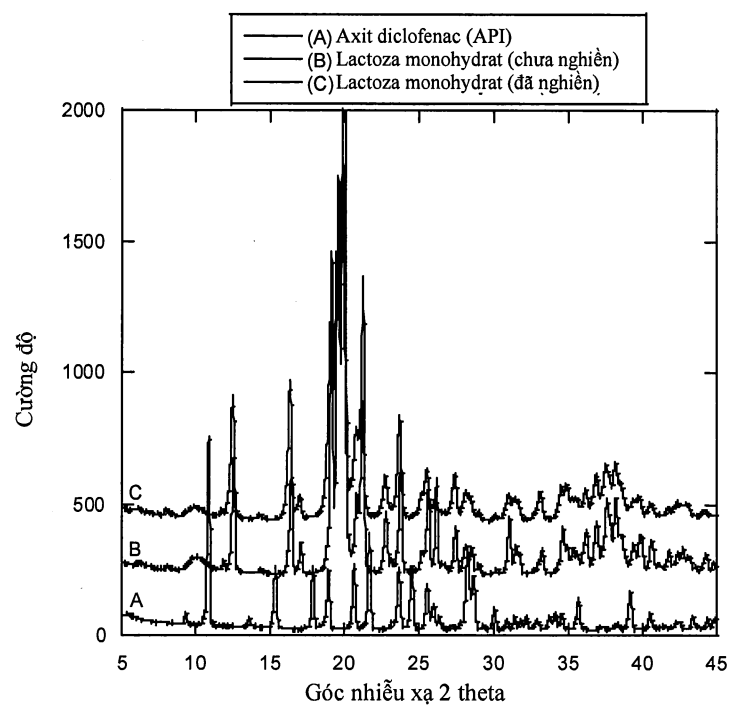


FIG. 10

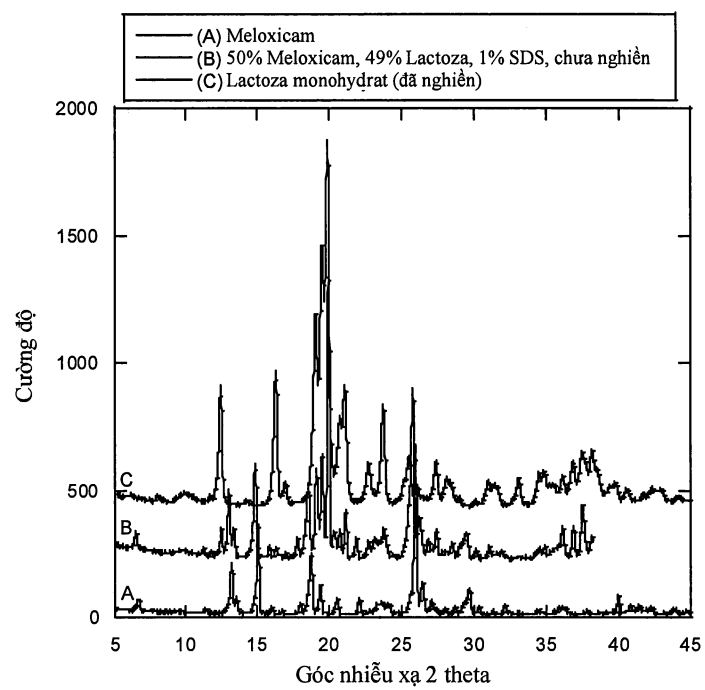


FIG. 11