



(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) 
1-0023069

(51)⁷ **A61K 9/00, 31/195, 31/33, 38/04,**
47/00, 47/42, 9/14

(13) **B**

(21)	1-2008-00522	(22)	21.07.2006		
(86)	PCT/CH2006/000384	21.07.2006	(87)	WO2007/014476	08.02.2007
(30)	1281/05	02.08.2005	CH		
	1910/05	01.12.2005	CH		
(45)	25.02.2020	383	(43)	27.10.2008	247
(73)	DROSSAPHARM AG (CH) Steinengraben 22, CH-4002 Basel, Switzerland				
(72)	IMBODEN, Roger (CH), ROTHENBUHLER, Erich (CH), LUTZ, Juerg (CH)				
(74)	Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyến (INVENCO.,LTD)				

(54) **DƯỢC PHẨM CHỨA INDOMETAXIN VÀ/HOẶC AXEMETAXIN**

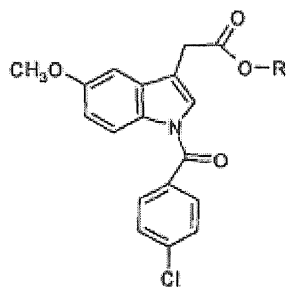
(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hoạt chất indometaxin và axemetaxin và tùy ý các phụ gia khác, dược phẩm này chứa hoạt chất, hoặc hỗn hợp các hoạt chất ở dạng dược micro hóa, tốt hơn là được trộn với ít nhất một dẫn xuất của flovonoit hoặc peptit hoặc với hỗn hợp của các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một thành phần hoạt chất là indometaxin và axemetaxin ở dạng được micro hóa. Sáng chế còn đề cập đến quy trình bào chế các dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất indometaxin và axemetaxin và quy trình điều chế chúng là đã biết. Các hợp chất này có hoạt tính chống viêm, giảm đau và chống sốt. Indometaxin có danh pháp hóa học là axit 1-(p-clorobenzoyl)-5-metoxi-2-metyl-3-indolylaxetic. Axemetaxin có danh pháp hóa học là axit 1-(p-clorobenzoyl)-5-metoxi-2-metyl-3-indolylaxetoxaxetic.



R = H: indometaxin

R = -CH₂COOH: axemetaxin

Các hoạt chất nêu trên, đặc biệt là axemetaxin, là các chất kỵ nước, ít hút ẩm và cũng ít tan trong các dung môi thích hợp cho mục đích làm dược phẩm. Ngoài ra, cả hai hoạt chất nêu trên, đặc biệt là axemetaxin, đều có vị đắng khiến chúng không thích hợp cho việc dùng bằng cách uống, ví dụ ở dạng chế phẩm sủi. Điều không mong muốn là vị đắng, ví dụ ở dạng chế phẩm sủi hoặc huyền phù, không thể che được bằng các hương liệu thường được sử dụng trong ngành dược phẩm. Tuy nhiên, khi các hoạt chất nêu trên được sử dụng, ví dụ để điều trị các tình trạng mạn tính và đặc biệt là đau cấp tính, thì ưu điểm lớn nhất là đặc tính giải phóng hoạt chất nhanh nhất có thể hoặc hoạt chất nhanh chóng đạt được mức cao trong máu, và thỉnh thoảng cũng dùng nó bằng cách uống, ví dụ ở dạng chế phẩm sủi.

US 4,687,762 mô tả chế phẩm chứa các phức chất tan trong nước của các hợp

chất có hoạt tính dược lý không tan trong nước như ví dụ axemetaxin, trong đó hợp chất có hoạt tính dược lý được hòa tan trong dung môi hữu cơ và được cho tiếp xúc với phospholipit. Quy trình này có nhược điểm là phải sử dụng dung môi hữu cơ, vì vậy dạng tinh thể ban đầu bị hòa tan tạo ra dạng chế phẩm liposom ở dạng các túi bán rắn. US 5,932,245 mô tả hỗn dịch dạng keo được điều chế bằng gelatin chọn lọc, cùng với axemetaxin và indometaxin ở dạng khí sol có các hạt có kích thước nano (nanosol).

Đã phát hiện ra rằng các dạng hoạt chất indometaxin và axemetaxin được micro hóa, đặc biệt là axemetaxin, chỉ bộc lộ một số nhược điểm nêu trên chứ không phải là tất cả các nhược điểm này. Đáng ngạc nhiên là các hoạt chất này có thể được dùng bằng cách uống ở dạng gelatinic tan nhanh hoặc giải phóng nhanh, đặc biệt là các chế phẩm sủi hoặc huyền phù, hoặc ở dạng các viên rắn tan nhanh, như các viên nén hoặc các viên nang, mà mức nồng độ hoạt chất trong máu tăng nhanh và đủ cao cho mục đích điều trị, điều này là ưu điểm, đặc biệt là trong điều trị các tình trạng mạn tính, đặc biệt là đau cấp tính. Điều này được nhân lên cùng với ưu điểm khác nữa đó là, trong trường hợp các chế phẩm sủi, việc giải phóng cacbon dioxid trong dạ dày kích thích thành tế bào và kích thích sự chuyển động nhu động, dẫn đến việc chế phẩm sủi dạng dung dịch hoặc huyền phù được đẩy nhanh vào tá tràng.

Đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng vị đắng của indometaxin và axemetaxin được micro hóa được che đi một cách hiệu quả bằng cách bổ sung các dẫn xuất của flavonoid, ví dụ neohesperidin dihydrochalcon, và/hoặc các polypeptit, ví dụ thaumatin, thậm chí ở các lượng nhỏ. Cũng ngạc nhiên phát hiện ra rằng, mặc dù diện tích bề mặt của hoạt chất được micro hóa rất lớn và vị của nó sẽ tăng nhưng việc che vị hiệu quả vẫn thu được với nồng độ dẫn xuất của flavonoid và polypeptit tương đối nhỏ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa ít nhất một hoạt chất indometaxin và axemetaxin và tùy ý các phụ gia khác, khác biệt ở chỗ, được phẩm này chứa hoạt chất hoặc hỗn hợp các hoạt chất này, nghĩa là indometaxin và/hoặc axemetaxin, ở dạng được micro hóa.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm được xác định ở trên, khác biệt ở chỗ, nó chứa (các) hoạt chất trong hỗn hợp với ít nhất một dẫn xuất của flavonoid hoặc polypeptit hoặc hỗn hợp của các hợp chất này.

Sáng chế còn đề xuất quy trình bào chế được phẩm theo sáng chế, khác biệt ở chỗ, trước khi tạo ra dạng bào chế, (các) hoạt chất được micro hóa, tốt hơn là sử dụng các phương tiện cơ học, nghĩa là được micro hóa nhờ cơ học, sau đó dạng bào chế được tạo ra sử dụng (các) hoạt chất đã micro hóa.

Sáng chế cũng mô tả dược phẩm theo sáng chế dùng để điều trị các tình trạng đau, viêm và sốt, đặc biệt là viêm đa khớp mạn tính, các bệnh thoái hóa khớp, cụ thể là các khớp lớn và cột sống, bệnh Bechterew, bệnh Gút, các tình trạng viêm của khớp, cơ và dây chằng, viêm gân-bao gân, viêm túi, đau lưng và viêm động mạch bề mặt (viêm tĩnh mạch huyết khối).

Sáng chế còn đề xuất các hoạt chất indometaxin và axemetaxin dưới dạng bột, tùy ý trong hỗn hợp với các phụ gia khác, khác biệt ở chỗ các hoạt chất ở dạng được micro hóa.

Sáng chế còn đề xuất các hoạt chất indometaxin và axemetaxin dưới dạng bột, tùy ý trong hỗn hợp với các phụ gia khác, khác biệt ở chỗ các hoạt chất ở dạng được micro hóa trong hỗn hợp với ít nhất một dẫn xuất của flavonoid hoặc polypeptit hoặc hỗn hợp của các hợp chất này.

Sáng chế mô tả hoạt chất indometaxin và axemetaxin ở dạng được micro hóa dưới dạng bột, tùy ý trong hỗn hợp với dẫn xuất của flavonoid hoặc polypeptit hoặc hỗn hợp của các hợp chất này, và tùy ý trong hỗn hợp với các phụ gia khác, để tạo ra các dạng bào chế giải phóng bình thường và giải phóng nhanh theo sáng chế, hoặc dược phẩm, đặc biệt là để điều trị các tình trạng đau, viêm và sốt, đặc biệt là viêm đa khớp mạn tính, các bệnh thoái hóa khớp, cụ thể là các khớp lớn và cột sống, bệnh Bechterew, bệnh Gút, các tình trạng viêm của khớp, cơ và dây chằng, viêm gân-bao gân, viêm túi, đau lưng và viêm động mạch bề mặt (viêm tĩnh mạch huyết khối).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các dược phẩm gồm cụ thể là (i) các viên nén như các viên nén dùng để uống,

các viên nén dùng để nhai, các viên nén dùng qua miệng (các viên nén ngậm, các viên nén dùng dưới lưỡi, các viên nén dùng trong khoang miệng), các viên nén dùng ngoài đường tiêu hóa, các viên nén hòa tan và các viên sủi; (ii) các viên nang như các viên nang gelatin cứng và các viên nang gelatin mềm; (iii) các dạng liều lỏng như các dung dịch, nhũ tương và huyền phù; (iv) các sản phẩm dùng qua trực tràng, tốt hơn là các viên đạn như các viên đạn bên trong có dạng huyền phù và các viên đạn hòa tan, hoặc các viên nang dùng qua trực tràng; và (v) các dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, tốt hơn là dùng trong cơ hoặc dưới da.

Cho các mục đích của sáng chế, cụm từ “dược micro hóa” chỉ các hạt rất mịn có kích thước trong khoảng micromet, μm , các hạt dược micro hóa này tốt hơn là được tạo ra theo sáng chế bằng các phương tiện cơ học và cấu trúc tinh thể của chúng không thay đổi.

Tốt hơn là, thuật ngữ “hoạt chất ở dạng dược micro hóa” thể hiện rằng ít nhất 90% khối hạt, tốt hơn là ít nhất 95% khối hạt và đặc biệt ưu tiên nếu ít nhất 98% khối hạt hoạt chất có cỡ hạt 25 μm (micron) ($<25 \mu\text{m}$) và tốt hơn là nhỏ hơn 21 μm (micron) ($<21 \mu\text{m}$). Cho các mục đích này, “hoạt chất ở dạng dược micro hóa” tốt hơn là ở dạng vi tinh thể với hệ phân tán cao mà cũng có thể được tạo ra.

Tốt hơn, nếu ít nhất 50% khối hạt và đặc biệt ưu tiên nếu ít nhất 60% khối hạt hoạt chất có cỡ hạt dưới 10 μm (micron) ($<10 \mu\text{m}$) và tốt hơn là nhỏ hơn 8 μm (micron) ($<8 \mu\text{m}$).

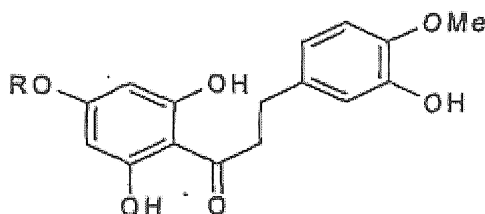
Tốt hơn nếu ít nhất 30% khối hạt hoạt chất và đặc biệt ưu tiên, ít nhất 50% khối hạt hoạt chất có cỡ hạt dưới 5 μm (micron) ($<5 \mu\text{m}$). Giới hạn dưới về kích thước là khoảng 1 μm (micron) cho tất cả các giá trị nêu trên. Hoạt chất dược micro hóa được sử dụng trực tiếp dưới dạng bột dược micro hóa hoặc ở dạng đã qua xử lý, ví dụ dưới dạng viên thuốc hoặc dạng hạt, hoặc được xử lý tiếp.

Các phương pháp micro hóa hoạt chất là đã biết. Các ví dụ về các phương pháp này là nghiền khô trong máy nghiền bi hoặc máy nghiền dùng tia phun, và nghiền ướt trong máy nghiền bi có trộn (nghiền hạt, nghiền cát) hoặc nghiền keo, như các phương pháp được mô tả trong tài liệu liên quan. Các thiết bị có thể được sử dụng để micro

hóa có thể mua được ở trên thị trường, ví dụ thiết bị Chrispro[®] Jet-Mill MC 300KX-TD từ Micro-Macinazione SA. Nghiền dùng tia phun là được ưu tiên.

Các ví dụ về dẫn xuất của flavonoid là các chất thuộc nhóm gồm các chalcon và dihydrochalcon hoặc các glycosit của chúng, và các hỗn hợp và các phức được điều chế từ chúng, đặc biệt là các chalcon và các dihydrochalcon và các glycosit thu được từ chúng, nghĩa là các chalcon glycosit và các dihydrochalcon glycosit. Các hợp chất này là đã biết. Các đại diện điển hình, ví dụ là naringin chalcon (R = glycosit, không no ở vị trí 3,4) hoặc hesperetin dihydrochalcon glucosit (R = glucosit) và, cụ thể, neohesperidin dihydrochalcon (R = glycosit).

Các dihydrochalcon có công thức dưới đây:



các dihydrochalcon

trong đó, R là gốc đã biết, tốt hơn là hydro hoặc (C₁₋₆)-alkyl. Tốt hơn, nếu R là gốc tương ứng với các hợp chất dihydrochalcon được liệt kê dưới đây.

Tỷ lệ trọng lượng của hoạt chất so với hợp chất flavonoid tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10:1 đến 50:1, đặc biệt ưu tiên là nằm trong khoảng từ 2:1 đến 50:1 và đặc biệt là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 15:1. Trong trường hợp neohesperidin dihydrochalcon, cụ thể là vào khoảng 6:1. (Các) hoạt chất được trộn với hợp chất flavonoid hoặc hỗn hợp của các hợp chất này, hoạt chất tùy ý được bao vi nang theo cách đã biết.

Các ví dụ về các oligopeptit và các polypeptit và các dẫn xuất của chúng mà tùy ý có mặt trong hỗn hợp là các dipeptit cụ thể, như các dipeptit thu được từ axit L-aspartic và các dipeptit este thu được từ axit L-aspartic, và các dipeptit và các dipeptit este thu được từ axit L-aminomalonic, đặc biệt là L-aspartyl-D-alanin, L-aspartyl-L-phenylalanin metyl este và L-aspartyl-L-metionin metyl este, và các dipeptit và các dipeptit este thu được từ lysin, đặc biệt là N-phenylaxetylglyxyllysin và N-

axetylphenylalanyllysin, và các polypeptit và các hỗn hợp polypeptit thu được từ các cây nhiệt đới và có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 5 đến 100 kDa và có khả năng tạo độ ngọt cao, như brazzein (monome: khoảng 54 axit amin), curculin (monome: khoảng 114 axit amin), mabinlin (dime: khoảng 33 + khoảng 72 axit amin), miraculin (tetrame: khoảng 191 axit amin), monellin (dime: khoảng 45 + khoảng 50 axit amin), pentadin và thaumatin (khoảng 207 axit amin).

Tỷ lệ trọng lượng của hoạt chất so với các oligopeptit và/hoặc các polypeptit nằm trong khoảng từ 10:1 đến 100:1, tốt hơn là từ 2:1 đến 100:1 và đặc biệt là từ 1:1 đến 20:1. Trong trường hợp thaumatin, cụ thể vào khoảng 6:1. (Các) hoạt chất được trộn với peptit hoặc hỗn hợp của các hợp chất này, hoạt chất tùy ý được bao vi nang theo cách đã biết.

Nếu được phẩm chứa hỗn hợp flavonoid và polypeptit thì tỷ lệ trộn flavonoid:polypeptit tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3:1 đến 1:3, đặc biệt ưu tiên là nằm trong khoảng từ 2:1 đến 1:2 và đặc biệt ưu tiên hơn nữa là khoảng 1:1. Do đó, các tỷ lệ trộn flavonoid:polypeptit 1:3, 1:2, 1:1, 2:1 hoặc 3:1 có mặt sẽ không gây ra vấn đề gì, tổng lượng flavonoid + polypeptit tương ứng với lượng thể hiện ở trên chỉ cho một trong hai thành phần này.

Các viên nén, như các viên nén dùng để uống, các viên nén dùng để nhai, các viên nén dùng qua đường miệng (các viên nén ngậm, các viên nén dùng dưới lưỡi, các viên nén dùng trong khoang miệng), các viên nén dùng ngoài đường tiêu hóa, các viên nén hòa tan và các viên sủi, được bào chế bằng các kỹ thuật đã biết, như tạo viên nén trực tiếp hoặc tạo viên nén sau khi bào chế các hạt hoặc viên lắng từ trước. Các phụ gia thông thường mà trợ trong được phẩm có thể được sử dụng trong quy trình này.

Dưới đây là các ví dụ về các phụ gia có thể sử dụng cho dạng thuốc cốm (dạng hạt), dạng viên thuốc và dạng viên nén: các chất độn, như các loại tinh bột đã biết, lactoza, xenluloza, manitol và sorbitol; các chất liên kết, như các loại tinh bột đã biết, xenluloza và các polyetylen glycol; các chất gây rã, như các loại tinh bột đã biết mà có thể được sử dụng cho mục đích này, xenluloza, các alginat, các polyvinylpyrrolidon và natri hydro carbonat; các chất làm trơn, như các stearat như magiê stearat; các chất điều chỉnh độ chảy, như silic dioxit; và các chất tạo màng đã biết.

Các loại tinh bột có thể được sử dụng là một trong số tinh bột đã biết, tinh bột gạo, bột mỳ và các loại tinh bột khoai tây là được ưu tiên. Tương tự, các loại tinh bột cải biến đã biết có thể được sử dụng, như các loại tinh bột được cải biến bằng metyl, hydroxymetyl và/hoặc hydroxypropyl. Tốt hơn, nếu chúng được sử dụng với tỷ lệ khoảng 5-20% tính trên tổng trọng lượng dạng bào chế.

Các xenluloza có thể được sử dụng là xenluloza vụn và chưa được cải biến, xenluloza vi tinh thể hoặc xenluloza cải biến, như xenluloza cải biến bằng metyl, etyl, propyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl và/hoặc hydroxypropyl, ví dụ HPMC. Tốt hơn, nếu chúng có thể được sử dụng nằm trong khoảng từ 20 đến 90% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng dạng bào chế, hoặc nếu không được sử dụng làm nguyên liệu phủ.

Tốt hơn, nếu silic dioxid được sử dụng ở dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5%, dựa trên trọng lượng của tất cả các phụ gia. Lactosa có thể được sử dụng ở dạng chưa được xử lý hoặc, ví dụ, dạng sấy phun với lượng nằm trong khoảng từ 65 đến 85%, tính trên tổng trọng lượng của các phụ gia. Các polyetylen glycol và các dẫn xuất của chúng được sử dụng làm các chất làm trơn hoặc các chất liên kết với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 – 5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của các phụ gia. Các polyvinylpyrrolidon với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 – 5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của các phụ gia, có thể được sử dụng làm các chất liên kết, các chất gây rã hoặc các chất phủ. Canxi hydro phosphat và manitol được sử dụng làm các chất pha loãng với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 90% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của các phụ gia. Các stearat, tốt hơn là magiê stearat, được sử dụng làm các chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của các phụ gia. Việc bào chế các chế phẩm sủi, ví dụ các viên sủi, là đã biết. Chúng có thể bao gồm các phụ gia đã nêu trên để tạo ra các viên nén, nhưng chứa thêm hợp chất tạo bọt sủi. Một mặt, chất tạo bọt sủi này thường gồm hỗn hợp carbonat hoặc hydro carbonat, tốt hơn là natri hydro carbonat, và mặt khác chúng cũng chứa axit vô cơ thích hợp, tốt hơn là axit xitric hoặc axit ascorbic. Các phụ gia này là đã biết dưới dạng các chất tạo bọt sủi và được mô tả trong rất nhiều chế phẩm.

Thành phần của chất tạo bọt sủi là yếu tố không quan trọng đối với sáng chế. Chất tạo bọt sủi gồm natri hydro carbonat và axit xitric và/hoặc axit ascorbic là được

ưu tiên.

Cho mục đích này, sáng chế còn đề xuất chế phẩm sủi, tốt hơn là viên sủi, chứa ít nhất một thành hoạt chất indometaxin và axemetaxin, tốt hơn là axemetaxin, và các phụ gia khác đã biết đối với chế phẩm sủi, khác biệt ở chỗ được phẩm này chứa (các) hoạt chất, nghĩa là indometaxin và/hoặc axemetaxin, ở dạng được micro hóa và tốt hơn là trong hỗn hợp với ít nhất một dẫn xuất của flavonoid hoặc polypeptit hoặc hỗn hợp của các hợp chất này.

Chế phẩm sủi nêu trên cũng được bao gồm bằng các định nghĩa nêu trên về sự phân bố theo cỡ hạt của (các) hoạt chất được micro hóa và việc bào chế chúng, và về dẫn xuất flavonoid hoặc polypeptit, và các phụ gia khác, các thành phần này có thể là để cho các hoạt chất trong chế phẩm sủi, tốt hơn là trong viên sủi là ở dạng vụn hoặc dạng giải phóng biến đổi, ví dụ dưới dạng các viên thuốc nhỏ hoặc dưới dạng các viên thuốc nhỏ được phủ lớp màng ngoài (bao phim).

Chế phẩm sủi được ưu tiên, tốt hơn là viên sủi, là chế phẩm chứa (a) hoạt chất dạng hạt chứa hoạt chất được micro hóa, tiếp theo là (b) trong hỗn hợp với ít nhất một dẫn xuất của flavonoid hoặc polypeptit hoặc hỗn hợp của các hợp chất này, (c) chất tạo bọt sủi gồm ít nhất một hợp chất carbonat hoặc hợp chất bicarbonat vô cơ được silic hóa, như natri hydro carbonat chứa silic và/hoặc canxi carbonat chứa silic, và axit hữu cơ, tốt hơn là axit xitric, và tùy ý (d) các phụ gia khác.

Các phụ gia được chọn, ví dụ từ nhóm gồm các chất làm ngọt, các sản phẩm tổng hợp thay thế đường và các muối của chúng, các rượu đa chức, hương liệu tự nhiên và tổng hợp, các chất tải, các chất hoạt động bề mặt, các chất tạo màu, các chất độn và các chất liên kết.

Các ví dụ về các phụ gia là các chất làm ngọt, như các polysacarit, ví dụ sucroza, fructoza, glucoza, dextroza, isomaltoza, inulin, lactitol và trehaloza; các sản phẩm tổng hợp thay thế đường và các muối của chúng, như xylitol, xyclamat, axesulfam, sucraloza, sacarin, alitam và aspartam; các rượu đa chức, ví dụ glyxerol, manitol và vanilin; và hương chanh, hương dâu và hương liệu tự nhiên và tổng hợp đã biết. Hoạt chất dạng hạt có thể chứa chất tải nạp, ví dụ natri sulfat và/hoặc bari sulfat;

chất hoạt động bề mặt, ví dụ dẫn xuất dầu hải ly polyoxyetylen như macrogol glyxerol hydroxystearat, polyoxyetylene stearat như polyoxyl (8) stearat, este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan như polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat, hoặc các poloxame; và chất tạo màu.

Chất tạo bột sủi có thể chứa thêm các chất độn với khối lượng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 15% trọng lượng đến 30% trọng lượng và cụ thể là 26,2% (tính trên tổng trọng lượng của dược phẩm sủi). Các ví dụ về các chất độn này là lactoza và/hoặc sorbitol, ở dạng chưa xử lý hoặc ở dạng đã xử lý trước, ví dụ dạng hạt. Chất tạo bột sủi có thể chứa thêm chất liên kết với lượng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2% trọng lượng đến 0,6% trọng lượng và cụ thể là 0,43% (tính trên tổng trọng lượng của dược phẩm sủi), chất liên kết được ưu tiên là polyvinylpyrrolidon (PVP), tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,6% trọng lượng đến 1% trọng lượng, dựa trên chất tạo bột sủi, và chất tạo màu.

Hợp chất carbonat, tốt hơn là natri hydro carbonat được silic hóa, tốt hơn là được bào chế riêng bằng cách bổ sung nhũ tương chứa silic có tác dụng chống tạo bọt vào natri hydro carbonat (thường vào khoảng 0,32% trọng lượng, dựa trên trọng lượng natri hydro carbonat), tỷ lệ mol của natri hydro carbonat so với axit tốt hơn là nằm trong khoảng 1:1.

Việc che vị đắng lâu dài, hiệu quả cho hoạt chất có thể thu được bằng cách sử dụng các chất che vị nêu trên và thuộc nhóm hợp chất gồm các flavonoid và các dẫn xuất của chúng và/hoặc các polypeptit và các dẫn xuất của chúng, như được mô tả ở trên.

Việc che vị tối ưu đạt được bằng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất làm ngọt. Do đó, có thể, ví dụ, sử dụng hỗn hợp của hai chất làm ngọt, như dẫn xuất của flavonoid, ví dụ neohesperidin, và polypeptit, ví dụ L-aspartyl-D-alanin. Vị ngọt tự nhiên, tác dụng ngắn, tùy ý gia tăng có thể đạt được ví dụ bằng natri sacarinat, manitol, maltitol và/hoặc sorbitol, tốt hơn là natri sacarinat. Vị ngọt tăng dần, kéo dài có thể đạt được bằng aspartam, xylitol và/hoặc alitam, tốt hơn là aspartam.

Các dạng cụ thể dùng bằng cách uống và cho vị trong miệng như các chế phẩm

sủi, huyền phù, các viên nén tan rã trong miệng, và thông thường, các dạng bào chế bất kỳ khác, có thể chứa các chất điều vị như các dầu giống ete; các axit hữu cơ, ví dụ axit xitric hoặc axit ascorbic; các polysacarit, ví dụ sucroza, fructoza, glucoza, dextroza, isomaltoza, inulin, lactitol hoặc trehaloza; các sản phẩm tổng hợp thay thế đường và các muối của chúng, như xylitol, xyclamat, axesulfam, sucraloza, sacarin, alitam hoặc aspartam; các rượu đa chức, ví dụ glyxerol, sorbitol hoặc manitol; và vanilin.

Việc sản xuất các viên nang, như các viên nang gelatin cứng và các viên nang gelatin mềm, các dạng liều lỏng, như các dung dịch, các nhũ dịch và huyền phù, và các sản phẩm dùng qua đường trực tràng, như các loại viên đạn khác nhau, ví dụ các viên đạn chứa huyền phù bên trong và các viên đạn hòa tan, hoặc các viên nang dùng qua đường trực tràng, là đã biết và có thể tiến hành cùng với các phụ gia đã biết.

Việc sản xuất các viên nang gelatin cứng và các viên nang gelatin mềm là đã biết, được phẩm theo sáng chế được điền vào các viên nang gelatin cứng, tốt hơn là dưới dạng các hạt, theo cách đã biết, hoặc được điền vào các viên nang gelatin mềm, tốt hơn là dưới dạng huyền phù nhót hoặc bột nhão. Các hạt, huyền phù nhót và bột nhão có thể dễ dàng được tạo ra bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này theo các công thức bào chế tương tự.

Theo một phương án được ưu tiên về các dược phẩm dạng viên thuốc có thể được sử dụng theo sáng chế, các viên thuốc nêu trên chứa (a) ít nhất một thành phần hoạt chất indometaxin và axemetaxin hoặc hỗn hợp của chúng ở dạng được micro hóa, tốt hơn là thu được bằng các phương tiện cơ học, và ngoài ra, chứa thêm chất liên kết và chất tải nạp, và tùy ý (b) các viên thuốc nhỏ này được phủ bằng lớp bao không bị dịch dạ dày phá hủy và/hoặc được bào chế với sự có mặt của lớp bao không bị dịch dạ dày phá hủy. Các viên thuốc này có tỷ trọng khả kiến, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,4-2,4 g/cm³ và đặc biệt ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1,5-1,8 g/cm³. Tốt hơn, đường kính của viên thuốc này nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1,8 mm, tốt hơn được phẩm dạng viên thuốc này chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 80% trọng lượng và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20-95% trọng lượng và đặc biệt ưu tiên là chứa chất tải nạp với lượng nằm trong khoảng từ 40-80% trọng lượng, cũng như

chất liên kết, chất tạo màu và chất axit hóa vừa đủ 100% trọng lượng. Các ví dụ về các chất tải đặc biệt thích hợp là titan dioxit, bari sulfat và/hoặc sắt oxit.

Các dạng bào chế được bào chế từ các viên thuốc theo sáng chế, như các dạng bào chế được nêu ở đây, ví dụ các viên nén hoặc các viên nang, tốt hơn là chứa (các) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 200 mg hoạt chất trong một đơn vị dạng liều, nghĩa là với lượng ví dụ 25 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 180 mg hoặc 200 mg trong một đơn vị dạng liều.

Các viên thuốc theo sáng chế được bào chế, ví dụ bằng cách trộn ít nhất một trong số các hoạt chất nêu trên ở dạng được micro hóa với các phụ gia, tạo viên hỗn hợp này theo cách đã biết và tùy ý phủ các viên thuốc nhỏ thu được bằng một lớp phủ, mà có thể là lớp phủ bóng không bị phân hủy trong dịch dạ dày.

Việc bào chế các dạng liều lỏng, như các dung dịch, các nhũ dịch và huyền phù, là đã biết từ các công thức bào chế tương tự. Các dung dịch được đề cập ở đây theo tài liệu liên quan là các dung dịch phân tán phân tử với cỡ hạt trung bình nhỏ hơn 1 nm (1 nm) (các hạt < 1 nm). Các dung dịch phân tán keo là các hệ có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 nm đến 1 μ m.

Các phụ gia dùng cho các dạng bào chế lỏng như các dung dịch là đã biết, các ví dụ là các chất làm tan như các rượu, tốt hơn là etanol; các chất hoạt động bề mặt đã biết; các chất tạo độ nhớt như xenluloza và các dẫn xuất của xenluloza như HPMC; các hợp chất polyvinyl như các rượu polyvinyl, các polyvinylpyrrolidon và các polyvinyl axetat-phtalat; các polyetylen glycol và polyetylen oxit; polysacarit như polydextroza; các chất kết dính niêm mạc như carrageenan và chitosan; các silicat; các alginat như axit alginic và natri alginat; và các chất bảo quản. Các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng sử dụng và tối ưu hóa các hợp chất này ở các nồng độ và thành phần cần thiết. Các xiro thường chứa tối đa 65% trọng lượng đường, ví dụ sucroza, cũng như các chất điều vị.

Các ví dụ về các hợp chất phụ trợ hoặc các phụ gia được ưu tiên dùng cho các nhũ dịch như sau: các chất hoạt động bề mặt như các chất hoạt động bề mặt anion, muối của axit mật, tốt hơn là natri glycocholat, và gôm arabic; các chất hoạt động bề

mặt cation và không ion đã biết; các rượu béo dài (có số cacbon lớn) như rượu xetylic và rượu stearyllic; este của axit béo từng phần và các rượu đa chức, như etylen glycol monostearat; este của axit béo từng phần của sorbitan (nằm trong khoảng từ 0,01-15%, tính trên tổng trọng lượng của dược phẩm), ví dụ sorbitan monolaurat; este của axit béo từng phần của polyoxyetylen sorbitan (nằm trong khoảng từ 0,1-15%, tính trên tổng trọng lượng của dược phẩm), ví dụ các este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan; các este của axit béo và macrogol glyxerol như macrogol glyxerol laurat; các este của axit béo và polyoxyetylen (nằm trong khoảng từ 0,5-10%, tính trên tổng trọng lượng của dược phẩm); ete rượu béo của polyoxyetylen, ví dụ polyoxyetylen stearyl ete (nằm trong khoảng từ 0,5-25%, tính trên tổng trọng lượng của dược phẩm); và các este của axit béo và polyglyxerol, ví dụ polyglyxerol oleat. Lexitin được ưu tiên trong số các chất nhũ hóa lưỡng tính. Trong huyền phù, các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên làm các chất phân tán. Các nồng độ được sử dụng là đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này từ các ứng dụng tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên về các sản phẩm dùng qua đường trực tràng là các viên đạn bên trong chứa huyền phù và các viên đạn hòa tan. Việc bào chế chúng là đã biết. Do đó, tốt hơn là khối viên đạn được tạo ra sử dụng bơ cacao và các dẫn xuất của nó như các triglyxerit; các chất béo cứng như các mono-, di- và triglyxerit của các axit béo bão hòa, như các mono-, di- và triglyxerit của dầu chất béo chiết xuất từ dừa hoặc chất béo chiết xuất từ hạnh nhân; và các hợp chất tan trong nước như các polyetylen glycol và glyxeryl gelatin. Sáp, bentonit hoặc silic oxit, chẳng hạn có thể được sử dụng làm các chất tạo độ nhớt. Các chất làm tan là các chất nhũ hóa như lexitin. Các sản phẩm dùng qua đường trực tràng được tạo ra bằng quy trình (làm nóng chảy) và quy trình nén. Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 (Tạo indometaxin và axemetaxin ở dạng micro hóa)

Indometaxin và axemetaxin thô, cả hai ở dạng bào chế trong ngành dược, được micro hóa bằng thiết bị Chrispro[®] Jet-Mill MC 300KX-TD mua từ Micro-Macinazone SA theo nguyên tắc nghiền sau đây: Các hạt của nguyên liệu nghiền được tạo keo với các hạt khác ở tốc độ cao trong vùng nghiền bằng đầu phun bên (áp suất cung cấp 6,0

bar; áp suất làm việc 4,0 bar; góc đầu phun $32^{\circ}5'$). Nguyên liệu nghiền được tách riêng thành nguyên liệu nhỏ mịn và nguyên liệu to thô nhờ tác động của lực ly tâm. Nguyên liệu nhỏ mịn được đẩy ra qua một cửa ra ở tâm và nguyên liệu to thô được nghiền tiếp cho đến khi nó đạt được độ mịn yêu cầu. Bột thu được có sự phân bố cỡ hạt như nêu trong Bảng 1:

Bảng 1

Phân bố cộng dồn (%)	Cỡ hạt (μm)
99	20,5
95	15,0
90	12,3
85	10,5
80	9,0
70	7,1
50	3,87
10	0,9

Ví dụ 2 (Tạo viên nén)

Axemetaxin hoặc indometaxin đã micro hóa được tạo ra trong Ví dụ 1, lượng lactoza cải biến (sấy phun để tạo viên nén trực tiếp) và 0,3% trọng lượng thaumatin (tính trên tổng trọng lượng dược phẩm) được cho qua rây 0,8mm và sau đó, trộn đều bốn lần. Bổ sung 0,25% trọng lượng magiê stearat và tiếp tục trộn. Hỗn hợp mịn thu được sau đó được ép thành các viên nén trong máy dập viên quay tròn.

Ví dụ 3 (Tạo hạt)

Axemetaxin hoặc indometaxin đã micro hóa được tạo ra trong Ví dụ 1 được trộn với 15% axit xitric và 74,6% natri sulfat (tính trên tổng trọng lượng các hạt). Chất tạo màu (0,075% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng dược phẩm) được hòa tan trong nước với lượng nước gấp ba lần, và macrogol glyxerol hydroxystearat (1,5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng dược phẩm) được hòa tan trong etanol với lượng etanol gấp 2,5 lần. Hỗn hợp mịn nêu trên được làm ẩm bằng dung dịch etanolic, và sau đó, thêm dung dịch chất tạo màu. Bổ sung thêm hỗn hợp vừa đủ etanol/nước

theo tỷ lệ 1:1 vào để thu được sự làm ẩm đồng đều và sau đó, tạo hạt hỗn hợp này thông qua rây (2,0 mm). Các hạt ẩm được làm khô trong khoảng 2 giờ ở 50°C đến khi đến trọng lượng hao hụt khi làm khô nhỏ hơn 0,3% trọng lượng, và sau đó, cho qua rây cỡ 1,0 mm.

Ví dụ 4 (Hỗn hợp mịn dùng cho các viên nang gelatin cứng)

Axemetaxin hoặc indometaxin đã micro hóa được tạo ra trong Ví dụ 1 được trộn với lactoza (cỡ rây 200, 17% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng được phẩm) và lactoza dạng hạt (35,7% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng được phẩm). Sau khi bổ sung 2% trọng lượng bột talc và 2% trọng lượng magiê stearat (tính trên tổng trọng lượng được phẩm) và 0,35% trọng lượng silic dioxit (tính trên tổng trọng lượng được phẩm), hỗn hợp mịn được nạp vào các viên nang gelatin cứng.

Ví dụ 5 (Tạo viên nén)

Polyvinylpyrrolidon (1% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng được phẩm) được hòa tan trong etanol với lượng etanol gấp 70 lần. Axemetaxin hoặc indometaxin đã micro hóa được tạo ra trong Ví dụ 1 được trộn với lactoza (46% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng được phẩm), 0,2% trọng lượng neohesperidin và 0,2% trọng lượng thaumatin, và hỗn hợp này được tạo hạt với dung dịch etanolic polyvinylpyrrolidon và sau đó, làm khô ở 40°C đến hàm lượng ẩm còn lại 5% trọng lượng. Bổ sung thêm 12,4% trọng lượng (tính trên tổng trọng lượng được phẩm) bột talc, 2,7% trọng lượng tinh bột bột mỳ và 1,5% trọng lượng axit stearic vào các hạt này và trộn đều toàn bộ. Sau khi bổ sung 1% trọng lượng magiê stearat (tính trên tổng trọng lượng được phẩm) và trộn thêm tiếp, toàn bộ chế phẩm được ép thành các viên nén trên máy dập viên quay tròn.

Ví dụ 6 (Tạo viên sủi)

(a) Chất tạo bọt sủi: 32,5% trọng lượng axit xitric khan (% trọng lượng trong từng trường hợp tính trên tổng trọng lượng được phẩm), 11,4% trọng lượng natri hydro carbonat, 19,8% trọng lượng lactoza monohydrat, 6,5% trọng lượng sorbitol và neohesperidin DC (0,3% trọng lượng), 0,6% trọng lượng aspartam và 0,12% trọng lượng sacarin natri được nạp vào máy tạo hạt và trộn sơ bộ. Chất tạo màu vàng cam

(0,02% trọng lượng) được hòa tan trong nước với lượng nước gấp ba lần ở 50°C. Polyvinylpyrrolidon (0,4% trọng lượng) được hòa tan trong etanol 96% với lượng etanol khoảng gấp 5 lần. Hỗn hợp mịn nêu trên được làm ẩm bằng dung dịch etanolic này. Dung dịch chất tạo màu được bổ sung vào ngay sau đó. Một lượng etanol nữa (96%) được bổ sung vào cho đến khi độ ẩm đồng đều, và sau đó, tạo hạt thông qua rây cỡ 2,0 mm. Các hạt ẩm được làm khô ở 60°C đến trọng lượng hao hụt khi làm khô là 0,3% trọng lượng, và sau đó, cho qua rây 1,25 mm.

(b) Natri hydro carbonat, được silic hóa: Natri hydro carbonat (1,3% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng được phẩm) được nạp vào máy trộn ướt. Với tốc độ khuấy không đổi, lượng thích hợp (0,005%, tính trên tổng trọng lượng được phẩm) nhũ dịch chứa silic có tác dụng chống tạo bọt (33%) được bổ sung từ từ vào chất khô này. Tiếp tục khuấy trong khoảng 30 phút và sau đó làm khô hỗn hợp trên các khay ở 55°C và cho qua rây cỡ 0,7 mm.

(c) Viên sủi: Chất tạo bọt sủi được mô tả ở trên [phần (a)], natri hydro carbonat đã silic hóa như được mô tả ở trên [phần (b)], các viên thuốc được tạo ra trong Ví dụ 3 (20,6% trọng lượng, trong từng trường hợp tính trên tổng trọng lượng được phẩm) và 1,8% trọng lượng natri hydro carbonat, 3,1% trọng lượng polyetylen glycol 6000 và 1,5% trọng lượng hương chanh được trộn trong 15 phút trong máy nhào trộn thích hợp. Hỗn hợp cuối cùng được ép thành các viên sủi trên máy dập viên quay tròn ở độ ẩm tương đối lớn nhất là 25% và ở 20°C.

Ví dụ 7 (Tạo bột sủi)

(a) Chất tạo bọt sủi: 32,5% trọng lượng axit xitric khan (% trọng lượng trong từng trường hợp tính trên tổng trọng lượng được phẩm), 11,4% trọng lượng natri hydro carbonat, 19,5% trọng lượng lactoza monohydrat, 6,5% trọng lượng sorbitol và neohesperidin DC (0,3% trọng lượng), thaumatin (0,3% trọng lượng), 0,6% trọng lượng aspartam và 0,12% trọng lượng sacarin natri được nạp vào máy tạo hạt và trộn sơ bộ. Chất tạo màu vàng cam (0,02% trọng lượng) được hòa tan trong nước với lượng nước gấp ba lần ở 50°C. Polyvinylpyrrolidon (0,4% trọng lượng) được hòa tan trong etanol 96% với lượng etanol gấp khoảng 5 lần. Hỗn hợp mịn nêu trên được làm ẩm bằng dung dịch etanolic này. Dung dịch chất tạo màu được bổ sung vào ngay sau đó.

Một lượng etanol nữa (96%) được bổ sung vào cho đến khi thu được mức độ ẩm đồng đều, và hỗn hợp này được tạo hạt sau đó thông qua rây cỡ 2,0 mm. Các hạt ẩm được làm khô ở 60°C đến trọng lượng hao hụt khi làm khô là 0,3% trọng lượng, và sau đó, cho qua rây cỡ 1,25 mm.

(b) Natri hydro carbonat, được silic hóa: Natri hydro carbonat (1,3% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng dược phẩm) được nạp vào máy trộn ướt. Với tốc độ khuấy không đổi, lượng thích hợp (0,005%, tính trên tổng trọng lượng dược phẩm) nhũ dịch chứa silic có tác dụng chống tạo bột (33%) được bổ sung từ từ vào chất khô này. Tiếp tục khuấy trong khoảng 30 phút và sau đó, làm khô hỗn hợp trên các khay ở 55°C và cho qua rây cỡ 0,7 mm.

(c) Bột sủi thành phẩm: Chất tạo bột sủi được mô tả ở trên [phần (a)], natri hydro carbonat được silic hóa như được mô tả ở trên [phần (b)], các viên thuốc nhỏ được tạo ra trong Ví dụ 3 (20,6% trọng lượng, trong từng trường hợp tính trên tổng trọng lượng dược phẩm) và 1,8% trọng lượng natri hydro carbonat, 3,1% trọng lượng polyetylen glycol 6000 và 1,5% trọng lượng hương chanh được trộn trong 15 phút trong máy nhào trộn thích hợp. Hỗn hợp cuối cùng được đóng gói dưới dạng liều đơn chứa bột sủi, ví dụ trong các túi, ở độ ẩm tương đối lớn cao nhất là 25% và ở 20°C.

Ví dụ 8 (Tạo các viên sủi và bột sủi)

Tương tự với Ví dụ 6 để tạo ra viên sủi, và tương tự với Ví dụ 7 để tạo ra bột sủi, các viên sủi và bột sủi có thể được tạo ra với các thành phần được nêu trong Bảng 2 sử dụng axemetaxin được micro hóa. Lượng axemetaxin được nêu có thể được thay đổi theo lượng indometaxin thích hợp.

Bảng 2

	Công thức bào chế 1 (mg)	Công thức bào chế 2 (mg)
Axemetaxin (hoạt chất)	60,00	60,00
Các hợp chất phụ trợ:		
Axit xitric, khan	1156,00	1156,00

Natri hydro carbonat	470,34	470,34
Natri sulfat	500,00	500,00
Alpha-lactoza · 1H ₂ O	642,30	642,30
Sorbitol	212,00	212,00
Chất tạo màu vàng cam 85 E 110	1,20	1,20
Macrogol glyxerol hydroxystearat	10,00	10,00
Polyvidon	14,00	14,00
Neohesperidin DC, E 959	10,00	.-
Thaumatococ, E 957	.-	10,00
Aspartam	20,00	20,00
Sacarin natri	4,00	4,00
Hương chanh, Evogran, 301686, Symrise	50,00	50,00
Polyetylen glycol 6000	100,00	100,00
Nhũ dịch chứa silic có tác dụng chống tạo bọt	0,16	0,16

Ví dụ 9 (Tạo viên đạn)

Các chất béo cứng Witepsol W 35 (56,2 phần) và Witepsol E 75 (38,5% trọng lượng) được làm nóng chảy ở 55°C, kèm theo khuấy. Rượu xetostearylic (2,9 phần) sau đó được nóng chảy ở 75°C và trộn đều đến khối nóng chảy nêu trên. Axemetaxin hoặc indometaxin được micro hóa theo Ví dụ 1 (58 phần trong mỗi trường hợp) được khuấy riêng biệt thành khối nóng chảy thu được và rửa bằng khối nóng chảy còn lại, sau đó làm nguội hỗn hợp này xuống 40°C. Các viên đạn sau đó được điền vào trong khuôn đã in sử dụng máy đúc viên đạn với tốc độ khuấy không đổi. Các viên đạn sau đó được làm lạnh trước hết xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó từ từ xuống 15°C và các khuôn được hàn kín bằng nhiệt.

Ví dụ 10 (Tạo chế phẩm tiêm bắp)

Sau bước vô trùng trước đó, axemetaxin hoặc indometaxin được micro hóa được điều chế theo Ví dụ 1 được kết hợp riêng rẽ với các triglyxerit chuỗi trung bình với lượng triglyxerit gấp ba mươi lần bằng cách khuấy. Chế phẩm thu được được nạp vào các lọ nhỏ và hàn kín. Tất cả các bước thao tác đều được tiến hành trong điều kiện

vô trùng.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm dạng liều dùng qua đường miệng chứa ít nhất một trong số các hoạt chất indometaxin hoặc axemetaxin và tùy ý chứa thêm các chất phụ gia khác, khác biệt ở chỗ:

(i) dược phẩm này chứa hoạt chất, hoặc hỗn hợp gồm các hoạt chất này ở dạng được micro hóa, dạng được micro hóa này thu được bằng cách micro hóa sử dụng phương tiện cơ học;

(ii) ít nhất 90% hoạt chất được micro hóa có sự phân bố cỡ hạt trung bình nhỏ hơn 25 μm (micron) và giới hạn dưới của sự phân bố cỡ hạt là bằng 0,1 μm (micron);

(iii) hoạt chất ở dạng được micro hóa này là ở dạng vi tinh thể; và

(iv) dược phẩm này chứa hoạt chất hoặc các hoạt chất trong hỗn hợp cùng với ít nhất một dẫn xuất flavonoid được chọn từ nhóm bao gồm chalcon glycosit và dihydrochalcon glycosit.

2. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, hoạt chất được micro hóa hoặc hỗn hợp của các hoạt chất được micro hóa thu được bằng cách micro hóa sử dụng phương pháp nghiền khô, nghiền dùng tia phun hoặc nghiền ướt, ưu tiên là nghiền dùng tia phun.

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, dạng liều dùng qua đường miệng là ở dạng bột, viên nén dùng để uống, viên nén dùng để nhai, viên nén dùng qua miệng, viên nén hòa tan hoặc viên sủi được nạp vào viên nang gelatin, ưu tiên là viên nang gelatin cứng hoặc viên nang gelatin mềm, hoặc là dạng thuốc dạng lỏng.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ, ít nhất 50% hoạt chất có sự phân bố cỡ hạt trung bình nhỏ hơn 10 μm (micron) và giới hạn dưới của sự phân bố cỡ hạt là khoảng 0,1 μm (micron).

5. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ, ít nhất 30% hoạt chất có sự phân bố cỡ hạt trung bình nhỏ hơn 5 μm (micron) và giới hạn dưới của sự phân bố cỡ hạt là khoảng 1 μm (micron).
6. Được phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, dẫn xuất flavonoid được chọn từ nhóm bao gồm naringin chalcon, hesperitin dihydrochalcon glucosid, neohesperidin dihydrochalcon và neohesperidin dihydrochalcon.
7. Được phẩm theo một điểm bất kỳ 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ, tỷ lệ theo trọng lượng giữa hoạt chất với hợp chất flavonoid nằm trong khoảng từ 10:1 đến 50:1.
8. Được phẩm theo một điểm bất kỳ 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ, tỷ lệ theo trọng lượng giữa hoạt chất với hợp chất flavonoid nằm trong khoảng từ 2:1 đến 50:1.
9. Được phẩm theo một điểm bất kỳ 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ, tỷ lệ theo trọng lượng giữa hoạt chất với hợp chất neohesperidin dihydrochalcon là 6:1.
10. Được phẩm theo điểm 3 ở dạng viên sủi, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này chứa (a) các hạt hoạt chất chứa hoạt chất được micro hóa (b) các hoạt chất được micro hóa là trong hỗn hợp với ít nhất một dẫn xuất của flavonoid, (c) chất tạo bọt sủi gồm ít nhất một hợp chất cacbonat hoặc hợp chất hydrocacbonat vô cơ được thấm silic, và tùy ý (d) các chất phụ gia khác.
11. Được phẩm theo điểm 10, khác biệt ở chỗ, các chất phụ gia có thể có mặt được chọn từ nhóm gồm các chất làm ngọt, các sản phẩm tổng hợp thay thế đường và các muối của chúng, các rượu đa chức, hương liệu tự nhiên và tổng hợp, các chất tải nạp, các chất hoạt động bề mặt, các chất tạo màu, các chất độn và các chất liên kết.

12. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, nó ở dạng viên và chứa (a) ít nhất một trong số các hoạt chất indometaxin hoặc axemetaxin hoặc hỗn hợp của chúng ở dạng được micro hóa và tùy ý cùng với chất liên kết và chất tải nạp và tùy ý (b) các viên thuốc này được phủ bằng lớp phủ tan trong đường ruột, và/hoặc được tạo hạt với sự có mặt của lớp phủ tan trong đường ruột.

13. Dược phẩm theo điểm 12, đặc trưng ở chỗ, các viên thuốc có tỷ trọng biểu kiến nằm trong khoảng từ 1,4 đến 2,4g/cm³, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 1,8g/cm³, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 1,8g/cm³ và đường kính của chúng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1,8 mm.

14. Dược phẩm theo điểm 13, khác biệt ở chỗ, các viên thuốc này chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 80% trọng lượng, tùy ý chứa chất tải nạp với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 95% trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 40 đến 80% trọng lượng, ngoài ra còn chứa thêm chất liên kết, chất tạo màu và chất axit hóa vừa đủ 100% trọng lượng.

15. Thuốc dạng liều được bào chế từ các dược phẩm dạng viên thuốc theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 14, chứa hoạt chất hoặc các hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 25 mg đến 200 mg hoạt chất cho mỗi đơn vị dạng liều, ưu tiên là với lượng bằng 25mg, 30mg, 50mg, 60mg, 80mg, 90mg, 100mg, 180mg và 200mg cho mỗi đơn vị dạng liều.