



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0023595

(51)⁷ A61K 9/14; A61K 31/05

(13) B

(21) 1-2012-01119

(22) 23/09/2009

(86) PCT/US2009/058108 23/09/2009

(87) WO2010/039560 08/04/2010

(45) 25/05/2020 386

(43) 25/04/2013 301A

(73) LABORATORY SKIN CARE, INC. (US)

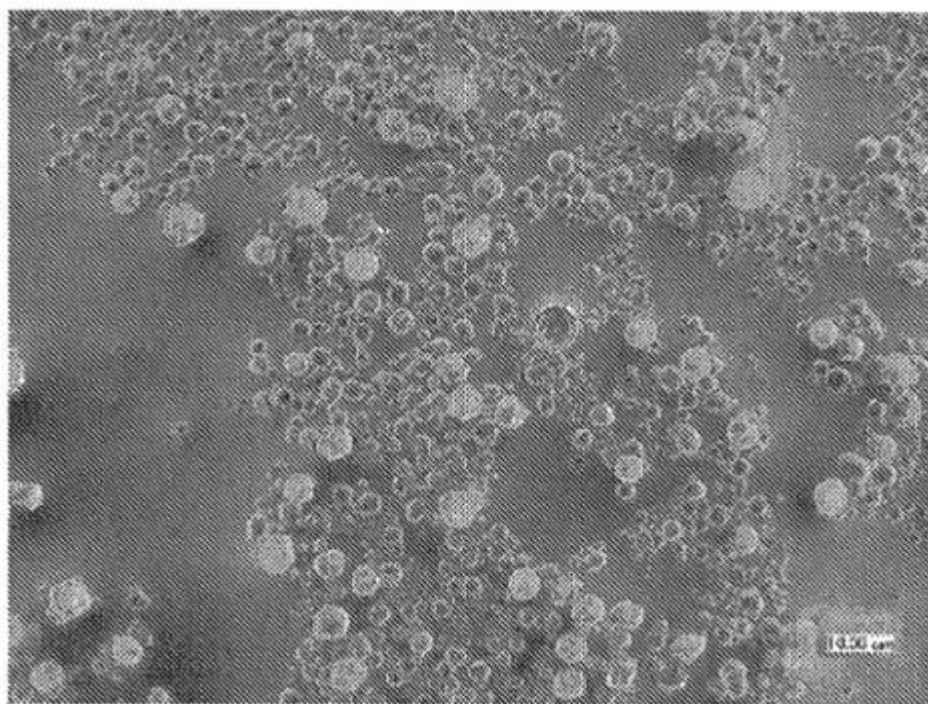
P.O. Box 7469, Tahoe City, California 96145, United States of America

(72) OGAWA, Tetsuro (JP); YAMAMOTO, Akira (JP)

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

(54) CHẾ PHẨM, CHẾ PHẨM DÙNG TẠI CHỖ CHỨA HẠT CANXI PHOSPHAT DẠNG NANO XỐP, HÌNH CẦU, CỨNG, ĐỒNG ĐỀU CHỨA HOẠT CHẤT VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT CHẾ PHẨM DÙNG TẠI CHỖ

(57) Sáng chế đề cập đến các hạt canxi phosphat dạng nano xốp hình cầu, đồng đều, cứng mà xác định khoảng không bên trong và lượng hoạt chất có mặt trong khoảng không bên trong. Sáng chế cũng đề cập đến các chế phẩm dùng tại chỗ chứa các hạt mang hoạt chất, cũng như các phương pháp sản xuất các hạt này và các chế phẩm dùng tại chỗ này. Các hạt và các chế phẩm chứa chúng được sử dụng trong nhiều ứng dụng khác nhau, bao gồm các ứng dụng phân phối hoạt chất.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm, chế phẩm dùng tại chỗ chứa hạt canxi phosphat dạng nano xếp, hình cầu, cứng, đồng đều chứa hoạt chất và phương pháp sản xuất các hạt này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiều hoạt chất khác nhau đã và tiếp tục được phát triển để sử dụng trong điều trị các tình trạng bệnh khác nhau, bao gồm cả bệnh và các tình trạng không phải là bệnh. Đối với các ứng dụng này, lượng hữu hiệu của hoạt chất cần phải được phân phối cho đối tượng có nhu cầu. Nhiều chế phẩm dùng khác nhau và các đường phân phối khác nhau đã được phát triển, trong đó các đường này có thể thay đổi phụ thuộc vào bản chất của hoạt chất, đặc tính của đối tượng mà hoạt chất cần được sử dụng cho, v.v.. Thông thường, các đường phân phối ít xâm lấn hơn được dung nạp tốt hơn và do vậy được mong muốn hơn.

Một loại đường phân phối mà được quan tâm nhất do bản chất xâm lấn tối thiểu của nó là phân phối qua da. Khi phân phối qua da, chế phẩm hoạt chất được sử dụng cho vị trí trên da để phân phối hoạt chất này đến đối tượng. Nhiều kỹ thuật phân phối qua da hiện tại đang sử dụng hoặc đang trong quá trình đánh giá không hoàn toàn thỏa mãn. Ví dụ, một số kỹ thuật phân phối qua da có thể phá vỡ tính toàn vẹn của lớp sừng (Sc) và/hoặc phụ thuộc vào sự có mặt của các chất tăng cường tính thấm, mà có thể gây ra sự phá hủy và/hoặc sự kích ứng không mong muốn. Ngoài ra, một số kỹ thuật phân phối qua da có thể là các kỹ thuật dựa trên polyme và/hoặc liposom, không một kỹ thuật nào trong số đó thực sự phân phối qua Sc. Ngoài ra, các kỹ thuật này không thể được áp dụng cho các hoạt chất sinh học có phân tử lượng lớn.

Như vậy, vẫn cần phải phát triển các kỹ thuật phân phối qua da mới mà khắc phục một hoặc nhiều nhược điểm đang gặp phải với các phương pháp phân phối qua da hiện có.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng mà xác định khoảng không bên trong và lượng hoạt chất có mặt trong khoảng không bên trong này. Sáng chế cũng đề cập đến các chế phẩm và chế phẩm dùng tại chỗ mà bao gồm các hạt mang hoạt chất, cũng như các phương pháp sản xuất các hạt này và các chế phẩm dùng tại chỗ này. Các hạt và các chế phẩm chứa chúng được sử dụng trong nhiều ứng dụng khác nhau, bao gồm các ứng dụng phân phối hoạt chất.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1A đến Fig.2B thể hiện hình ảnh hiển vi điện tử quét của các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, cứng, đồng đều mà được sử dụng trong các chế phẩm dùng theo sáng chế.

Fig.3 thể hiện bằng đồ thị sự phân bố cỡ hạt của các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, cứng, đồng đều mà được sử dụng trong các chế phẩm phân phối theo sáng chế.

Fig.4 thể hiện bằng đồ thị phân bố cỡ hạt của các hạt canxi phosphat dạng nano xếp, hình cầu, đồng đều, cứng được tạo phức với resveratrol, theo một khía cạnh của sáng chế.

Fig.5 thể hiện hình ảnh hiển vi của các hạt canxi phosphat dạng nano xếp, hình cầu, đồng đều, cứng được tạo phức với resveratrol, theo một khía cạnh của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng mà xác định khoảng không bên trong và lượng hoạt chất có mặt trong khoảng không bên trong này được đề xuất. Cũng được đề xuất là các chế phẩm dùng tại chỗ mà bao gồm các hạt mang hoạt chất, cũng như các phương pháp sản xuất các hạt này và các chế phẩm tại chỗ này. Các hạt và các chế phẩm chứa chúng được sử dụng trong nhiều ứng dụng khác nhau, bao gồm các ứng dụng phân phối hoạt chất.

Trước khi sáng chế này được mô tả thêm, cần hiểu rằng sáng chế này không bị giới hạn vào các phương án cụ thể được mô tả, vì vậy, có thể thay đổi. Cũng cần hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không được dự định làm giới hạn, vì phạm vi của sáng chế này sẽ chỉ bị giới hạn bởi

các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Khi khoảng giá trị được đề xuất, cần hiểu rằng mỗi giá trị xen giữa, đến phần 10 của đơn vị giới hạn dưới trừ khi có chỉ dẫn rõ ràng theo cách khác, nằm trong khoảng giới hạn trên và dưới của khoảng đó và giá trị được nêu hoặc giá trị xen giữa khác bất kỳ trong khoảng đó, được bao gồm trong sáng chế. Các giới hạn trên và dưới của các khoảng nhỏ hơn này có thể độc lập được bao gồm trong các khoảng nhỏ hơn và cũng được bao gồm trong sáng chế, tùy thuộc vào giới hạn bị loại trừ cụ thể bất kỳ trong khoảng đã nêu. Khi khoảng đã nêu bao gồm một hoặc cả hai giới hạn, các khoảng loại trừ một trong hai hoặc cả hai trong số các giới hạn nằm trong các khoảng đó cũng được bao gồm trong sáng chế.

Một số khoảng được trình bày ở đây với các giá trị số được đứng trước bởi thuật ngữ “khoảng”. Thuật ngữ “khoảng” được sử dụng ở đây để xác nhận bằng chữ cho số chính xác mà nó đứng trước, cũng như một số gần bằng hoặc xấp xỉ số mà thuật ngữ này đứng trước. Khi xác định một số có gần bằng hoặc xấp xỉ số được trích dẫn cụ thể hay không, số gần bằng hoặc xấp xỉ không được trích dẫn này có thể là số mà, trong trường hợp trong đó nó được trình bày, tạo ra lượng gần như tương đương của số đã được trích dẫn cụ thể.

Các phương pháp được nêu ở đây có thể được thực hiện theo trình tự bất kỳ của các sự kiện đã được trích dẫn mà khả thi về mặt logic, cũng như thứ tự đã được trích dẫn của các sự kiện.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có ý nghĩa giống như cách hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế. Mặc dù phương pháp và nguyên liệu bất kỳ tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng trong việc thực hành hoặc thử nghiệm sáng chế này, các phương pháp và các nguyên liệu được ưu tiên bây giờ được mô tả.

Tất cả các công bố được đề cập ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn để bộc lộ và mô tả các phương pháp và/hoặc nguyên liệu liên quan đến các công bố được trích dẫn.

Cần lưu ý rằng như được sử dụng trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi có ngữ cảnh chỉ ra rõ ràng theo cách khác. Cần lưu ý thêm rằng các điểm yêu cầu bảo hộ có thể được soạn thảo để

không bao gồm yếu tố tùy ý bất kỳ. Như vậy, tuyên bố này được dự định đóng vai trò là cơ sở tiền đề cho việc sử dụng thuật ngữ loại trừ như “duy nhất”, “chỉ” và dạng tương tự có liên quan đến việc trích dẫn các dấu hiệu của yêu cầu bảo hộ, hoặc việc sử dụng giới hạn “âm”.

Các công bố được thảo luận ở đây chỉ được cung cấp do việc bộc lộ chúng trước ngày nộp đơn của sáng chế. Không có gì ở đây được hiểu là thừa nhận rằng sáng chế không được quyền lùi ngày công bố này do sáng chế trước đó. Ngoài ra, ngày công bố được cung cấp có thể khác với ngày công bố thực tế mà có thể cần được xác nhận độc lập.

Các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất

Như được tóm tắt trên đây, các khía cạnh của sáng chế bao gồm các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất. Các hạt mang hoạt chất là các hạt canxi phosphat có cấu trúc có lỗ, như được nêu chi tiết hơn dưới đây. Cấu trúc có lỗ của các hạt là cấu trúc sao cho đối với mỗi hạt, độ rỗng của hạt xác định khoảng không bên trong. Khoảng không bên trong là diện tích hoặc thể tích trống ở bên trong hạt và được định hình sao cho nó có thể có chứa một lượng hoạt chất. Trong các hạt mang hoạt chất theo sáng chế, lượng hoạt chất nằm trong khoảng không bên trong, sao cho lượng hoạt chất này được đặt ở bên trong của hạt, trái ngược với việc nằm trên bề mặt ngoài của hạt. Các hạt theo sáng chế có lượng hoạt chất bên trong có thể bao gồm hoặc không bao gồm hoạt chất nằm trên, ví dụ được hấp phụ lên trên, bề mặt của hạt này.

Lượng hoạt chất bên trong có mặt trong các hạt của chế phẩm này có thể thay đổi. Theo một số phương án, lượng hoạt chất bên trong là 2% hoặc nhiều hơn, ví dụ 4% hoặc nhiều hơn, 5% hoặc nhiều hơn, 7,5 % hoặc nhiều hơn, 10% hoặc nhiều hơn, 15% hoặc nhiều hơn, gồm 20% hoặc nhiều hơn theo khối lượng của hạt chứa hoạt chất bên trong này. Như vậy, trong một số trường hợp lượng hoạt chất có mặt trong khoảng không bên trong của hạt nhất định là 10 % theo khối lượng hoặc lớn hơn của hạt canxi phosphat.

Các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng là đồng đều và có hình cầu. “Đồng đều” có nghĩa là hình dạng của các hạt gần như không thay đổi, sao cho các hạt này gần như cùng có hình cầu. “Cứng” có nghĩa là các hạt là rắn, sao cho chúng không dễ uốn. Thuật ngữ “hình cầu” được sử dụng theo nghĩa thông thường của nó có nghĩa là có thân hình tròn có bề mặt ở tất cả điểm gần như là cách đều từ tâm.

Được quan tâm là các hạt canxi phosphat trong đó đường kính trung bình là $20\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn, như $10\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn, gồm $5\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn, trong đó trong một số trường hợp đường kính trung bình là $4\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn, như $3\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn, bao gồm $2\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn.

Các hạt này dạng nano xốp. Thuật ngữ “dạng nano xốp” có nghĩa là các hạt có độ xốp là 30% hoặc lớn hơn, như 40% hoặc lớn hơn, bao gồm 50% hoặc lớn hơn, trong đó độ xốp có thể nằm trong khoảng từ 30% đến 85%, như từ 40% đến 70%, bao gồm từ 45% đến 55%, như được xác định bằng cách sử dụng phương pháp xác định độ xốp bằng máy đo độ xốp thủy ngân xâm nhập như đã mô tả trong ASTM D 4284-88 “Standard Test Method for Determining Pore Volume Distribution of Catalysts by Mercury Intrusion Porosimetry”. Độ xốp còn được mô tả bằng thuật ngữ “thể tích lỗ (ml/g)” và trong trường hợp này có thể nằm trong khoảng từ 0,1ml/g đến 2,0ml/g. Trong một số trường hợp, các hạt có độ xốp sao cho diện tích bề mặt bên trong của chúng nằm trong khoảng từ $10\text{m}^2/\text{g}$ đến $150\text{m}^2/\text{g}$, như từ $20\text{m}^2/\text{g}$ đến $100\text{m}^2/\text{g}$, bao gồm $30\text{m}^2/\text{g}$ đến $80\text{m}^2/\text{g}$, như được xác định bằng cách sử dụng phương pháp xác định diện tích bề mặt hấp phụ khí BET như đã mô tả trong ASTM D3663-03 Standard Test Method for Surface Area of Catalysts Carriers. Đường kính lỗ có thể thay đổi, trong một số trường hợp nằm trong khoảng từ 2 đến 100nm, như từ 5 đến 80nm, bao gồm từ 10 đến 60nm. Ngoài ra, các hạt có thể có tỷ trọng vữa nằm trong khoảng từ $0,2\text{g}/\text{cm}^3$ đến $0,5\text{g}/\text{cm}^3$, như từ $0,25\text{g}/\text{cm}^3$ đến $0,45\text{g}/\text{cm}^3$, bao gồm từ $0,3\text{g}/\text{cm}^3$ đến $0,4\text{g}/\text{cm}^3$. Tỷ trọng vữa có thể được xác định bằng cách sử dụng ASTM WK13023 chuẩn - New Determination of Tap Density of Metallic Powders by a Constant Volume Measuring Method.

Các hạt, trong một số trường hợp, là tinh khiết về mặt hóa học. Thuật ngữ tinh khiết về mặt hóa học có nghĩa là các hạt được tạo thành từ gần như một loại khoáng canxi phosphat. Trong một số trường hợp, các hạt canxi phosphat được tạo thành từ canxi phosphat mà được mô tả bằng công thức phân tử $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

Trong một số trường hợp, các hạt là hạt gốm. Thuật ngữ gốm có nghĩa là hạt được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp bao gồm bước đưa các hạt vào điều kiện nhiệt độ cao, trong đó các điều kiện này được minh họa dưới đây. Nhiệt độ cao có thể nằm trong khoảng từ 200 đến 1000°C , như từ 300 đến 900°C và bao gồm từ 300 đến 800°C . Trong một số phương án, các hạt có độ bền đứt gãy do nén nằm trong khoảng từ 20 đến 200MPa, như từ 50 đến 150MPa, và bao gồm 75 đến 90MPa, như được xác định

bằng cách sử dụng phương pháp xác định độ bền hạt bằng máy kiểm tra độ bền ép nhỏ SHIMADZU MCT-W500 với hạt được nung kết ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 400°C đến 900°C, như đã mô tả trong patent châu Âu số EP1840661. Trong một số phương án, các hạt dễ bị phân hủy sinh học, thuật ngữ này có nghĩa là các hạt phân hủy theo cách nào đó, ví dụ như hòa tan, theo thời gian trong các điều kiện sinh lý. Vì các hạt theo các phương án này dễ bị phân hủy sinh học trong các điều kiện sinh lý, chúng ít nhất là bắt đầu hòa tan ở tốc độ có thể phát hiện được trong điều kiện có độ pH bằng 6 hoặc nhỏ hơn, như 5,5 hoặc nhỏ hơn, bao gồm 5 hoặc nhỏ hơn.

Các hạt canxi phosphat dạng nano xốp hình cầu, cứng, đồng đều của chế phẩm dùng theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình thông thường bất kỳ. Trong một quy trình được quan tâm, các hạt được sản xuất bằng cách sấy phun huyền phù đặc mà bao gồm các tinh thể canxi phosphat nano (ví dụ như hydroxyapatit) (mà có thể có kích thước nằm trong khoảng từ 2nm đến 100 nm) để sản xuất các hạt canxi phosphat dạng nano xốp hình cầu, đồng đều. Sau đó các hạt tạo thành được nung kết trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các khối cầu cứng ổn định về mặt cơ học và hóa học. Trong bước này, nhiệt độ nung kết có thể nằm trong khoảng từ 200°C đến 1000°C, như 300°C đến 900°C và bao gồm từ 300°C đến 800°C trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 10 giờ, như 2 giờ đến 8 giờ và bao gồm từ 3 giờ đến 6 giờ.

Như được tóm tắt trên đây, các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất bao gồm lượng thành phần hoạt chất (được tạo thành từ một loại hoạt chất duy nhất hoặc hai hoặc nhiều loại hoạt chất khác nhau) có mặt trong khoảng không bên trong của hạt này, như được nêu trên. Thuật ngữ “hoạt chất” chỉ hợp chất hoặc hỗn hợp của các hợp chất bất kỳ mà tạo ra kết quả sinh lý, ví dụ như, kết quả có lợi hoặc hữu dụng, khi tiếp xúc với cơ thể sống, ví dụ như, động vật có vú, như người. Hoạt chất có thể được phân biệt với các thành phần khác của chế phẩm phân phối, như chất mang, chất pha loãng, chất làm trơn, chất kết dính, chất tạo màu, v.v. Hoạt chất này có thể là phân tử bất kỳ, cũng như phân hoặc mảnh liên kết của chúng, mà có khả năng điều biến quá trình sinh học ở đối tượng sống. Theo các phương án nhất định, hoạt chất có thể là chất được sử dụng trong chẩn đoán, điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc làm thành phần của thuốc.

Hoạt chất là hợp chất mà tương tác với đích ở đối tượng sống. Đích có thể là nhiều loại khác nhau của các cấu trúc có trong tự nhiên, trong đó các đích quan tâm bao

gồm cả các đích nội bào và ngoại bào. Đích này có thể là protein, phospholipit, axit nucleic và dạng tương tự. Hoạt chất này có thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm chức cần thiết cho sự tương tác cấu trúc với đích, ví dụ, nhóm cần cho các tương tác kỵ nước, ưa nước, tĩnh điện hoặc thậm chí là tương tác cộng hóa trị, phụ thuộc vào hoạt chất cụ thể và đích dự kiến của nó, trong đó các nhóm chức được quan tâm bao gồm các nhóm tham gia vào liên kết hydro, các tương tác kỵ nước-kỵ nước, sự tương tác tĩnh điện, v.v., và có thể bao gồm ít nhất là nhóm amin, amit, sulfhydryl, cacbonyl, hydroxyl hoặc carboxyl, như ít nhất hai nhóm chức hóa học.

Hoạt chất được quan tâm có thể bao gồm cấu trúc dị vòng hoặc cacbon vòng và/hoặc cấu trúc thơm hoặc đa vòng thơm được thế bằng một hoặc nhiều nhóm chức trên đây. Cũng được quan tâm là các gốc hoạt chất là các cấu trúc được tìm thấy trong số các phân tử sinh học, bao gồm peptit, sacarit, axit béo, steroid, purin, pyrimidin, dẫn xuất, các chất tương tự về mặt cấu trúc hoặc hỗn hợp của chúng. Các hợp chất này có thể được sàng lọc để xác định các hợp chất được quan tâm, trong đó nhiều quy trình sàng lọc khác nhau là đã biết trong lĩnh vực này.

Các hoạt chất này có thể thu được từ hợp chất có trong tự nhiên hoặc tổng hợp mà có thể thu được từ nhiều nguồn khác nhau, bao gồm các thư viện của các hợp chất tổng hợp hoặc tự nhiên. Ví dụ, nhiều phương pháp là có sẵn để tổng hợp ngẫu nhiên và có định hướng nhiều hợp chất hữu cơ và các phân tử sinh học khác nhau, bao gồm phương pháp tạo ra oligonucleotit và oligopeptit được ngẫu nhiên hóa. Theo cách khác, thư viện của hợp chất tự nhiên ở dạng các dịch chiết vi khuẩn, nấm, thực vật và động vật là có sẵn hoặc được sản xuất một cách dễ dàng. Ngoài ra, các hợp chất và các thư viện tự nhiên hoặc được sản xuất tổng hợp được biến đổi một cách dễ dàng bằng các phương pháp hóa học, vật lý và hóa sinh thông thường, và có thể được sử dụng để tạo ra các thư viện tổ hợp. Các dược chất đã biết có thể trải qua những biến đổi hóa học có định hướng hoặc ngẫu nhiên, như phản ứng axyl hóa, alkyl hóa, este hóa, amit hóa, v.v. để sản xuất các chất tương tự về mặt cấu trúc.

Như vậy, hoạt chất có thể thu được từ thư viện của các phân tử có trong tự nhiên hoặc tổng hợp, bao gồm thư viện của các hợp chất được tạo ra bằng các phương pháp tổ hợp, nghĩa là, thư viện tổ hợp đa dạng hợp chất. Khi thu được từ các thư viện này, hoạt chất được sử dụng sẽ thể hiện một số hoạt tính mong muốn trong thử nghiệm sàng lọc thích hợp cho hoạt tính này. Các thư viện tổ hợp, cũng như các phương pháp để sản xuất

và sàng lọc các thư viện này, là đã biết trong lĩnh vực và được bộc lộ trong: 5,741,713; 5,734,018; 5,731,423; 5,721,099; 5,708,153; 5,698,673; 5,688,997; 5,688,696; 5,684,711; 5,641,862; 5,639,603; 5,593,853; 5,574,656; 5,571,698; 5,565,324; 5,549,974; 5,545,568; 5,541,061; 5,525,735; 5,463,564; 5,440,016; 5,438,119; 5,223,409, phần bộc lộ của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Danh mục các hoạt chất được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: chất tim mạch; chất làm giảm đau, ví dụ như, thuốc giảm đau, thuốc gây mê, chất kháng viêm, v.v.; chất tác động thần kinh; chất hóa trị liệu (ví dụ như, chống khối u); v.v. Hoạt chất được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

kháng sinh, như: aminoglycosit, ví dụ amikacin, apramycin, arbekacin, bambarmycin, butirosin, dibekacin, dihydrostreptomycin, fortimicin, gentamicin, isepamicin, kanamycin, micronomycin, neomycin, netilmicin, paromycin, ribostamycin, sisomicin, spectinomycin, streptomycin, tobramycin, trospectomycin; amphenicols, ví dụ, azidamfenicol, cloramphenicol, florfenicol, và theimaphenicol; ansamycin, ví dụ rifamit, rifampin, rifamycin, rifapentine, rifaximin; b-lactam, ví dụ carbacephem, carbapenem, cephalosporin, cephamycin, monobactam, oxaphem, penicillin; lincosamide, ví dụ clinamycin, lincomycin; macrolide, ví dụ clarithromycin, dirithromycin, erythromycin, v.v.; polypeptit, ví dụ, amphomycin, bacitracin, capreomycin, v.v.; tetracycline, ví dụ, apicycline, clortetracycline, clomocycline, minocycline, v.v.; chất kháng khuẩn tổng hợp, như 2,4-diaminopyrimidin, nitrofurantoin, quinolone và các chất tương tự của chúng, sulfonamid, sulfone;

chất chống nấm, như: polyen, ví dụ, amphotericin B, candicidin, dermostatin, filipin, fungichromin, hachimycin, hamycin, lucensomycin, mepartricin, natamycin, nystatin, pecilocin, perimycin; chất chống nấm tổng hợp, như allylamin, ví dụ butenafine, naftifine, terbinafine; imidazol, ví dụ bifonazol, butoconazol, clordantoin, chlormidazol, v.v., thiocarbamat, ví dụ, tolciolat, triazol, ví dụ, fluconazol, itraconazol, terconazol;

thuốc trừ giun sán, như: arecoline, aspidin, aspidinol, diclorophen, embelin, kosin, naphthalene, niclosamid, pelletierine, quinacrine, alantolactone, amocarzine, amoscanate, ascaridole, bethovenium, bitoscanate, cacbon tetrachlorua, carvacrol, xyclobendazol, diethylcarbamazine, v.v.;

thuốc chống sốt rét, như: acedapsone, amodiaquin, arteete, artemete, artemisinin, artesunate, atovaquone, bebeerine, berberine, chirata, cloguanide, cloroquine, clorprogaunil, cinchona, cinchonidine, cinchonine, xycloguanil, gentiopictin, halofantrine, hydroxycloquine, mefloquine hydroclorua, 3-metylsarsacetin, pamaquine, plasmocid, primaquine, pyrimethamine, quinacrine, quinidine, quinine, quinocide, quinoline, natri arsenat dibasic;

chất chống động vật nguyên sinh, như: acranil, tinidazol, ipronidazol, ethylstibamine, pentamidine, acetarsone, aminitrozol, anisomycin, nifuratel, tinidazol, benzidazol, suramin;

chất bảo vệ tim, ví dụ như, Zinecard (dexrazoxan); chất biến đổi máu, bao gồm chất chống đông tụ (ví dụ, coumadin (warfarin natri), fragmin (dalteparin natri), heparin, innohep (tinzaparin natri), lovenox (enoxaparin natri), orgaran (danaparoid natri)) chất chống tiểu cầu (ví dụ, aggrasta (tirofiban hydroclorua), aggrenox (aspirin/dipyridamole giải phóng kéo dài), agrylin (anagrelide hydroclorua), ecotrin (axit axetylsalixylic), folan (epoprostenol natri), halfprin (aspirin bao tan trong ruột), integrilin (eptifibatide), persantine (dipyridamole USP), plavix (clopidogrel bisulfat), pletal (cilostazol), reopro (abciximab), ticlid (ticlopidine hydroclorua)), chất làm tan huyết khối (activaza (alteplaza), retavaza (reteplaza), streptaza (streptokinaza)); chất phong bế adrenergic, như cardura (doxazosin mesylat), dibenzylin (phenoxybenzamin hydroclorua), hytrin (terazosin hydroclorua), minipress (prazosin hydroclorua), minizit (prazosin hydroclorua/polythiazit); chất kích thích adrenergic, như aldocol (metyldopa – clorothiazit), aldomet (metyldopa, metyldopate HCl), aldoril (metyldopa – hydroclorothiazit), catapres (clonidin hydroclorua USP, clonidin), clorpres (clonidin hydroclorua và clothalidon), combipres (clonidin hydroclorua/ clothalidon), tenex (guanfacine hydroclorua); các chất phong bế adrenergic alpha/bet, như coreg (carvedilol), normodyne (labetalol hydroclorua); chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), như accupril (quinapril hydroclorua), aceon (perindopril erbumine), altace (ramipril), captopril, lotensin (benazepril hydroclorua), mavik (trandolapril), monopril (viên nén fosinopril natri), prinivil (lisinopril), univasc (moexipril hydroclorua), vasotec (enalaprilat, enalapril maleat), zestril (lisinopril); chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) với các chất phong bế kênh canxi, như lexxel (enalapril maleat – felodipine ER), lotrel (amlodipine và benazepril hydroclorua), tarka

(trandolapril/verapamil hydroclorua ER); chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) với thuốc lợi niệu, như accuretic (quinapril HCl/hydrochlorothiazit), lotensin (benazepril hydroclorua và hydrochlorothiazit USP), prinizide (lisinopril–hydrochlorothiazit), uniretic (moexipril hydroclorua/hydrochlorothiazit), vaseretic (enalapril maleat – hydrochlorothiazit), zestoretic (lisinopril và hydrochlorothiazit); chất đối kháng thụ thể angiotensin II, như atacand (candesartan cilexetil), avapro (irbesartan), cozaar (losartan kali), diovan (valsartan), micardis (telmisartan), teveten (eprosartan mesylat); chất đối kháng thụ thể angiotensin II với thuốc lợi tiểu, như avalide (irbesartan – hydrochlorothiazit), diovan (valsartan và hydrochlorothiazit), hyzaar (losartan kali – hydrochlorothiazit); chất chống loạn nhịp tim, như Nhóm I (ví dụ, mexitil (mexiletine hydroclorua, USP), norpace (disopyramit phosphat), procambid (procainamit hydroclorua), quinaglut (quinidin gluconat), quinidex (quinidin sulfat), quinidin (chế phẩm tiêm quinidin gluconat, USP), rythmol (propafenon hydroclorua), tambocor (flecainide axetat), tonocard (tocainide HCl)), Nhóm II (ví dụ, betapace (sotalol HCl), brevbloc (esmolol hydroclorua), inderal (propranolol hydroclorua), sectral (acebutolol hydroclorua)), Nhóm III (ví dụ, betapace (sotalol HCl), cordarone (amiodarone hydroclorua), corvert (tiêm ibutilide fumarat), pacerone (amiodarone HCl), tikosyn (dofetilide)), Nhóm IV (ví dụ, calan (verapamil hydroclorua), cardizem (diltiazem HCl), cũng như adenocard (adenosin), lanoxicap (digoxin), lanoxin (digoxin)); axit antilipemic, bao gồm các chất bắt giữ axit mật (ví dụ, colestid (colestipol hydroclorua đã được micron hóa), welchol (colesevelam hydroclorua)), dẫn xuất axit fibric (ví dụ, atromid (clofibrat), lopid (viên nén gemfibrozil, USP), tricor (viên nang fenofibrat)), chất ức chế HMG-CoA reductaza (ví dụ, baycol (viên nén cerivastatin natri), lescol (fluvastatin natri), lipitor (atorvastatin canxi), mevacor (lovastatin), pravachol (pravastatin natri), zocor (simvastatin)), axit nicotinic (ví dụ, Niaspan (viên nén giải phóng kéo dài niacin)); chất phong bế beta adrenergic, ví dụ, betapace (sotalol HCl), blocadren (timolol maleat), brevbloc (esmolol hydroclorua), cartrol (carteolol hydroclorua), inderal (propranolol hydroclorua), kerlon (betaxolol hydroclorua), nadolol, sectral (acebutolol hydroclorua), tenormin (atenolol), toprol (metoprolol suxinat), zebeta (bisoprolol fumarat); chất phong bế beta adrenergic với thuốc lợi tiểu, ví dụ, corzide (viên nén nadolol và bendroflumethiazide), inderide (propranolol hydroclorua và hydrochlorothiazit), tenoretic (atenolol và clorthalidone), timolide

(timolol maleat – hydroclorothiazit), ziac (bisoprolol fumarat và hydrocloro-thiazit); các chất phong bế kênh canxi, ví dụ, adalat (nifedipin), calan (verapamil hydroclorua), cardene (nicardipine hydroclorua), cardizem (diltiazem HCl), covera (verapamil hydroclorua), isoptin (verapamil hydroclorua), nimotop (nimodipine), norvasc (amlodipine besylat), plendil (felodipine), procardia (nifedipine), sular (nisoldipine), tiazac (diltiazem hydroclorua), vascor (bepridil hydroclorua), verelan (verapamil hydroclorua); thuốc lợi tiểu, bao gồm chất ức chế cacbonic anhydrase (ví dụ, daranide (diclophenamit)), thuốc lợi tiểu kết hợp (ví dụ, aldactazide (spironolacton với hydroclorothiazit), dyazide (triamteren và hydroclorothiazit), maxzide (triamteren và hydroclorothiazit), moduretic (amiloride HCl - hydroclorothiazit)), thuốc lợi tiểu dạng vòng (demadex (torsemide), edecrin (axit ethacrynic, ethacrynate natri), furosemide), thuốc lợi tiểu giữ kali (aldactone (spironolactone), dyrenium (triamterene), midamor (amiloride HCl)), thiazide & các thuốc lợi tiểu có liên quan (ví dụ, diucardin (hydroflumethiazit), diuril (clorothiazit, clorothiazit natri), enduron (metyclothiazit), hydrodiuril hydroclorothiazit), indapamid, microzide (hydroclorothiazit) mykrox (viên nén metolazone), renese (polythiazit), thalitone (clothaldone, USP), zaroxolyn (metolazone)); thuốc cải thiện khả năng co bóp của cơ tim, ví dụ, digitek (digoxin), dobutrex (dobutamin), lanoxicap (digoxin), lanoxin (digoxin), primacor (milrinone lactat); activaza (chế phẩm tái tổ hợp alteplaza); adrenalin clorua (chế phẩm tiêm epinephrin, USP); demser (metyrosin), inversin (mecamylamin HCl), reopro (abciximab), retavaza (reteplaza), streptaza (streptokinase), tkaza (tenecteplaza); chất gây giãn mạch, bao gồm chất gây giãn mạch vành (ví dụ, imdur (isosorbide mononitrat), ismo (isosorbide mononitrat), isordil (isosorbide dinitrat), nitrodur (nitroglycerin), nitrolingual (thuốc xịt lưỡi nitroglycerin), nitrostat (viên nén nitroglycerin, USP), sorbitrat (isosorbide dinitrat)), chất gây giãn mạch ngoại vi & các hỗn hợp (ví dụ, corlopam (fenoldopam mesylat), fiolan (epoprostenol natri), primacor (milrinone lactat)), thuốc tăng huyết áp, ví dụ, aramine (metaraminol bitartrat), epipen (nhãn hiệu EpiPen 0,3 mg của dụng cụ tiêm tự động epinephrine, nhãn hiệu EpiPen Jr. 0,15 mg của dụng cụ tiêm tự động epinephrine), proamatine (midodrine hydroclorua); v.v.

thuốc tác động đến tâm thần, như (1) chất giảm đau hệ thần kinh trung ương, ví dụ như thuốc gây mê nói chung (barbiturat, benzodiazepin, steroid, dẫn xuất cyclohexanon, và các chất hỗn hợp), thuốc an thần-gây ngủ (benzodiazepine,

barbiturate, piperidindion và các trion, dẫn xuất quinazolin, cacbamat, aldehyt và dẫn xuất, amit, các ureid không vòng, benzazepine và các thuốc có liên quan, phenothiazine, v.v.), thuốc điều biến trương lực cơ tự chủ trung tâm (thuốc chống co giật, như hydantoin, barbiturate, oxazolidindion, suxinimit, axylureid, glutarimide, benzodiazepin, rượu bậc hai và bậc ba, dẫn xuất dibenzazepine, axit valproic và dẫn xuất, các chất tương tự GABA, v.v.), thuốc giảm đau (morphine và dẫn xuất, dẫn xuất oripavine, dẫn xuất morphinan, phenylpiperidin, dẫn xuất 2,6-metan-3-benzazocaine, diphenylpropylamin và isostere, salixilat, dẫn xuất p-aminophenol, dẫn xuất 5-pyrazolone, dẫn xuất axit arylaxetic, fenamat và isostere, v.v.) và thuốc chống nôn (chất kháng cholinergic, chất kháng histamin, chất kháng dopaminergic, v.v.), (2) các chất kích thích hệ thần kinh trung ương, ví dụ như thuốc tăng lực (chất kích thích hô hấp, chất kích thích co giật, chất kích thích tâm thần vận động), chất đối kháng thuốc gây mê (dẫn xuất morphine, dẫn xuất oripavine, dẫn xuất 2,6-metan-3-benzoxacine, dẫn xuất morphinan) nootropic, (3) thuốc tác động lên tâm thần, ví dụ như thuốc an thần chống lo âu (benzodiazepine, propandiol cacbamat) thuốc chống loạn thần (dẫn xuất phenothiazin, dẫn xuất thioxanthin, hợp chất ba vòng khác, dẫn xuất butyrophenon và isostere, dẫn xuất diphenylbutylamin, benzamit được thế, dẫn xuất arylpiperazin, dẫn xuất indole, v.v.), thuốc chống trầm cảm (hợp chất ba vòng, chất ức chế MAO, v.v.), (4) các thuốc dùng cho đường hô hấp, ví dụ như thuốc trị ho trung tâm (opium alkaloit và dẫn xuất của chúng);

chất được động học, như (1) thuốc tác dụng trên hệ thần kinh ngoại vi, ví dụ như thuốc gây tê tại chỗ (dẫn xuất este, dẫn xuất amit), (2) thuốc tác động ở các vị trí xynap hoặc khớp nối hiệu ứng thần kinh, ví dụ như chất tác dụng trên hệ cholinergic, chất phong bế cholinergic, chất phong bế thần kinh cơ, chất tác dụng trên hệ adrenergic, chất kháng adrenergic, (3) thuốc hoạt hóa cơ trơn, ví dụ như thuốc chống co thắt (chất kháng cholinergic, thuốc chống co thắt cơ), chất gây giãn mạch, các chất kích thích cơ trơn, (4) histamin và chất kháng histamin, ví dụ như histamin và dẫn xuất của chúng (betazol), chất kháng histamin (chất đối kháng H1, chất đối kháng H2), thuốc chuyển hóa histamin, (5) thuốc tim mạch, ví dụ như thuốc trợ tim (các phần chiết từ thực vật, butenolide, pentadienolid, alkaloit từ loài erythrophleum, ionophore, các chất kích thích - adrenoceptor, v.v.), các chất chống loạn nhịp, chất chống tăng huyết áp, chất chống lipid huyết (dẫn xuất axit clofibric, dẫn xuất axit nicotinic, hormon và các chất tương tự, chất

kháng sinh, axit salixylic và dẫn xuất), thuốc chống giãn tĩnh mạch, chất cầm máu, (6) thuốc tác dụng trên máu và hệ tạo máu, ví dụ như thuốc chống thiếu máu, thuốc đông máu (thuốc cầm máu, thuốc chống đông tụ, thuốc chống huyết khối, thuốc tan huyết khối, các protein huyết và phân đoạn của chúng), (7) thuốc tác dụng trên đường tiêu hóa, ví dụ như thuốc trợ tiêu hóa (thuốc kích thích dạ dày, thuốc lợi mật), thuốc chống loét, thuốc chống tiêu chảy, (8) thuốc tác dụng tại chỗ;

chất hóa trị liệu, như (1) chất chống nhiễm khuẩn, ví dụ như thuốc diệt ngoại ký sinh trùng (các hydrocacbon đã được clo hóa, pyrethin, hợp chất được lưu huỳnh hóa), thuốc trừ giun sán, chất chống động vật nguyên sinh, chất chống bệnh sốt rét, chất diệt amit, thuốc chống Leishmania, chất chống trùng roi, chất chống trypanosoma, sulfonamit, thuốc chống vi khuẩn Mycobacterium, chất hóa trị liệu kháng virus, v.v., và (2) thuốc kìm tế bào, nghĩa là chất chống ung thư hoặc chất gây độc tế bào, như chất alkyl hóa, ví dụ như Mecloethamin hydroclorua (Nitrogen Mustard, Mustargen, HN2), Xyclophosphamit (Cytovan, endoxana), Ifosfamide (IFEX), Clorambucil (Leukeran), Melphalan (Phenylalanin Mustard, L-sarcosylsin, Alkeran, L-PAM), Busulfan (Myleran), Thiotepa (Triethylthiophosphoramit), Carmustine (BiCNU, BCNU), Lomustine (CeeNU, CCNU), Streptozocin (Zanosar) và chất tương tự; alkaloit từ thực vật, ví dụ như Vincristine (Oncovin), Vinblastin (Velban, Velbe), Paclitaxel (Taxol), và chất tương tự; chất chống chuyển hoá, ví dụ như Metotrexat (MTX), Mercaptopurin (Purinethol, 6-MP), Thioguanin (6-TG), Florouraxil (5-FU), Cytarabine (Cytosar-U, Ara-C), Azacitidine (Mylosar, 5-AZA) và chất tương tự; chất kháng sinh, ví dụ như Dactinomycin (Actinomycin D, Cosmegen), Doxorubicin (Adriamycin), Daunorubicin (duanomycin, Cerubidin), Idarubicin (Idamycin), Bleomycin (Blenoxan), Picamycin (Mithramycin, Mithracin), Mitomycin (Mutamycin) và chất tương tự, và chất chống tăng sinh tế bào khác, ví dụ như Hydroxyure (Hydrea), Procarbazine (Mutalane), Dacarbazine (DTIC-Dome), Cisplatin (Platinol) Carboplatin (Paraplatin), Asparaginaza (Elspar) Etoposide (VePesid, VP-16-213), Amsarcrine (AMSA, m-AMSA), Mitotane (Lysodren), Mitoxantrone (Novatrone), và chất tương tự.

Các dược chất được quan tâm còn được liệt kê trong: Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics (xuất bản lần thứ 9) (Goodman et al. eds) (McGraw-Hill) (1996); và 2001 Physician's Desk Reference.

Danh mục cụ thể và ví dụ về hoạt chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở: các hoạt chất xuất hiện ở bảng sau:

Danh mục điều trị	Lớp dược lý	Ví dụ cấu trúc
Thuốc giảm đau	Thuốc giảm đau opioid Thuốc giảm đau không opioid	Bao gồm các thuốc như Morphin, Meperidine và Propoxyphene Bao gồm các thuốc như Natri Salixilat, Diflunisal, Dẫn xuất Para-Aminophenol, Dẫn xuất Axit Anthranilic, và Dẫn xuất Axit Phenylpropionic
Thuốc gây mê		
Thuốc kháng khuẩn	Beta-lactam, Cephalosporin Beta-lactam, Penixilin Beta-lactam, các thuốc khác Macrolide Quinolone Sulfonamid Tetracyclin Thuốc kháng khuẩn, các thuốc khác	Bao gồm thuốc như Loracarbef Bao gồm thuốc như Trimethoprim, Vancomycin, Lincomycin, Clindamycin, Furazolidone, Nitrofurantoin, Linezolid, Baxitracin, Cloamphenicol, Daptomycin, Fosfomycin, Methenamin, Metronidazol, Mupirocin, Rifaximin, Spectinomycin
Thuốc chống co giật	Chất làm biến đổi kênh canxi Axit gamma-aminobutyric (GABA) Chất hiệp đồng Chất khử Glutamat Chất ức chế kênh natri	Bao gồm thuốc như Nifedipine Bao gồm thuốc như Clonazepam, Diazepam, và Phenobarbital
Chất chống bệnh sa sút trí tuệ	Chất ức chế cholinesteraza Các chất biến đổi con đường glutamat Thuốc chống bệnh sa sút trí tuệ, thuốc khác	 Bao gồm thuốc như Ergoloid Mesylat
Thuốc chống trầm cảm	Chất ức chế Monoamino Oxidaza (Loại A) Chất ức chế tái hấp thu Thuốc chống trầm cảm, thuốc khác	Bao gồm thuốc như Bupropion, Maprotiline, Mirtazapine, Trazodone
Thuốc chống nôn		
Thuốc diệt nấm		Bao gồm thuốc như Amphotericin B, và Ketoconazole

Thuốc chống bệnh gút		
Thuốc chống viêm	Glucocorticoid	Xem Adrenal Pharmacologic Class về các liệu pháp tương tự/có liên quan
	Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)	Xem Non-opioid Analgesics Pharmacologic Class về các liệu pháp tương tự/có liên quan
Thuốc chống đau nửa đầu	Thuốc gây sảy thai	Xem Analgesics Therapeutic Category về các liệu pháp tương tự/có liên quan
	Thuốc phòng bệnh	Xem Autonomic Agents and Cardiovascular Agents Therapeutic Categories về các liệu pháp tương tự/có liên quan
Thuốc chống Mycobacteria	Thuốc chống lao	Bao gồm thuốc như Isoniazid, Pyridoxine và Xycloserin
	Thuốc chống Mycobacteria, Thuốc khác	Bao gồm thuốc như Clofazimin, Dapson, Rifabutin
Thuốc chống khối u	Chất alkyl hóa	Bao gồm thuốc như Clorambuxil, Thiotepe, Busulfan, Dacarbazin, và Carmustine
	Chất chống chuyển hoá	Bao gồm thuốc như Metotrexate, Cytarabine, và Mercaptopurine
	Các chất điều biến miễn dịch và các vaccin	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là các kháng thể đơn dòng khác nhau, xytokin, interferon và interleukin
	Chất ức chế đích phân tử	Bao gồm thuốc như các vaccin, liệu pháp đối nghĩa và liệu pháp gen
	Các chất tương tự nucleosit	Bao gồm thuốc như dIdC, và AZT
	Chất bảo vệ	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là các vaccin
	Chất ức chế Topoisomeraza	
	Thuốc chống khối u, Thuốc khác	Bao gồm thuốc như Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin
Thuốc chống ký sinh trùng	Thuốc trừ giun sán	Bao gồm thuốc như Mebendazole, Pyrantel Pamoate, Bithionol, và Paromomycin
	Thuốc chống động vật nguyên sinh	Bao gồm thuốc như Cloroquine, Pyrimatamine, Metronidazole, Furazolidone, Melarsoprol, Suramin và Tetracyclin
	Thuốc diệt chấy rận/Thuốc trị ghẻ	Bao gồm thuốc như Crotamiton, Lindane, Benzyl Benzoat và Lưu huỳnh
Thuốc chống bệnh Parkinson	Chất ức chế Catechol O-methyltransferaza (COMT)	
	Chất chủ vận Dopamin	Bao gồm thuốc như Levodopa, và Deprenyl
	Thuốc chống bệnh Parkinson, thuốc khác	Bao gồm thuốc như Bzotropine, Biperidin, Bromocriptine, Diphenhydramine, Procyclidine, Selegiline, Trihexyphenidyl
Thuốc chống loạn tâm thần	Không phenothiazine	Bao gồm thuốc như Cloprothixene, và Thiothixen
	Không phenothiazine/Phenothiazine không điển hình	Bao gồm thuốc như Haloperidol, Molindone, và Loxapine
		Bao gồm thuốc như Fluphenazine

Thuốc kháng virus	Thuốc chống cytomegalovirus (CMV)	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học như các vaccin
	Thuốc chống mụn rộp	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là các vaccin và các protein tái tổ hợp
	Thuốc chống virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), Chất ức chế dung hợp	
	Chất chống HIV, Chất ức chế transcriptaza phiên mã ngược không phải nucleosit	
	Chất chống HIV, Nucleosit và chất ức chế transcriptaza phiên mã ngược nucleotit	
	Chất chống HIV, Chất ức chế proteaza	
	Thuốc chống bệnh cúm	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học như các vaccin, Flumist, và chất ức chế thymidin kinaza
	Thuốc kháng virus, Thuốc khác	Bao gồm thuốc như adefovir và ribavirin
Thuốc chống lo âu	Thuốc chống trầm cảm	
	Thuốc chống lo âu, Thuốc khác	Bao gồm thuốc như Buspirone và Meprobamate
Chất tự trị	Thuốc làm liệt thần kinh phó giao cảm	
	Thuốc tác dụng giống thần kinh phó giao cảm	
	Thuốc ức chế thần kinh giao cảm	Xem Cardiovascular Agents and Genitourinary Agents Therapeutic Categories về các liệu pháp tương tự/có liên quan
	Thuốc kích thích thần kinh giao cảm	Xem Cardiovascular Agents Therapeutic Category về các liệu pháp tương tự/có liên quan
Thuốc lưỡng cực		
Thuốc điều hòa glucoza máu	Thuốc chống hạ đường huyết	
	Thuốc làm giảm đường huyết, Insulin dùng qua đường miệng	
Sản phẩm máu/Chất biến đổi /Chất giãn nở thể tích	Thuốc chống đông máu	Bao gồm thuốc như Axetaminophen, dẫn xuất Coumarin, Aspirin, Heparin, và dẫn xuất Indandione
	Sản phẩm tạo máu	
	Chất làm đông máu	
	Chất ức chế kết tập tiểu cầu	
Thuốc tác dụng trên tim mạch	Chất chủ vận hệ alpha-adrenergic	Xem Autonomic Agents Therapeutic Category về các liệu pháp tương tự/có liên quan

	Chất phong bế hệ alpha-adrenergic	Bao gồm các thuốc như Phenolamin Mesylat, và Prazosin HCl
	Thuốc chống loạn nhịp	Bao gồm thuốc như Bretylium, Digitalis, Quinidin, và Atropin
	Thuốc phong bế hệ beta-adrenergic	Bao gồm thuốc như Atenolol và hợp chất liên quan
	Chất phong bế kênh canxi	Bao gồm thuốc như Nifedipine
	Thuốc cải thiện khả năng co bóp của cơ tim trực tiếp	
	Thuốc lợi tiểu	Bao gồm thuốc như Furosemide, và Spironolactone
	Chất gây rối loạn lipid máu	
	Chất ức chế hệ renin-angiotensin – aldosteron	Bao gồm thuốc như Captopril, và Saralasin Axetat
	Các chất gây giãn mạch	Bao gồm thuốc như Natri Nitroprusside, Nitroglycerin
Thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương	Amphetamin	
	Không amphetamin	
Thuốc dùng qua cho răng và đường miệng		Bao gồm thuốc như CHG
Thuốc dùng ngoài da	Thuốc gây tê ngoài da	Bao gồm thuốc như Lidocaine, Dibucaine, và Dipherodon
	Thuốc chống vi khuẩn ngoài da	Bao gồm thuốc như Bacitracin, Clorotetracyclin, và Erythromycin
	Thuốc diệt nấm ngoài da	Bao gồm thuốc như Haloprogin, Tolnaftate, Imidazole, và kháng sinh Polyen
	Thuốc chống viêm ngoài da	Bao gồm thuốc như Hydrocortisone, Amcinonide, và Desonide
	Thuốc trị ngứa ngoài da	Bao gồm thuốc như Benzocaine, Lidocaine, Pramoxine, Diphenhydramine, và Hydrocortisone
	Thuốc kháng virut ngoài da	Chất ức chế-HIV của transcriptaza phiên mã ngược (các chất tương tự nucleosit, các chất tương tự không phải nucleosit, và các chất tương tự nucleotit), chất ức chế đóng gói virut (Chất ức chế proteaza), Chất ức chế dung hợp, các chất tương tự Nucleosit-Virut ecpet (Acyclovir, Valacyclovir, Famciclovir và Penciclovir), Interferon Alpha, và Imiquimod
	Thuốc tróc lớp sừng ngoài da	Bao gồm thuốc như Urê, và Axit salixylic
	Chất ức chế nguyên phân ngoài da	Bao gồm thuốc như Vinblastine, và Vincristine
	Thuốc quang hóa trị liệu ngoài da	Bao gồm thuốc như Hydroquinone và Trioxsalen
	Retinoid ngoài da	Bao gồm thuốc như Tretinoin
	Dẫn xuất hắc ín ngoài da	Bao gồm thuốc như dẫn xuất Anthraquinon (Anthralin)

	Các chất tương tự Vitamin D ngoài da	Bao gồm thuốc như Calcitriol, và Calcipotriol
	Chất chăm sóc vết thương ngoài da	Bao gồm thuốc như Collagenaza, Sutilain và Dextranome
	Thuốc trị mụn trứng cá ngoài da	Bao gồm thuốc như Benzoyl Peroxit, và Axit salixylic
	Thuốc chắn UVA/UVB ngoài da	Bao gồm các hoạt chất như 3-Benzyliden-Camphor, axit 2-phenylbenzimidazol-5-sulfonic, Octyl Salixilat, Homosalat, Octylmethyl PABA, Octyl Metoxycinnamate, Octocrylene, Oxybenzone, Menthyl Anthranilate, Titan dioxit, Kẽm Oxit, Avobenzone
Các chất ức chế/chất thay thế	Thuốc cai rượu	
Chất thay thế enzym/Chất biến đổi		
Thuốc tiêu hóa	Thuốc chống co thắt, Thuốc phong bế histamin ₂ (H ₂) hệ tiêu hóa Thuốc điều trị hội chứng ruột dễ bị kích thích Các chất bảo vệ Chất ức chế bơm proton Thuốc tiêu hóa, thuốc khác	Bao gồm thuốc như Cimetidine, và Ranitidine
Thuốc tác dụng trên hệ niệu sinh dục	Thuốc chống co thắt, tác dụng trên hệ tiết niệu Thuốc điều trị phì đại tuyến tiền liệt lành tính Thuốc điều trị bệnh liệt dương Prostaglandin	Xem Autonomic Agents and Cardiovascular Agents Therapeutic Categories về các liệu pháp tương tự/có liên quan
Thuốc hormon, Chất kích thích/Chất thay thế/Chất biến đổi hormon	Tuyến thượng thận Thuốc điều trị bệnh xương tủy cận giáp/chuyển hóa Tuyến yên Prostaglandin	Xem Hormonal Agents, Stimulant/Replacement/Modifying Therapeutic Category về các liệu pháp tương tự/có liên quan Xem Anti-inflammatories Therapeutic Category về các liệu pháp tương tự/có liên quan Xem Genitourinary Agents Therapeutic Category về liệu pháp tương tự/có liên quan

Chất hormon, chất ức chế	Hormon/Chất biến đổi giới tính Tuyến giáp	Bao gồm thuốc như Levothyroxine Natri, và Methimazole
	Tuyến thượng thận	
Chất miễn dịch	Tuyến yên	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là hGH
	Hormon/Chất biến đổi giới tính	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là Estradiol
	Tuyến giáp	
	Các chất kích thích miễn dịch	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là kháng thể đơn dòng khác nhau, interferon và interleukin
Thuốc điều trị bệnh viêm ruột	Chất ức chế miễn dịch	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là kháng thể đơn dòng khác nhau, interferon và interleukin
	Các chất điều biến miễn dịch	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là kháng thể đơn dòng khác nhau, interferon và interleukin
	Glucocorticoid	Xem Hormonal Agents, Stimulant/Replacement/Modifying Therapeutic Category về các liệu pháp tương tự/có liên quan
	Salicylat	
Thuốc tác dụng trên mắt	Sulfonamit	Xem Antibacterials Therapeutic Category về các liệu pháp tương tự/có liên quan
	Thuốc chống dị ứng mắt	Bao gồm thuốc như cromolyn
	Thuốc kháng khuẩn cho mắt	Bao gồm thuốc như bacitracin, cloramphenicol, erythromycin, và polymyxin B sulfat
	Thuốc kháng nấm mắt	Bao gồm thuốc như amphotericin B, miconazole, natamycin và nystatin
	Thuốc chống tăng nhãn áp ở mắt	Bao gồm thuốc như pilocarpine HCl, carbachol, physostigmine salicylat, isoflurophat, và acetazolamit
	Thuốc chống viêm mắt	Bao gồm thuốc như hydrocortisone, dexamethasone, và medrysone
	Thuốc chống virus mắt	Bao gồm thuốc như idoxuridine, trifluridine, Đối nghĩa, và vidarabine
	Thuốc mắt, Thuốc khác	Bao gồm thuốc như formivirsen
Thuốc tai	Thuốc kháng khuẩn tai	Bao gồm thuốc như cloramphenicol, neomycin sulfat, và polymyxin
	Thuốc chống viêm tai	
Thuốc tác dụng trên đường hô hấp	Chất kháng histamin	
	Kháng leukotrien	
	Thuốc giãn phế quản, Thuốc kháng cholinergic	
	Thuốc giãn phế quản, Thuốc chống viêm	Bao gồm thuốc như dẫn xuất corticosteroid
	Thuốc giãn phế quản, chất ức chế phosphodiesteraza 2 (Xanthine)	

Thuốc giãn phế quản, kích thích thần kinh giao cảm	Bao gồm thuốc như albuterol, terbutaline, và isoproterenol
Chất làm ổn định tế bào Mast	Bao gồm thuốc như cromolyn natri
Thuốc tiêu nhày	
Thuốc tác dụng trên đường hô hấp,	Bao gồm thuốc như chất ức chế alpha-1-proteinaza, Human; benzonatate; guaifenesin; glyxerol đã được iot hóa; kali iodua;
Thuốc khác	tetrahydrozoline
Thuốc an thần/Thuốc ngủ	
Chất giãn cơ xương	Bao gồm thuốc như carisoprodol, clophenesin cacbamat, clozoxazon, và xyclobenzaprin HCl
Chất dinh dưỡng/Các khoáng chất/Chất điện phân trị liệu	Chất điện phân/Các khoáng chất
Chất gây độc	Vitamin Chất đối kháng opioid

Các hợp chất cụ thể được quan tâm còn bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

các chất kháng khối u, như được nêu trong patent Mỹ số 5880161, 5877206, 5786344, 5760041, 5753668, 5698529, 5684004, 5665715, 5654484, 5624924, 5618813, 5610292, 5597831, 5530026, 5525633, 5525606, 5512678, 5508277, 5463181, 5409893, 5358952, 5318965, 5223503, 5214068, 5196424, 5109024, 5106996, 5101072, 5077404, 5071848, 5066493, 5019390, 4996229, 4996206, 4970318, 4968800, 4962114, 4927828, 4892887, 4889859, 4886790, 4882334, 4882333, 4871746, 4863955, 4849563, 4845216, 4833145, 4824955, 4785085, 476925, 4684747, 4618685, 4611066, 4550187, 4550186, 4544501, 4541956, 4532327, 4490540, 4399283, 4391982, 4383994, 4294763, 4283394, 4246411, 4214089, 4150231, 4147798, 4056673, 4029661, 4012448;

chất tác dụng trên tâm thần/hướng tâm thần, như được mô tả trong patent Mỹ số 5192799, 5036070, 4778800, 4753951, 4590180, 4690930, 4645773, 4427694, 4424202, 4440781, 5686482, 5478828, 5461062, 5387593, 5387586, 5256664, 5192799, 5120733, 5036070, 4977167, 4904663, 4788188, 4778800, 4753951, 4690930, 4645773, 4631285, 4617314, 4613600, 4590180, 4560684, 4548938, 4529727, 4459306, 4443451, 4440781, 4427694, 4424202, 4397853, 4358451, 4324787, 4314081, 4313896, 4294828, 4277476, 4267328, 4264499, 4231930,

4194009, 4188388, 4148796, 4128717, 4062858, 4031226, 4020072, 4018895, 4018779, 4013672, 3994898, 3968125, 3939152, 3928356, 3880834, 3668210;

thuốc tác dụng trên tim mạch, như được mô tả trong patent Mỹ số 4966967, 5661129, 5552411, 5332737, 5389675, 5198449, 5079247, 4966967, 4874760, 4954526, 5051423, 4888335, 4853391, 4906634, 4775757, 4727072, 4542160, 4522949, 4524151, 4525479, 4474804, 4520026, 4520026, 5869478, 5859239, 5837702, 5807889, 5731322, 5726171, 5723457, 5705523, 5696111, 5691332, 5679672, 5661129, 5654294, 5646276, 5637586, 5631251, 5612370, 5612323, 5574037, 5563170, 5552411, 5552397, 5547966, 5482925, 5457118, 5414017, 5414013, 5401758, 5393771, 5362902, 5332737, 5310731, 5260444, 5223516, 5217958, 5208245, 5202330, 5198449, 5189036, 5185362, 5140031, 5128349, 5116861, 5079247, 5070099, 5061813, 5055466, 5051423, 5036065, 5026712, 5011931, 5006542, 4981843, 4977144, 4971984, 4966967, 4959383, 4954526, 4952692, 4939137, 4906634, 4889866, 4888335, 4883872, 4883811, 4847379, 4835157, 4824831, 4780538, 4775757, 4774239, 4771047, 4769371, 4767756, 4762837, 4753946, 4752616, 4749715, 4738978, 4735962, 4734426, 4734425, 4734424, 4730052, 4727072, 4721796, 4707550, 4704382, 4703120, 4681970, 4681882, 4670560, 4670453, 4668787, 4663337, 4663336, 4661506, 4656267, 4656185, 4654357, 4654356, 4654355, 4654335, 4652578, 4652576, 4650874, 4650797, 4649139, 4647585, 4647573, 4647565, 4647561, 4645836, 4639461, 4638012, 4638011, 4632931, 4631283, 4628095, 4626548, 4614825, 4611007, 4611006, 4611005, 4609671, 4608386, 4607049, 4607048, 4595692, 4593042, 4593029, 4591603, 4588743, 4588742, 4588741, 4582854, 4575512, 4568762, 4560698, 4556739, 4556675, 4555571, 4555570, 4555523, 4550120, 4542160, 4542157, 4542156, 4542155, 4542151, 4537981, 4537904, 4536514, 4536513, 4533673, 4526901, 4526900, 4525479, 4524151, 4522949, 4521539, 4520026, 4517188, 4482562, 4474804, 4474803, 4472411, 4466979, 4463015, 4456617, 4456616, 4456615, 4418076, 4416896, 4252815, 4220594, 4190587, 4177280, 4164586, 4151297, 4145443, 4143054, 4123550, 4083968, 4076834, 4064259, 4064258, 4064257, 4058620, 4001421, 3993639, 3991057, 3982010, 3980652, 3968117, 3959296, 3951950, 3933834, 3925369, 3923818, 3898210, 3897442,

3897441, 3886157, 3883540, 3873715, 3867383, 3873715, 3867383, 3691216, 3624126;

chất kháng vi sinh vật như được mô tả trong patent Mỹ số 5902594, 5874476, 5874436, 5859027, 5856320, 5854242, 5811091, 5786350, 5783177, 5773469, 5762919, 5753715, 5741526, 5709870, 5707990, 5696117, 5684042, 5683709, 5656591, 5643971, 5643950, 5610196, 5608056, 5604262, 5595742, 5576341, 5554373, 5541233, 5534546, 5534508, 5514715, 5508417, 5464832, 5428073, 5428016, 5424396, 5399553, 5391544, 5385902, 5359066, 5356803, 5354862, 5346913, 5302592, 5288693, 5266567, 5254685, 5252745, 5209930, 5196441, 5190961, 5175160, 5157051, 5096700, 5093342, 5089251, 5073570, 5061702, 5037809, 5036077, 5010109, 4970226, 4916156, 4888434, 4870093, 4855318, 4784991, 4746504, 4686221, 4599228, 4552882, 4492700, 4489098, 4489085, 4487776, 4479953, 4477448, 4474807, 4470994, 4370484, 4337199, 4311709, 4308283, 4304910, 4260634, 4233311, 4215131, 4166122, 4141981, 4130664, 4089977, 4089900, 4069341, 4055655, 4049665, 4044139, 4002775, 3991201, 3966968, 3954868, 3936393, 3917476, 3915889, 3867548, 3865748, 3867548, 3865748, 3783160, 3764676, 3764677;

chất chống viêm như được mô tả trong patent Mỹ số 5872109, 5837735, 5827837, 5821250, 5814648, 5780026, 5776946, 5760002, 5750543, 5741798, 5739279, 5733939, 5723481, 5716967, 5688949, 5686488, 5686471, 5686434, 5684204, 5684041, 5684031, 5684002, 5677318, 5674891, 5672620, 5665752, 5656661, 5635516, 5631283, 5622948, 5618835, 5607959, 5593980, 5593960, 5580888, 5552424, 5552422, 5516764, 5510361, 5508026, 5500417, 5498405, 5494927, 5476876, 5472973, 5470885, 5470842, 5464856, 5464849, 5462952, 5459151, 5451686, 5444043, 5436265, 5432181, RE034918, 5393756, 5380738, 5376670, 5360811, 5354768, 5348957, 5347029, 5340815, 5338753, 5324648, 5319099, 5318971, 5312821, 5302597, 5298633, 5298522, 5298498, 5290800, 5290788, 5284949, 5280045, 5270319, 5266562, 5256680, 5250700, 5250552, 5248682, 5244917, 5240929, 5234939, 5234937, 5232939, 5225571, 5225418, 5220025, 5212189, 5212172, 5208250, 5204365, 5202350, 5196431, 5191084, 5187175, 5185326, 5183906, 5177079, 5171864, 5169963, 5155122, 5143929, 5143928, 5143927, 5124455, 5124347, 5114958, 5112846, 5104656, 5098613, 5095037, 5095019,

5086064, 5081261, 5081147, 5081126, 5075330, 5066668, 5059602, 5043457,
 5037835, 5037811, 5036088, 5013850, 5013751, 5013736, 500654, 4992448, 4992447,
 4988733, 4988728, 4981865, 4962119, 4959378, 4954519, 4945099, 4942236,
 4931457, 4927835, 4912248, 4910192, 4904786, 4904685, 4904674, 4904671,
 4897397, 4895953, 4891370, 4870210, 4859686, 4857644, 4853392, 4851412,
 4847303, 4847290, 4845242, 4835166, 4826990, 4803216, 4801598, 4791129,
 4788205, 4778818, 4775679, 4772703, 4767776, 4764525, 4760051, 4748153,
 4725616, 4721712, 4713393, 4708966, 4695571, 4686235, 4686224, 4680298,
 4678802, 4652564, 4644005, 4632923, 4629793, 4614741, 4599360, 4596828,
 4595694, 4595686, 4594357, 4585755, 4579866, 4578390, 4569942, 4567201,
 4563476, 4559348, 4558067, 4556672, 4556669, 4539326, 4537903, 4536503,
 4518608, 4514415, 4512990, 4501755, 4495197, 4493839, 4465687, 4440779,
 4440763, 4435420, 4412995, 4400534, 4355034, 4335141, 4322420, 4275064,
 4244963, 4235908, 4234593, 4226887, 4201778, 4181720, 4173650, 4173634,
 4145444, 4128664, 4125612, 4124726, 4124707, 4117135, 4027031, 4024284,
 4021553, 4021550, 4018923, 4012527, 4011326, 3998970, 3998954, 3993763,
 3991212, 3984405, 3978227, 3978219, 3978202, 3975543, 3968224, 3959368,
 3949082, 3949081, 3947475, 3936450, 3934018, 3930005, 3857955, 3856962,
 3821377, 3821401, 3789121, 3789123, 3726978, 3694471, 3691214, 3678169,
 3624216;

chất ức chế miễn dịch, như được mô tả trong patent Mỹ số 4450159, 4450159,
 5905085, 5883119, 5880280, 5877184, 5874594, 5843452, 5817672, 5817661,
 5817660, 5801193, 5776974, 5763478, 5739169, 5723466, 5719176, 5696156,
 5695753, 5693648, 5693645, 5691346, 5686469, 5686424, 5679705, 5679640,
 5670504, 5665774, 5665772, 5648376, 5639455, 5633277, 5624930, 5622970,
 5605903, 5604229, 5574041, 5565560, 5550233, 5545734, 5540931, 5532248,
 5527820, 5516797, 5514688, 5512687, 5506233, 5506228, 5494895, 5484788,
 5470857, 5464615, 5432183, 5431896, 5385918, 5349061, 5344925, 5330993,
 5308837, 5290783, 5290772, 5284877, 5284840, 5273979, 5262533, 5260300,
 5252732, 5250678, 5247076, 5244896, 5238689, 5219884, 5208241, 5208228,
 5202332, 5192773, 5189042, 5169851, 5162334, 5151413, 5149701, 5147877,
 5143918, 5138051, 5093338, 5091389, 5068323, 5068247, 5064835, 5061728,

5055290, 4981792, 4810692, 4410696, 4346096, 4342769, 4317825, 4256766, 4180588, 4000275, 3759921;

thuốc giảm đau, như được mô tả trong patent Mỹ số 5292736, 5688825, 5554789, 5455230, 5292736, 5298522, 5216165, 5438064, 5204365, 5017578, 4906655, 4906655, 4994450, 4749792, 4980365, 4794110, 4670541, 4737493, 4622326, 4536512, 4719231, 4533671, 4552866, 4539312, 4569942, 4681879, 4511724, 4556672, 4721712, 4474806, 4595686, 4440779, 4434175, 4608374, 4395402, 4400534, 4374139, 4361583, 4252816, 4251530, 5874459, 5688825, 5554789, 5455230, 5438064, 5298522, 5216165, 5204365, 5030639, 5017578, 5008264, 4994450, 4980365, 4906655, 4847290, 4844907, 4794110, 4791129, 4774256, 4749792, 4737493, 4721712, 4719231, 4681879, 4670541, 4667039, 4658037, 4634708, 4623648, 4622326, 4608374, 4595686, 4594188, 4569942, 4556672, 4552866, 4539312, 4536512, 4533671, 4511724, 4440779, 4434175, 4400534, 4395402, 4391827, 4374139, 4361583, 4322420, 4306097, 4252816, 4251530, 4244955, 4232018, 4209520, 4164514, 4147872, 4133819, 4124713, 4117012, 4064272, 4022836, 3966944;

chất tác dụng trên hệ cholinergic, như được mô tả trong patent Mỹ số 5219872, 5219873, 5073560, 5073560, 5346911, 5424301, 5073560, 5219872, 4900748, 4786648, 4798841, 4782071, 4710508, 5482938, 5464842, 5378723, 5346911, 5318978, 5219873, 5219872, 5084281, 5073560, 5002955, 4988710, 4900748, 4798841, 4786648, 4782071, 4745123, 4710508;

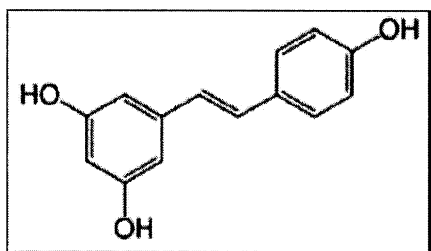
chất gây tiết cholin, như được nêu trong patent Mỹ số 5091528, 5091528, 4835157, 5708015, 5594027, 5580892, 5576332, 5510376, 5482961, 5334601, 5202347, 5135926, 5116867, 5091528, 5017618, 4835157, 4829086, 4579867, 4568679, 4469690, 4395559, 4381309, 4363808, 4343800, 4329289, 4314943, 4311708, 4304721, 4296117, 4285873, 4281189, 4278608, 4247710, 4145550, 4145425, 4139535, 4082843, 4011321, 4001421, 3982010, 3940407, 3852468, 3832470;

chất kháng histamin, như được mô tả trong patent Mỹ số 5874479, 5863938, 5856364, 5770612, 5702688, 5674912, 5663208, 5658957, 5652274, 5648380, 5646190, 5641814, 5633285, 5614561, 5602183, 4923892, 4782058, 4393210, 4180583, 3965257, 3946022, 3931197;

chất steroid, như được mô tả trong patent Mỹ số 5863538, 5855907, 5855866, 5780592, 5776427, 5651987, 5346887, 5256408, 5252319, 5209926, 4996335, 4927807, 4910192, 4710495, 4049805, 4004005, 3670079, 3608076, 5892028, 5888995, 5883087, 5880115, 5869475, 5866558, 5861390, 5861388, 5854235, 5837698, 5834452, 5830886, 5792758, 5792757, 5763361, 5744462, 5741787, 5741786, 5733899, 5731345, 5723638, 5721226, 5712264, 5712263, 5710144, 5707984, 5705494, 5700793, 5698720, 5698545, 5696106, 5677293, 5674861, 5661141, 5656621, 5646136, 5637691, 5616574, 5614514, 5604215, 5604213, 5599807, 5585482, 5565588, 5563259, 5563131, 5561124, 5556845, 5547949, 5536714, 5527806, 5506354, 5506221, 5494907, 5491136, 5478956, 5426179, 5422262, 5391776, 5382661, 5380841, 5380840, 5380839, 5373095, 5371078, 5352809, 5344827, 5344826, 5338837, 5336686, 5292906, 5292878, 5281587, 5272140, 5244886, 5236912, 5232915, 5219879, 5218109, 5215972, 5212166, 5206415, 5194602, 5166201, 5166055, 5126488, 5116829, 5108996, 5099037, 5096892, 5093502, 5086047, 5084450, 5082835, 5081114, 5053404, 5041433, 5041432, 5034548, 5032586, 5026882, 4996335, 4975537, 4970205, 4954446, 4950428, 4946834, 4937237, 4921846, 4920099, 4910226, 4900725, 4892867, 4888336, 4885280, 4882322, 4882319, 4882315, 4874855, 4868167, 4865767, 4861875, 4861765, 4861763, 4847014, 4774236, 4753932, 4711856, 4710495, 4701450, 4701449, 4689410, 4680290, 4670551, 4664850, 4659516, 4647410, 4634695, 4634693, 4588530, 4567000, 4560557, 4558041, 4552871, 4552868, 4541956, 4519946, 4515787, 4512986, 4502989, 4495102; các phần mô tả của các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Cũng được quan tâm là các hoạt chất được liệt kê trong Phụ lục A của đơn Mỹ số 61/276,057 nộp ngày 6 tháng 5 năm 2009; phần mô tả của tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, chất này là hoạt chất resveratrol. Hoạt chất resveratrol có nghĩa là resveratrol, (tức là, *trans*-3,5,4'-Trihydroxystilbene; 3,4',5-Stilbenetriol; *trans*-Resveratrol; (E)-5-(*p*-Hydroxystyryl)resorcinol) được mô tả bằng công thức:



hoặc chất tương tự hoặc dẫn xuất của chúng, ví dụ, như được mô tả trong patent Mỹ số 7,026,518; 6,790,869 và 6,572,882; phần mô tả của các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, hoạt chất là hoạt chất retinol, ví dụ, este của retinol (vitamin A), như retinyl palmitat, tức là [(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-dimetyl-9-(2,6,6-trimetyl-1-xyclohexenyl)nona-2,4,6,8-tetraenyl]hexadecanoat.

Theo một số phương án, hoạt chất là axit salicylic, tức là axit 2-hydroxybenzoic.

Hoạt chất được quan tâm còn bao gồm các chất được liệt kê trong Phụ lục I của đơn này.

Cũng được quan tâm là các chất tương tự của các hợp chất trên đây.

Đối với tất cả các hoạt chất trên đây, hoạt chất có thể có mặt ở dạng thích hợp bất kỳ. Trong một số ví dụ, hoạt chất có mặt ở dạng hòa tan rất ít trong nước. Hòa tan rất ít có nghĩa là hoạt chất có mặt ở dạng mà ít tan trong nước hoặc không tan trong nước. Ít tan trong nước có nghĩa là chất mà tan ít trong nước. Theo các phương án này, độ tan của chất này trong nước, nếu có thể, là 0,5 g/lít hoặc thấp hơn, như 0,25 g/lít hoặc thấp hơn, bao gồm 0,1 g/lít hoặc thấp hơn. Chất không tan trong nước là chất mà gần như không có khả năng hòa tan, nếu có thể tan, trong nước. Ví dụ về dạng của hoạt chất được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: phân tử nhỏ không tích điện, peptit và protein khối lượng phân tử cao, polysacarit và axit nucleic, v.v..

Trong một số trường hợp, các hạt được bao, sao cho chúng chứa lớp bao trên bề mặt ngoài của chúng. Các lớp bao được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các lớp nguyên liệu tạo ra sự giải phóng có kiểm soát của hoạt chất từ các hạt vào môi trường của các hạt này. Lớp bao được quan tâm bao gồm lớp bao polyme có thể chấp nhận được về mặt sinh lý. Nguyên liệu có thể được sử dụng trong lớp bao giải phóng có kiểm soát bao gồm, nhưng không giới hạn ở: Bơ hạt *Acrocomia Aculeata*, bơ hạnh nhân, bơ lô hội, bơ hạt mơ, bơ Argan, Bơ hạt *Attalea Maripa*, bơ trái bơ, bơ Babassu, bơ

Bacuri, bơ Bagura Soft, bơ Baobab Soft, Bơ hạt Bassia Butyracea, Bơ hạt Bassia Latifolia, Bơ hạt quả lý chua đen, bơ hạt Brazil, bơ Camelina, bơ Camellia, bơ Candelilla, bơ Carnauba, Bơ hạt Carpotroche Brasiliensis, bơ Chamomile, Bơ cacao, bơ dừa, bơ cà phê, bơ bông mềm, bơ Cranberry, bơ Cupuacu, Bơ hạt nho, bơ hạt phỉ, Bơ hạt cây gai dầu, bơ cỏ đuôi ngựa, bơ Illipe, bơ hạt xoài châu Phi Irvingia Gabonensis, bơ Jojoba, bơ Karite, bơ Kokum, bơ Kukui, bơ Lavender, bơ chanh, bơ Lime, bơ Macadamia, bơ xoài, bơ Marula, bơ Monoi, bơ Mowrah, bơ Mucaja, bơ Murumuru, bơ Olea, bơ ô liu, bơ cam, dầu cọ, bơ Passion, bơ Phulwara, bơ Pistachio, bơ quả lựu, bơ bí ngô, bơ quả mâm xôi, bơ gạo, bơ muối, bơ Sapucainha, bơ vùng, bơ hạt mỡ, bơ đậu tương, bơ mù u, bơ hạt hướng dương, bơ hạnh nhân, bơ quả quýt, bơ hạt Tucuma, bơ Ucuuba, bơ mầm lúa mỳ, shellac, sáp ong, sáp glyco, sáp thầu dầu, sáp carnauba, rượu stearyllic, glyxeryl monostearat, glyxeryl distearat, glyxerol palmitostearat, etylxenluloza, nhựa acrylic, axit di-polylactic, xenluloza axetat butyrat, polyvinyl clorua, polyvinyl axetat, vinyl pyrolidon, polyetylen, polymetacrylat, metylmetacrylat, 2-hydroxymetacrylat, metacrylat hydrogel, 1,3 butylen glycol, etylen glycol metacrylat, và/hoặc polyetylen glycol. Trong chế phẩm nền giải phóng có kiểm soát, nguyên liệu nền cũng có thể bao gồm, ví dụ metylxenluloza được hydrat hóa, sáp carnauba và rượu stearyllic, carbopol 934, silicon, glyxeryl tristearat, metyl acrylat-metyl metacrylat, polyvinyl clorua, polyetylen, và/hoặc flocacbon halogen hóa.

Chế phẩm dùng tại chỗ

Các khía cạnh của sáng chế còn bao gồm chế phẩm dùng tại chỗ mà được tạo ra để phủ lên vị trí tại chỗ của đối tượng. Chế phẩm dùng tại chỗ theo sáng chế bao gồm: (a) các hạt canxi phosphat dạng nano xộp, hình cầu, đồng đều, cứng chứa cấu trúc có lỗ mà xác định khoảng không bên trong và lượng hoạt chất có mặt trong khoảng không bên trong đó; và (b) tá dược lỏng phân phối tại chỗ.

Chế phẩm dùng tại chỗ theo sáng chế là các chế phẩm mà được bào chế để phân phối hoạt chất đến vị trí tại chỗ, như bề mặt niêm mạc hoặc bề mặt da được sừng hóa của đối tượng động vật có vú, như đối tượng người. Bề mặt niêm mạc có nghĩa là vị trí của đối tượng mà bao gồm màng niêm mạc, như bên trong miệng, bên trong mũi, v.v.. Bề mặt da được sừng hóa có nghĩa là vị trí trên da của đối tượng, tức là vị trí phủ bên ngoài hoặc bao bọc cơ thể động vật. Do chế phẩm dùng tại chỗ theo sáng chế được bào chế để phân phối đến vị trí tại chỗ, chúng được bào chế để phù hợp về mặt sinh lý với

vị trí tại chỗ mà chúng được bào chế cho. Do đó, khi tiếp xúc với bề mặt da được sừng hóa đích mà chúng được bào chế cho, chế phẩm dùng tại chỗ này không gây ra các phản ứng sinh lý đáng kể, nếu có, (như chứng viêm hoặc sự kích ứng) mà sẽ làm cho việc sử dụng chế phẩm dùng tại chỗ này không thích hợp để sử dụng tại chỗ.

Như nêu trên, chế phẩm dùng tại chỗ bao gồm tập hợp các các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất. Trong một số trường hợp, các chế phẩm này là các chế phẩm, trong đó ít nhất một lượng, ví dụ 10% hoặc nhiều hơn, 25% hoặc nhiều hơn, 50% hoặc nhiều hơn, 75% hoặc nhiều hơn, 80% hoặc nhiều hơn, 90% hoặc nhiều hơn theo khối lượng, bao gồm gần như toàn bộ, ví dụ 95% hoặc nhiều hơn, 97% hoặc nhiều hơn, 99% hoặc nhiều hơn, theo khối lượng của các hạt của chế phẩm bao gồm lượng hoạt chất bên trong. Lượng thành phần hoạt chất (mà được tạo thành từ một hoặc nhiều hoạt chất riêng biệt) mà được liên kết với các hạt có thể thay đổi phụ thuộc vào (các) hoạt chất cụ thể tạo thành các hạt liên kết hoạt chất, và theo một số phương án nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2000 mg/g, như từ 0,1 đến 1000 mg/g và gồm từ 1 tới 300 mg/g (các) hoạt chất/gam hạt.

Trong chế phẩm dùng tại chỗ nhất định của sáng chế, sự phân bố đường kính đối với các hạt của chúng có thể có mặt, trong đó trong một số trường hợp phần lớn (như 60% hoặc nhiều hơn, 75% hoặc nhiều hơn, 90% hoặc nhiều hơn, 95% hoặc nhiều hơn) các hạt có đường kính nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20 μm , như từ 0,1 đến 10 μm , và bao gồm từ 0,1 đến 2 μm . Trong một số ví dụ, tỷ lệ của các hạt mà có đường kính hạt trung bình là 2 μm hoặc nhỏ hơn là 50% hoặc nhiều hơn theo số lượng, như 70% hoặc nhiều hơn theo số lượng, bao gồm 90% hoặc nhiều hơn theo số lượng.

Như nêu trên, các chế phẩm dùng tại chỗ của sáng chế còn bao gồm tá dược lỏng phân phối tại chỗ. Tá dược lỏng phân phối (tức là, thành phần phân phối tại chỗ) chỉ một phần của chế phẩm dùng tại chỗ mà không phải là các hạt mang hoạt chất. Lượng các hạt mang hoạt chất mà có mặt trong chế phẩm dùng và do vậy được kết hợp với tá dược lỏng phân phối có thể thay đổi. Theo một số phương án, lượng hạt mang hoạt chất có mặt trong tá dược lỏng phân phối nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200 mg/g, như từ 0,1 đến 100 mg/g và bao gồm từ 1 đến 50 mg/g các hạt mang hoạt chất cho một gam tá dược lỏng phân phối. Theo một số phương án, các hạt có mặt trong chế phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 80% theo khối

lượng, như từ khoảng 0,01 đến khoảng 70% theo khối lượng, và bao gồm từ khoảng 0,05 đến khoảng 60% theo khối lượng.

Tá dược lỏng phân phối được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chế phẩm thích hợp để phân phối qua một hoặc nhiều đường trong số đường miệng, tại chỗ, tiêm, cấy, qua mắt, qua tai, qua trực tràng, qua âm đạo, v.v. Theo một số phương án, tá dược lỏng được bào chế để sử dụng cho vùng hoặc bề mặt tại chỗ của đối tượng, như bề mặt da được sùng hóa. Chế phẩm này có thể được bào chế dưới dạng dung dịch ổn định hoặc huyền phù chứa các thành phần, ví dụ, trong dung môi nước. Nếu muốn, các thành phần này có thể được kết hợp với một hoặc nhiều nguyên liệu chất mang để tạo thành dung dịch, huyền phù, gel, thuốc xức, kem, thuốc mỡ, thuốc phun khí dung hoặc dạng tương tự, nếu muốn. Được quan tâm trong một số phương án là tá dược lỏng phân phối chứa nước, tức là tá dược lỏng chứa nước mà bao gồm lượng nước nhất định. Ví dụ về tá dược lỏng chứa nước bao gồm tá dược lỏng hydrogel, thuốc phun xịt, huyết thanh, v.v..

Chế phẩm dùng tại chỗ cũng có thể chứa tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý khác hoặc các chất phụ gia thứ yếu khác, cụ thể là có liên quan đến các tính chất cảm quan, như mùi thơm, chất tạo màu, chất đệm, chất làm mát (ví dụ mentol), chất làm ổn định hoặc chất tương tự. Tá dược và các chất phụ gia thứ yếu sẽ có mặt với lượng thông thường, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001% đến 5%, như 0,001-2%, theo khối lượng, và trong một số trường hợp không vượt quá tổng 10% theo khối lượng.

Như nêu trên, được quan tâm trong một số phương án là chế phẩm dùng bán rắn, như gel, kem và thuốc mỡ. Các chế phẩm này có thể là hỗn hợp của (ngoài hoạt chất) nước, polyme tan trong nước, các chất bảo quản, rượu, rượu đa hóa trị, chất nhũ hóa, sáp, dung môi, các chất làm đặc, chất dẻo hoá, chất điều chỉnh độ pH, chất giữ nước và chất tương tự. Ngoài ra, các chế phẩm này còn có thể chứa các tá dược có thể chấp nhận được về mặt sinh lý hoặc các chất phụ gia thứ yếu khác, như hương liệu, các chất tạo màu, chất đệm, chất làm ổn định hoặc chất tương tự.

Cũng được quan tâm là chế phẩm rắn, như chế phẩm miếng dán tại chỗ. Chế phẩm miếng dán tại chỗ có thể thay đổi đáng kể. Chế phẩm miếng dán tại chỗ có thể bao gồm lớp hoạt chất, lớp nền và lớp lót ngăn chặn bề mặt dính dính sớm. Lớp hoạt chất có thể bao gồm tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý hoặc các chất phụ gia thứ yếu khác, như hương liệu, các chất tạo màu, chất đệm, chất làm ổn định hoặc chất

tương tự. Lớp nền có thể được tạo ra từ vật liệu đàn hồi mà có khả năng phù hợp trong chuyển động cơ thể người và bao gồm, ví dụ, các màng nhựa dẻo, các loại vải không dệt khác nhau, vải dệt, spandex, và vật liệu tương tự. Có thể sử dụng các lớp phủ trợ khác nhau, bao gồm các vật liệu khác nhau mà có thể được sử dụng trong cao dán, được mô tả dưới đây. Theo cách khác, lớp phủ bằng vải dệt hoặc không dệt có thể được sử dụng, cụ thể là lớp phủ bằng vật liệu đàn hồi, mà cho phép vận chuyển nhiệt và hơi. Các lớp phủ này cho phép làm mát vị trí đau, mà đem lại sự thoải mái nhiều hơn, trong khi vẫn bảo vệ gel khỏi sự loại bỏ cơ học. Lớp lót ngăn chặn bề mặt dính dính sớm có thể được làm bằng vật liệu thông thường bất kỳ, trong đó các màng ngăn chặn bề mặt dính dính sớm điển hình bao gồm polyeste, như PET hoặc PP, và vật liệu tương tự.

Các phương án của các chế phẩm này thể hiện độ ổn định lớn hơn đối với ánh sáng UV, bao gồm cả tia UVA và UVB, so với các chế phẩm khác chứa hoạt chất này, ví dụ các chế phẩm trong đó hạt canxi phosphat không có mặt trong chế phẩm. Do đó, chế phẩm theo sáng chế thể hiện độ nhạy cảm với ánh sáng UV giảm so với đối chứng thích hợp, như được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm độ nhạy với ánh sáng UV thuận tiện bất kỳ.

Các phương án của chế phẩm này thể hiện độ ổn định pH lớn hơn so với các chế phẩm khác chứa hoạt chất này, ví dụ, các chế phẩm trong đó hạt canxi phosphat không có mặt trong chế phẩm. Do đó, chế phẩm của sáng chế thể hiện sự nhạy cảm với độ pH giảm so với đối chứng thích hợp, như xác định được bằng cách sử dụng thử nghiệm độ nhạy pH thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, các chế phẩm này là ổn định ở độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 11, ví dụ từ 4 đến 11, như từ 4,25 đến 10,75.

Các phương án của các chế phẩm này thể hiện độ ổn định lớn hơn đối với sự oxy hóa, so với các chế phẩm khác chứa hoạt chất này, ví dụ, các chế phẩm trong đó hạt canxi phosphat không có mặt trong chế phẩm. Do đó, các chế phẩm theo sáng chế thể hiện độ nhạy cảm với sự oxy hóa giảm so với đối chứng thích hợp, như xác định được bằng cách sử dụng thử nghiệm độ nhạy với sự oxy hóa thích hợp bất kỳ.

Các phương án của các chế phẩm này thể hiện độ ổn định lớn hơn đối với sự thoái biến do nhiệt, so với các chế phẩm khác chứa hoạt chất này, ví dụ các chế phẩm trong đó hạt canxi phosphat không có mặt trong chế phẩm này. Do đó, các chế phẩm theo sáng chế thể hiện độ nhạy cảm với sự thoái biến do nhiệt giảm so với đối chứng

thích hợp, như xác định được bằng cách sử dụng thử nghiệm độ nhạy với sự thoái biến do nhiệt thích hợp bất kỳ.

Các phương án của chế phẩm này thể hiện độ ổn định lớn hơn đối với sự thoái biến cơ học, so với các chế phẩm khác chứa hoạt chất này, ví dụ chế phẩm trong đó hạt canxi phosphat không có mặt trong chế phẩm. Do đó, các chế phẩm theo sáng chế thể hiện độ nhạy cảm với sự thoái biến cơ học giảm so với đối chứng thích hợp, như xác định được bằng cách sử dụng thử nghiệm độ nhạy với sự thoái biến cơ học thích hợp bất kỳ.

Phương pháp sản xuất

Các khía cạnh của sáng chế còn bao gồm các phương pháp sản xuất các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất và các chế phẩm dùng tại chỗ chứa chúng. Đối với các phương pháp sản xuất các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất, các khía cạnh của các phương pháp này bao gồm bước kết hợp một lượng hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng chứa cấu trúc có lỗ mà xác định khoảng không bên trong; và hoạt chất. Các hạt và hoạt chất được kết hợp khi có mặt dung môi không chứa nước trong điều kiện đủ để hoạt chất đi vào khoảng không bên trong của các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng để sản xuất các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất. Bước này dẫn đến sự tạo thành chế phẩm lỏng chứa một lượng hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất có mặt trong dung môi không chứa nước, mà có thể bao gồm một hoặc nhiều đồng dung môi. Sau bước kết hợp này, phương pháp này bao gồm bước tách pha dung môi không chứa nước từ các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất để sản xuất chế phẩm sản phẩm khô, tức là bột mà được tạo thành từ các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất.

Trong một số ví dụ, các phương pháp này bao gồm bước làm ướt sơ bộ lượng ban đầu của các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng bằng dung môi không chứa nước để loại bỏ khí có mặt bên trong các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng này. Ví dụ, một lượng hạt có thể được kết hợp với dung môi hữu cơ không chứa nước trong các điều kiện đủ để tạo ra các hạt đã được làm ẩm. Quy trình được sử dụng để kết hợp các hạt với dung môi không chứa

nước có thể thay đổi, trong đó ví dụ về các quy trình được quan tâm bao gồm, nhưng, có hoặc không có khuấy, v.v.. Dung môi được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: dung môi mỹ phẩm hoặc dung môi dùng làm dược phẩm cho da như, nhưng không giới hạn ở: etanol, propanol, isopropanol, propylen glycol, glyxerin, butylen glycol, etoxydiglycol, polyetylen glycol, metyl hoặc etyl ete của diglycol, polyol vòng, glycol được etoxyl hóa hoặc propoxyl hóa và dung môi được liệt kê trong Dung môi dư USP 467 -- Dung môi dư nhóm 3 như axit axetic heptan, axeton, isobutyl axetat, anisol, isopropyl axetat, 1-butanol, metyl axetat, 2-butanol, 3-metyl-1-butanol, butyl axetat, metyletylketon, tert-butylmetyl ete, metylisobutylketon, cumene, 2-metyl-1-propanol, dimetyl sulfoxit, pentan, etanol, 1-pentanol, etyl axetat, 1-propanol, etyl ete, 2-propanol, etyl format, propyl axetat, axit formic và dung môi được liệt kê trong USP 467 ---Dung môi dư nhóm 2 như axetonitril, clorobenzen, cloroform, xyclohexan, 1,2-dicloroeten, 1,2-dimetoxyetan, N,N-dimetylxetamit, N,N-dimetylformamit, 1,4-dioxan, 2-etoxyetanol, etylen glycol, formamit, hexan, metanol, 2-metoxyetanol, metylbutylketon, metylxyclohexan, metylen clorua, N-metylpyrrolidon, nitrometan, pyridin, sulfolan, tetrahydrofuran, tetralin, toluen, tricloetylen, và xylen. Sau khi kết hợp, dung môi dư có thể được tách ra khỏi các hạt nếu muốn để tạo ra hạt đã được làm ẩm.

Các hạt (khô hoặc được làm ẩm sơ bộ như được nêu trên) có thể được kết hợp với dung dịch chứa hoạt chất có mặt trong dung môi không chứa nước (ví dụ, hữu cơ) để tạo ra chế phẩm lỏng chứa các hạt và (các) hoạt chất trong dung môi không chứa nước, ví dụ, hữu cơ. Dung môi không chứa nước, ví dụ, hữu cơ, của dung dịch hoạt chất có thể thay đổi. Dung môi được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: dung môi mỹ phẩm hoặc dung môi dùng làm dược phẩm cho da như, nhưng không giới hạn ở: etanol, propanol, isopropanol, propylen glycol, glyxerin, butylen glycol, etoxydiglycol, polyetylen glycol, metyl hoặc etyl ete của diglycol, các polyol vòng, glycol được etoxyl hóa hoặc propoxyl hóa và dung môi được liệt kê trong Dung môi dư USP 467 -- Dung môi dư nhóm 3 như axit axetic heptan, axeton, isobutyl axetat, anisol, isopropyl axetat, 1-butanol, metyl axetat, 2-butanol, 3-metyl-1-butanol, butyl axetat, metyletylketon, tert-butylmetyl ete, metylisobutylketon, cumene, 2-metyl-1-propanol, dimetyl sulfoxit, pentan, etanol, 1-pentanol, etyl axetat, 1-propanol, etyl ete, 2-propanol, etyl format, propyl axetat, axit formic và dung môi được liệt kê trong USP

467 ---Dung môi dư nhóm 2 như axetonitril, clorobenzen, cloroform, xyclohexan, 1,2-dicloroeten, 1,2-dimetoxyetan, N,N-dimetylaxetamit, N,N-dimetylformamit, 1,4-dioxan, 2-etoxyetanol, etylen glycol, formamit, hexan, metanol, 2-metoxyetanol, metylbutylketon, metylxyclohexan, metylen clorua, N-metylpyrolidon, nitrometan, pyridin, sulfolan, tetrahydrofuran, tetralin, toluen, trichloroetylen, và xylen. Dung môi này có thể giống hoặc khác với dung môi được sử dụng để làm ẩm các hạt. Nếu khác nhau, theo một số phương án, dung môi của dung dịch hoạt chất ít nhất là có thể trộn lẫn với dung môi được sử dụng để làm ẩm các hạt. Dung dịch hoạt chất có thể bao gồm một hoặc nhiều đồng dung môi, trong đó đồng dung môi được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: polyetylen glycol, ví dụ PEG 400, PEG 200, v.v., glyxerit, v.v..

Dung dịch hoạt chất và các hạt (khô hoặc được làm ẩm sơ bộ, nếu muốn) có thể được kết hợp bằng cách sử dụng quy trình thích hợp bất kỳ, ví dụ, kèm theo khuấy, để tạo ra chế phẩm lỏng mà chứa cả các hạt và hoạt chất. Trong một số trường hợp, các hạt canxi phosphat dạng nano xếp, hình cầu, đồng đều, cứng và hoạt chất được kết hợp khi có mặt dung môi không chứa nước trong điều kiện áp suất được kiểm soát. Khi được kết hợp trong điều kiện áp suất được kiểm soát, áp suất được quan tâm có thể thay đổi và trong một số trường hợp nằm trong khoảng từ 0,001 Torr đến 1 Torr, như 0,01 Torr đến 0,1 Torr và bao gồm 0,05 Torr đến 0,5 Torr

Tiếp theo, dung môi không chứa nước được tách ra khỏi các hạt của chế phẩm lỏng để tạo ra sản phẩm mong muốn chứa các hạt canxi phosphat dạng nano xếp, hình cầu, đồng đều, cứng chứa cấu trúc có lỗ mà xác định khoảng không bên trong và một lượng hoạt chất có mặt trong khoảng không bên trong này. Bước tách có thể được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình thích hợp bất kỳ, trong đó theo một số phương án bước tách bao gồm bước làm khô dưới áp suất âm, ví dụ, trong chân không, bằng tủ sấy chân không, thiết bị sấy chân không, thiết bị sấy phun, thiết bị bay hơi quay, v.v.. Nếu muốn, nhiệt độ tăng dần có thể được sử dụng trong bước tách này.

Quy trình sản xuất nêu trên dẫn đến việc tạo ra chế phẩm bột khô chứa các hạt canxi phosphat dạng nano xếp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất, tức là các hạt canxi phosphat dạng nano xếp, hình cầu, đồng đều, cứng chứa cấu trúc có lỗ mà xác định khoảng không bên trong và một lượng hoạt chất có mặt trong khoảng không bên trong này.

Để sản xuất các chế phẩm dùng tại chỗ như được nêu trên, một lượng hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất thu được có thể được kết hợp với tá dược lỏng phân phối được quan tâm nếu muốn. Quy trình sản xuất thông thường có thể được sử dụng.

Tính hữu dụng

Các chế phẩm dùng tại chỗ theo sáng chế được sử dụng trong các phương pháp phân phối hoạt chất đến vị trí khu trú của đối tượng, trong đó vị trí khu trú có thể là vị trí bề mặt da hoặc vị trí niêm mạc. Trong quá trình phân phối hoạt chất đến vị trí khu trú của đối tượng, các chế phẩm theo sáng chế có thể phân phối hạt mang hoạt chất ít nhất đến vị trí biểu bì mà nằm bên dưới bề mặt da của đối tượng. Như vậy, các phương án của sáng chế bao gồm các phương pháp phân phối các hạt mang hoạt chất đến lớp sừng của đối tượng, trong đó các phương pháp này có thể dẫn đến việc phân phối các phức chất vào lớp sừng sâu và/hoặc hạ bì của đối tượng. Thuật ngữ “lớp sừng sâu” có nghĩa là vùng nằm dưới bề mặt da 2 hoặc nhiều lớp tế bào, như dưới bề mặt da 5 hoặc nhiều lớp tế bào, bao gồm dưới bề mặt da 10 hoặc nhiều lớp tế bào. Trong một số trường hợp, phức chất được phân phối đến vùng lớp sừng nằm dưới bề mặt da 2 μ m hoặc nhiều hơn như 5 μ m hoặc nhiều hơn và bao gồm 15 μ m hoặc nhiều hơn.

Khi đạt đến vị trí đích trên da của chúng, các hạt mang hoạt chất bắt đầu giải phóng “lượng nạp” hoạt chất của chúng và bị phá vỡ (ví dụ như, bằng cách hòa tan do gradien pH của da), vì các hạt dạng nano xốp đồng đều, cứng, hình cầu hòa tan trong các điều kiện axit, ví dụ như, các điều kiện độ pH bằng 6 hoặc thấp hơn, chẳng hạn là 5,5 hoặc thấp hơn, bao gồm 5,0 hoặc thấp hơn, như các điều kiện axit sinh lý của lớp sừng. Thời gian cần để hòa tan các hạt trong lớp sừng có thể thay đổi, và theo một số phương án nằm trong khoảng từ 1 phút đến 24 giờ, như từ 10 phút đến 12 giờ và bao gồm từ 30 phút đến 3 giờ, trong khoảng thời gian đó hoạt chất được giải phóng ra khỏi các hạt được liên kết với hoạt chất. Tỷ lệ của hoạt chất được giải phóng từ các hạt liên kết hoạt chất có thể thay đổi, và trong một số trường hợp là 1% hoặc lớn hơn, như 10% hoặc lớn hơn, gồm 50% hoặc lớn hơn (khối lượng/khối lượng).

Do đó các phương pháp của sáng chế có thể gây ra sự phân phối hoạt chất ít nhất là vào lớp sừng của đối tượng. Trong một số phương án, hoạt chất vẫn nằm trong lớp sừng để gây ra hoạt tính mong muốn của nó. Theo các phương án khác, hoạt chất có thể gây ra hoạt tính mong muốn của nó ở một hoặc nhiều vị trí đích khác của cơ

thể. Các vị trí đích khác của cơ thể được quan tâm bao gồm các vùng biểu bì khác, như nhưng không chỉ giới hạn ở lớp sáng, lớp hạt, lớp gai, lớp đáy và hạ bì. Theo một số phương án, hoạt chất được phân phối đến vùng hạ bì. Theo một số phương án, hoạt chất được phân phối đến vùng dưới hạ bì, ví dụ như, vào các mô dưới da. Tùy theo vị trí được tiếp xúc với hoạt chất khi phân phối với các chế phẩm dùng qua da theo sáng chế, trong một số trường hợp, hoạt chất này có thể được phân phối toàn thân cho đối tượng. Khi hoạt chất được phân phối toàn thân cho đối tượng, đạt được mức huyết tương có tác dụng điều trị của hoạt chất. Mức huyết tương có tác dụng điều trị của hoạt chất có thể thay đổi phụ thuộc vào hoạt chất cụ thể và tình trạng bệnh đang được điều trị. Theo một số phương án, các mức có tác dụng điều trị đạt được nằm trong khoảng từ 1pg đến 20 μ g, như 1ng đến 1 μ g và bao gồm 10ng đến 100ng.

Trong thực hành các phương pháp của sáng chế, chế phẩm dùng tại chỗ được sử dụng cho vùng khu trú của đối tượng và được duy trì ở vùng khu trú này trong khoảng thời gian đủ để gây ra sự phân phối mong muốn của hoạt chất cho đối tượng, như nêu trên. Vùng khu trú này, theo một số phương án, là vùng da được sừng hóa. Vùng da được sừng hóa, bao gồm nang lông, tuyến mồ hôi và tuyến bã nhờn, có thể có mặt ở nhiều vị trí, ví dụ: chân tay, cánh tay, cẳng chân; thân, ví dụ như, ngực, lưng, dạ dày; đầu, ví dụ như, cổ, mặt; v.v. Theo một số phương án, vùng này sẽ là vùng đầu, như vùng mặt, ví dụ như, trán, vùng cằm, xung quanh mồm, v.v. Vùng khu trú mà chế phẩm được sử dụng cho nó có thể thay đổi về diện tích, theo một số phương án nằm trong khoảng từ 1mm² đến 300cm² hoặc lớn hơn, như từ 1 đến 50cm², và bao gồm từ 3 đến 10cm².

Sau khi sử dụng, chế phẩm dùng tại chỗ được duy trì ở vị trí sử dụng trong khoảng thời gian đủ để kết quả điều trị mong muốn xảy ra, ví dụ sự cải thiện của (các) triệu chứng được quan tâm, làm giảm độ khô. Khoảng thời gian này có thể thay đổi, và theo một số phương án nằm trong khoảng từ 1 phút đến 24 giờ hoặc lâu hơn, như từ 30 phút đến 12 giờ và bao gồm từ 1 giờ đến 12 giờ hoặc lâu hơn.

Trong việc thực hành các phương pháp theo sáng chế, đối tượng có thể được sử dụng một liều hoặc hai hoặc nhiều liều trong khoảng thời gian đã nêu. Ví dụ, trong khoảng thời gian điều trị đã nêu là một tháng, 1 hoặc nhiều liều, như 2 hoặc nhiều liều, 3 hoặc nhiều liều, 4 hoặc nhiều liều, 5 hoặc nhiều liều, v.v., có thể được dùng cho đối

tượng, trong đó các liều này có thể được sử dụng hằng tuần hoặc hằng ngày hoặc thậm chí nhiều lần trong một ngày.

Trong một số ví dụ, các phương pháp theo sáng chế gây ra sự tăng tính thấm của hoạt chất so với đối chứng thích hợp, như chế phẩm được tạo thành từ cùng hoạt chất và tá dược lỏng phân phối, ngoại trừ việc hoạt chất không được nạp vào các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng. Trong các phương án này, tính thấm được tăng cường so với đối chứng là 2 lần hoặc cao hơn, như 5 lần hoặc cao hơn, bao gồm 10 lần hoặc cao hơn.

Các phương pháp và chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở nhiều loài động vật khác nhau, trong đó các động vật này thường là “động vật có vú” hoặc “thuộc động vật có vú”, trong đó các thuật ngữ này được sử dụng rộng rãi để mô tả sinh vật thuộc lớp động vật có vú, bao gồm các bộ động vật ăn thịt (ví dụ như, chó và mèo), động vật gặm nhấm (ví dụ như, chuột nhắt, chuột lang, và chuột cống), bộ thỏ (ví dụ như, thỏ) và động vật linh trưởng (ví dụ như, người, tinh tinh, và khỉ). Theo một số phương án, các đối tượng hoặc bệnh nhân này là người.

Chế phẩm dùng tại chỗ này được sử dụng trong các ứng dụng, trong đó mong muốn phân phối hoạt chất cho đối tượng. Theo một số phương án, chế phẩm dùng tại chỗ này được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh, ví dụ tình trạng bệnh đáp ứng với việc sử dụng hoạt chất này. Thuật ngữ “điều trị” có nghĩa là đạt được ít nhất là tác dụng cải thiện các triệu chứng liên quan đến tình trạng bệnh ảnh hưởng đến đối tượng, trong đó tác dụng cải thiện được sử dụng theo nghĩa rộng để chỉ ít nhất là sự giảm độ lớn của các tham số, ví dụ triệu chứng, liên quan đến tình trạng đang được điều trị. Như vậy, việc điều trị còn bao gồm các trường hợp trong đó tình trạng bệnh lý, hoặc ít nhất là các triệu chứng liên quan đến nó, bị ức chế hoàn toàn, ví dụ, được ngăn ngừa xảy ra, hoặc được dừng lại, ví dụ được kết thúc, sao cho đối tượng không còn bị ảnh hưởng bởi tình trạng bệnh này, hoặc ít nhất là các triệu chứng mà đặc trưng cho tình trạng bệnh này. Theo một số phương án đối tượng có thể được chẩn đoán về sự có mặt của tình trạng bệnh, sao cho chế phẩm dùng tại chỗ này được cung cấp cho đối tượng đã biết là bị mắc tình trạng bệnh này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra để minh họa và không làm giới hạn sáng chế.

Thử nghiệm

I. Sản xuất và phân tích các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, đồng đều, cứng, hình cầu

A. Sản xuất

Huyền phù đặc chứa tinh thể nano canxi phosphat được điều chế bằng cách thêm từng giọt dung dịch nước chứa phức phosphat vào huyền phù hoặc dung dịch nước chứa phức canxi trong các điều kiện được kiểm soát về nhiệt độ, độ pH, tốc độ khuấy, nồng độ chất phản ứng, tốc độ thêm và thời gian gây lão hóa. Huyền phù đặc được sấy phun để tạo thành bột xốp hình cầu bằng cách sử dụng thiết bị sấy phun loại vòi áp lực với vòi chất lưu không khí–chất lỏng. Bột khô được nung kết ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 300 đến 900°C trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ với lò khí hoặc lò điện.

B. Phân tích

Fig. 1A và Fig. 1B thể hiện cấu trúc có lỗ của các hạt canxi phosphat dạng nano xốp hình cầu, cứng, đồng đều 2 micron thu được (được sản xuất như nêu trên) bằng cách sử dụng SEM (A) 10.000 X, (B) 50.000 X. Fig. 2A và Fig. 2B thể hiện cấu trúc bên ngoài và bên trong của các hạt canxi phosphat dạng nano xốp hình cầu, cứng, đồng đều 2 micron (được tạo ra ở như nêu trên) bằng cách sử dụng cả SEM (A) và TEM (B) (15000 X). Diện tích bề mặt bên trong và bên ngoài lớn (25-50m²/g) là chủ yếu, cho phép liên kết mạnh với hoạt chất. Fig. 3 thể hiện phân bố cỡ hạt của các hạt, như được xác định bằng thiết bị đếm hạt Coulter Multisizer 3 và được xác nhận bằng kính hiển vi điện tử quét. Cỡ hạt trung bình là 2 µm.

II. Nạp hoạt chất cho các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng

A. Axit Salixylic

Axit salixylic, phân tử nhỏ kỵ nước hữu dụng để làm chất chống mụn trứng cá, là không tan trong nước và thể hiện khả năng liên kết yếu với hydroxyapatit (có khả năng liên kết với hydroxyapatit bằng khoảng 1mg hoặc nhỏ hơn). Axit salixylic hòa tan trong etanol và PEG(poly ethylen glycol) lên đến 30%. Hydroxyapatit hòa tan và thoái hóa trong dung dịch axit.

Như được minh họa dưới đây, khi tỷ lệ của các hạt canxi phosphat dạng nano xốp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® (Laboratory Skin Care, Olympic Valley CA) và axit salixylic rắn là đủ nhỏ để ngăn ngừa sự hòa tan của các hạt canxi phosphat, hợp phần bột khô của hạt canxi phosphat và axit salixylic được nạp cao có thể thu được bằng cách loại bỏ dung môi sau quy trình ngâm và thấm dưới áp suất chân không, như được nêu chi tiết dưới đây.

Các nguyên liệu thô sau đây được sử dụng để sản xuất phức hợp các hạt canxi phosphat dạng nano xốp hình cầu, đồng đều, cứng mang 25% axit salixylic HYDROXYSOMES®.

Axit Salixylic	17,24%	12,50g
----------------	--------	--------

PEG-8	13,80%	10,00g
-------	--------	--------

Hydroxysomes®	68,96%	50,00g
---------------	--------	--------

(các hạt canxi phosphat dạng nano xấp hình cầu đồng đều, cứng)

Tổng:	100,00%	72,50g
-------	---------	--------

Dung môi : Etanol được sử dụng.

Quy trình:

1. Điều chế huyền phù hạt bằng cách ngâm các hạt canxi phosphat dạng nano xấp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® với 89g etanol trong 30 phút có hoặc không có chân không.

2. Điều chế dung dịch bão hòa axit salixylic bằng cách trộn axit salixylic, PEG-8 và 81g etanol trong cốc mở cho đến khi hỗn hợp trở nên đồng nhất.

3. Trộn huyền phù hạt canxi phosphat dạng nano xấp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® và dung dịch axit salixylic trong 30 phút.

4. Loại bỏ etanol bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay trong chân không ở 600mmHg trong 2 giờ 30 phút.

5. Thu được phức hợp bột khô.

B. Axit salixylic không có đồng dung môi

Các nguyên liệu thô sau đây được sử dụng để sản xuất phức hợp huyền phù các hạt canxi phosphat dạng nano xấp hình cầu, đồng đều, cứng mang 20% axit salixylic HYDROXYSOMES®.

Axit Salixylic	20%	1g
----------------	-----	----

Hydroxysomes®	80%	4g
---------------	-----	----

(các hạt canxi phosphat dạng nano xấp hình cầu đồng đều, cứng)

Tổng:	100%	5g
-------	------	----

Dung môi: 10g etanol được sử dụng.

Quy trình:

1. Điều chế dung dịch bão hòa axit salixylic bằng cách trộn axit salixylic và 10g ethanol trong cốc mở cho đến khi nó trở nên đồng nhất.

2. Bổ sung huyền phù hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng Hydroxysomes® vào dung dịch axit salixylic.

3. Loại bỏ ethanol bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay trong chân không ở 600mm Hg trong 1 giờ 30 phút. Áp suất bắt đầu là 173mbar và áp suất cuối cùng là 30mbar.

4. Thu được phức hợp bột khô.

C. Resveratrol

Các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® mang resveratrol được điều chế như được nêu trong Ví dụ 1. Các nguyên liệu thô sau đây được sử dụng để sản xuất phức hợp các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® mang 20% resveratrol.

Resveratrol	20%	2,5g
Hydroxysomes®	80%	10g
(các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu đồng đều, cứng)		
Tổng:	100%	12,5g
Dung môi : 38g ethanol được sử dụng.		

Quy trình:

1. Điều chế huyền phù hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® bằng cách ngâm các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® với 18g ethanol trong 30 phút trong điều kiện chân không với bơm chân không màng ngăn.

2. Điều chế dung dịch resveratrol bằng cách trộn resveratrol và 20g ethanol trong cốc mở cho đến khi nó trở nên đồng nhất.

3. Trộn huyền phù hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® và dung dịch resveratrol trong 30 phút.

4. Loại bỏ ethanol bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay (Buchi Rotavapor R-215) trong chân không 85mbar ở 40°C trong 8 giờ.

5. Thu được phức chất resveratrol bột khô.

Lượng tối đa của phức chất resveratrol được sản xuất trên đây mà có thể được hòa tan trong chế phẩm nước được so sánh với resveratrol tự do. Đã phát hiện ra rằng lượng resveratrol cao hơn bảy lần có thể được phân tán đồng đều và được bào chế thành chế phẩm nước so với resveratrol tự do.

D. Retinyl palmitat

Các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® mang retinyl palmitat được điều chế như được nêu trên trong Ví dụ I. Các nguyên liệu thô sau đây được sử dụng để sản xuất phức hợp hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® mang 16,7% retinyl palmitat.

Retinyl palmitat	16,7%	10g
Hydroxysomes®	83,3%	50g
(các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu đồng đều, cứng)		
Tổng:	100%	60g
Dung môi : 280g etanol được sử dụng.		

Quy trình:

1. Điều chế huyền phù hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® bằng cách ngâm các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® với 80g etanol trong 30 phút trong điều kiện chân không với bơm chân không màng ngăn.

2. Điều chế dung dịch retinyl palmitat bằng cách trộn retinyl palmitat và 200g etanol trong cốc mở cho đến khi nó trở nên đồng nhất.

3. Trộn huyền phù hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® và dung dịch retinyl palmitat trong 30 phút.

4. Loại bỏ etanol bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay (Buchi Rotavapor R-215) trong chân không 75mbar ở 40°C trong 8 giờ.

5. Thu được phức chất retinyl palmitat bột khô.

Các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES®retinyl palmitat thu được được bào chế thành công dưới dạng phức hợp trong chế phẩm nước.

E. Ví dụ về các hoạt chất không tan trong nước khác

Các hoạt chất ưa chất béo như, polyphenol, carotinoide, flavonoide, anthocyane, vitamin A, vitamin E, astaxanthin, argirelin, (dipalmitoyl hydroxyprolin), ubiquinol, dược chất ưa chất béo như adapalene, duclofenac, lidokine có thể được nạp lên các hạt canxi phosphat dạng nano xếp hình cầu, đồng đều, cứng HYDROXYSOMES® theo các phương pháp được nêu trên.

III. Phân tích các hạt canxi phosphat dạng nano xếp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất

A. Phân bố cỡ hạt

Phân bố cỡ hạt của phức hợp Hydroxysomes® mang resveratrol như được sản xuất trên đây được đánh giá bằng cách sử dụng máy phân tích cỡ hạt laze Horiba LA-300. Cả phức hợp Hydroxysomes® và resveratrol đều thể hiện cỡ hạt trung bình theo khối lượng khoảng 6µm với phân bố cỡ hạt đồng đều, như được thể hiện trên Fig. 4.

B. Độ ổn định cơ học

Độ ổn định cơ học của Hydroxysomes® và phức hợp resveratrol Hydroxysomes® được đo bằng cách sử dụng thiết bị kiểm tra vi nén Shimadzu MCT. Không có sự thay đổi về lực điểm phá vỡ giữa Hydroxysomes® và phức hợp resveratrol Hydroxysomes®. Độ ổn định cơ học của phức hợp resveratrol Hydroxysomes® trong quy trình đồng nhất hóa và quy trình trộn được đánh giá bằng cách sử dụng thiết bị phân tích hạt laze Horiba LA-300. Không có sự thay đổi cỡ hạt sau khi xử lý.

C. Kính hiển vi

Sự quan sát dưới kính hiển vi thể hiện cấu trúc hình cầu đồng đều của phức hợp resveratrol Hydroxysomes® như được thể hiện trên Fig. 5.

D. Xác nhận lượng nạp

Phân tích HPLC pha đảo dịch chiết metanol của phức hợp resveratrol Hydroxysomes® thể hiện lượng nạp thực sự của resveratrol trong phức hợp là như sau.

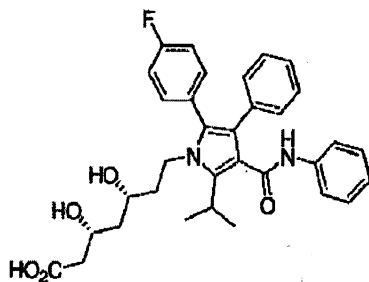
Mẫu	Hàm lượng resveratrol
Được nạp 15% (15:85 resveratrol: Hydroxysomes®)	13,04%
Được nạp 20% (20:80 resveratrol:Hydroxysomes®)	16,67%
Được nạp 25% (20:57 Resveratrol: Hydroxysomes®)	20,00%

Mặc dù sáng chế trên đã được mô tả chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ nhằm mục đích làm rõ, sẽ là rõ ràng đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này dựa vào phần mô tả của sáng chế là một số thay đổi và cải biến có thể được thực hiện mà không vượt quá phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Do đó, phần mô tả nêu trên chỉ minh họa cho các nguyên tắc của sáng chế. Rõ ràng là người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực sẽ có thể tạo ra các bố trí khác nhau mà, mặc dù không được mô tả hoặc được thể hiện chính xác ở đây, bao gồm các nguyên tắc của sáng chế và được bao gồm trong tinh thần và phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, tất cả các ví dụ và ngôn ngữ điều kiện được nêu ở đây về nguyên tắc được dùng để giúp người đọc trong việc hiểu nguyên tắc của sáng chế và các khái niệm được đưa ra bởi các tác giả sáng chế để mở rộng lĩnh vực này, và cần được hiểu là không giới hạn vào các ví dụ và các điều kiện đã nêu cụ thể này. Ngoài ra, tất cả các tuyên bố trong bản mô tả đưa ra các nguyên lý, các khía cạnh, và phương án của sáng chế cũng như các ví dụ cụ thể của chúng, được dự định để bao gồm các phương án tương đương về cấu trúc và chức năng của chúng. Ngoài ra, dự định rằng các phương án tương đương này bao gồm cả các phương án tương đương hiện đã biết và các phương án tương đương được phát triển trong tương lai, tức là, các yếu tố bất kỳ được phát triển mà thực hiện cùng chức năng, bất kể cấu trúc. Phạm vi của sáng chế này, do vậy, không được dự định bị giới hạn ở các phương án minh họa được thể hiện và được mô tả ở đây. Hơn nữa, phạm vi và tinh thần của sáng chế này được thể hiện ở các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

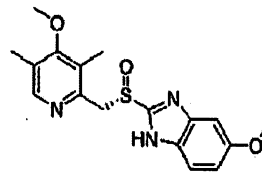
Phụ lục I

1.



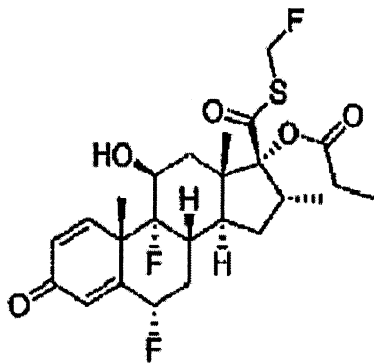
axitinib (3R,5R)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoic acid

2.

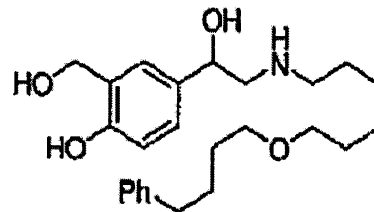


(S)-5-methoxy-2-((4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methylsulfonamido)-1H-benzimidazole

3.

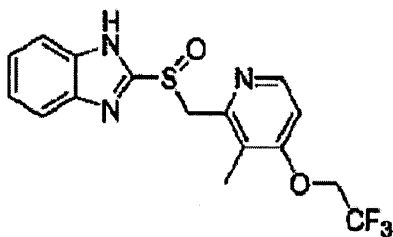


(6S,8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-6,9-difluoro-17-((4-fluoromethylthio)acetyl)-11-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl propionate



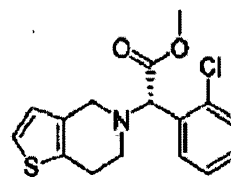
4-(1-hydroxy-2-(6-(4-phenylbutoxy)hexylamino)ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol

4.



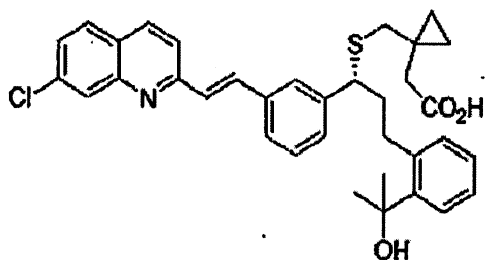
2-((3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methylsulfonamido)-1H-benzimidazole

5.



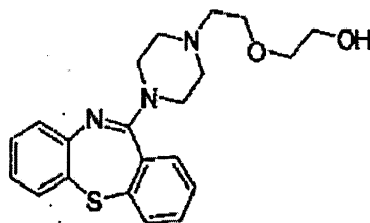
(S)-methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl)acetate

6.



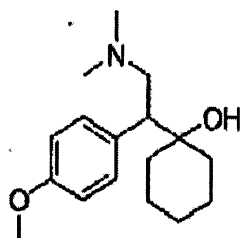
axit (R,E)-2-(1-((1-{3-(2-(7-chloroquinolin-2-yl)vinyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)propylthio)methyl)cyclopropyl)acetic
quinolin/cyclopropan

7.



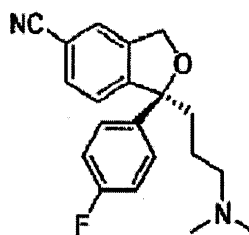
2-(2-(4-(dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)piperazin-1-yl)ethoxy)ethanol
dibenzothiazepin/piperazin

8.



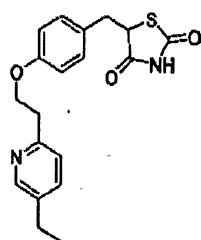
1-(2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)cyclohexanol
phenol

9.



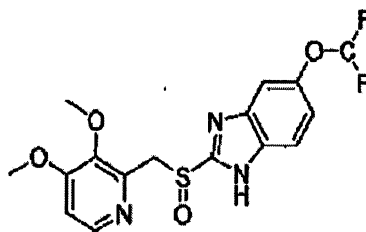
(S)-1-(3-(dimethylamino)propyl)-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril
dihydroisobenzofuran

10.



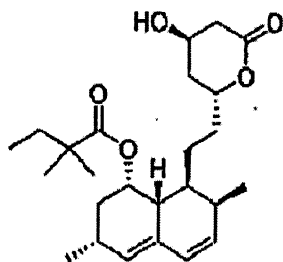
5-(4-(2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy)benzyl)thiazolidin-2,4-dion
thiazolidin/pyridin

11.



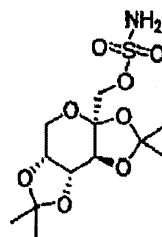
pantoprazol
pyridin/benzimidazol

12.



(1S,3R, 7S,8S,8aR)-8-(2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-

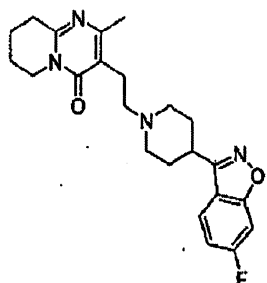
13.



((3aS,5aR,8aR,8bS)-2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pyran-3a-yl)methyl sulfamat

oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethyl)-3,7-dimethyl-
1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-
dimethylbutanoat
xyclohexen/ δ -lacton

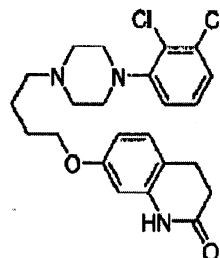
14.



3-(2-(4-(6-florobenzo[d]isoxazol-3-
yl)piperidin-1-yl)ethyl)-2-metyl-6,7,8,9-
tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on
pyrimidinon/benzisoxazol

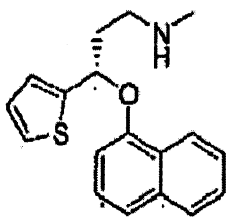
pyran/sulfamat

15.



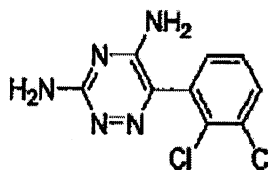
7-(4-(4-(2,3-diclorophenyl)piperazin-1-
yl)butoxy)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on
piperidin/dihydroisoquinolin

16.



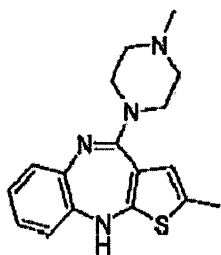
(S)-N-metyl-3-(naphthalen-1-yloxy)- 3-(thiophen-2-
yl)propan-1-amin
thiophen/naphthalen

17.



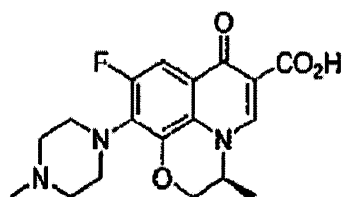
6-(2,3-diclorophenyl)-1,2,4-triazin-3,5-diamin
triazin

18.



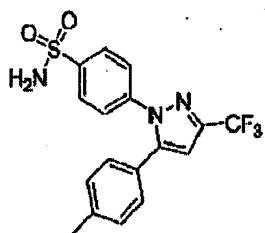
2-metyl-4-(4-metyl)piperazin-1-yl)-10H-
benzo[b]thieno[2,3-e][1,4]diazepin
benzodiazepine/thiophen

19.

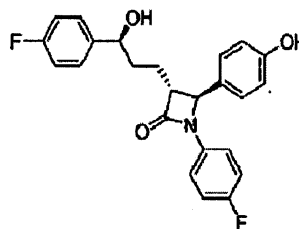


axit (S)-9-flo-3-metyl-10-(4-metyl)piperazin-1-
yl)-7-oxo-3,7-dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-
ij]quinolin-6-carboxylic
piperidin/quinolin

20.

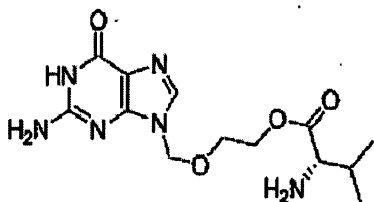


21.



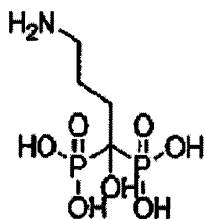
4-(5-p-tolyl-3-(triflorometyl)-1H-pyrazo]-1-yl)benzensulfonamit
sulfonamit/pyrazol

22.



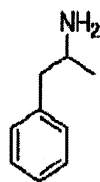
(S)-2-(((2-amino-6-oxo-1H-purin-9(6H)-yl)methoxy)ethyl) 2-amino-3-methylbutanoat
purin

24.



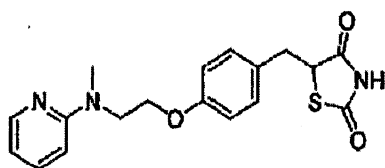
axit 4-amino-1-hydroxybutan-1,1-diylidiphosphonic
axit diphosphonic

27.



1-phenylpropan-2-amin
amin

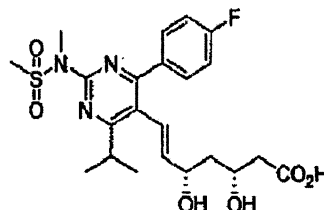
29.



5-(4-(2-(methyl(pyridin-2-yl)amino)ethoxy)benzyl)thiazolidin-2,4-dion

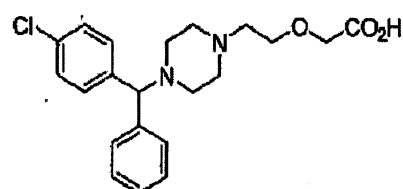
(3R,4S)-1-(4-florophenyl)-3-((S)-3-(4-florophenyl)-3-hydroxypropyl)-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-on
 β -lactam

23.



axit (3R,5S,E)-7-(4-(4-florophenyl)-6-isopropyl-2-(N-metylmetylsulfonamido)pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic
pyrimidin

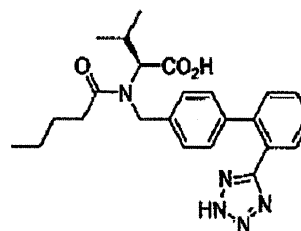
25.



axit 2-(2-(4-((4-clorophenyl)(phenyl)metyl)piperazin-1-yl)etoxy)axetic
piperazin

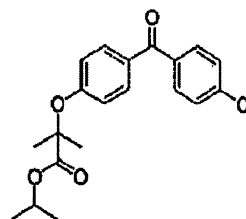
26. Lantus – Chất tương tự insulin

28.



axit (S)-2-(N-((2'-(2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)metyl)pentanamido)-3-metylbutanoic
axit amin /tetrazol

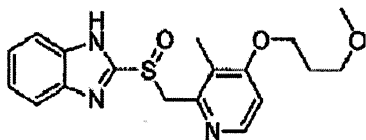
30.



pyridin/thiazolidin

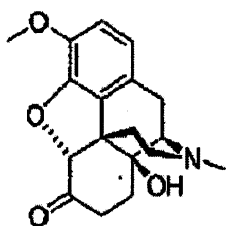
isopropyl 2-(4-(4-clorobenzoyl)phenoxy)-2-methylpropanoal
este/ hydrocacbon thom

31.

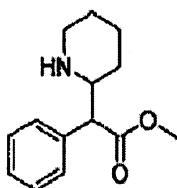
2-((4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl)-1H-benzo[d]imidazol
benzimidazol/pyridin

32. (giống như 28, công thức khác)

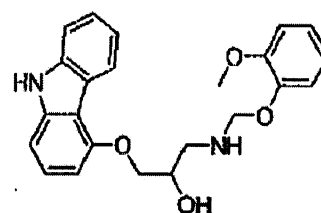
33.

OxyContin
alkaloit thuốc phiện

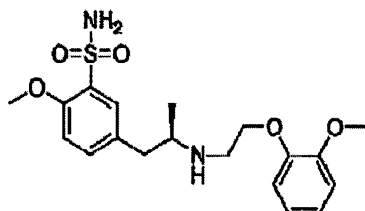
34.

metyl 2-phenyl-2-(piperidin-2-yl)axetat
piperidin

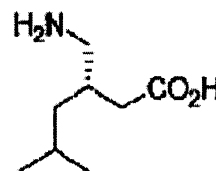
35.

1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-((2-methoxyphenoxy)methylamino)propan-2-ol
carbazol

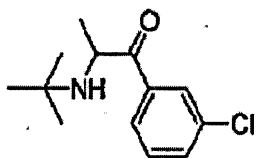
36.

(R)-2-methoxy-5-(2-(2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino)propyl)benzenesulfonamid
sulfonamid

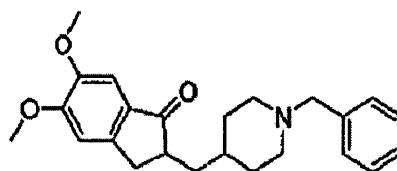
37.

axit (S)-3-(aminometyl)-5-metylhexanoic
axit carboxylic

38.

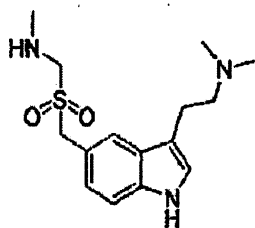
2-((tert-butylamino)-1-(3-clorophenyl)propan-1-on
amin/ hydrocacbon thom

39.

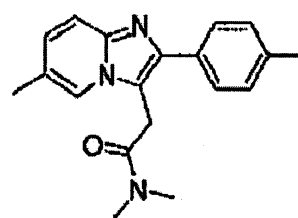
2-((1-benzylpiperidin-4-yl)metyl)-5,6-dimetoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on
indanon/piperidin

40.

41.

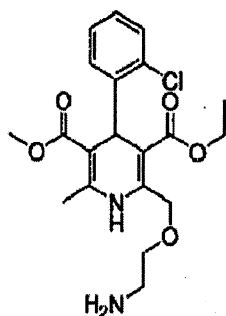


N,N-dimetyl-2-(5-
(((metylaminometyl)sulfonyl)metyl)-1H-indol-3-
yl)ethanamin
sulfon/indol

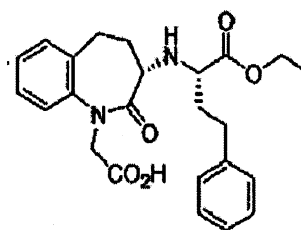


N,N-dimetyl-2-(6-metyl-2-p-
tolylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)axetamit
imidazol/amit

42.

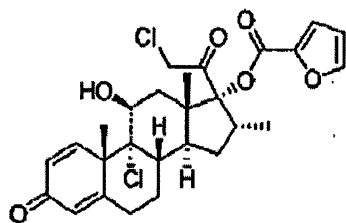


3-etyl 5-metyl 2-((2- aminoetoxymetyl)-4-(2-
clorophenyl)-6- metyl-1,4-dihydropyridin-3,5-
dicarboxylat
dihydropyridin



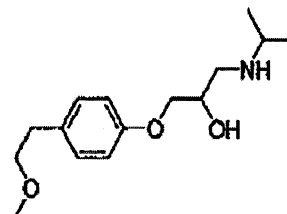
axit 2-((S)-3-((S)-1-etoxymetyl-1-oxo-4-phenylbutan-
2-yl)aminometyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[b]azepin-1-yl)axetic
benzoazepin

43.



(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-cloro-17-
(2- cloroaxetyl)-11-hydroxymetyl-10,13,16-trimetyl-3-
oxo- 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-
3H- xyclopenta[a]phenanthren-17-yl furan-2-
carboxylat
steroit/furan

44.

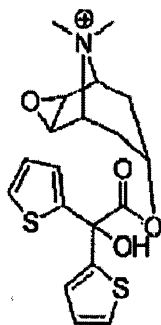


1-(isopropylaminometyl)-3-(4-(2-
metoxyetymetyl)phenoxymetyl)propan-2-ol
phenol/amin

45. (giống như 41, công thức khác)

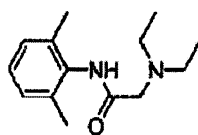
46. Enbrel (chất ức chế yếu tố hoại tử khối u)

47.



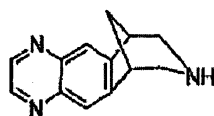
Spiriva
thiophen/epoxit/amin bậc bốn

49.



2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamit
amit

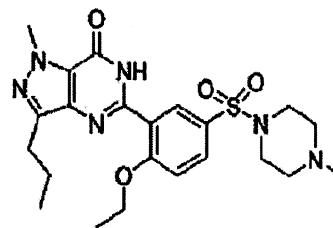
51.



Chantix
pyrimidin

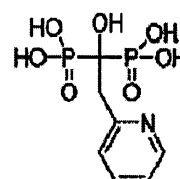
53. Lovenox (polysaccarit)

48.



5-(2-etoxy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenyl)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7(6H)-on
pyrazol/pyrimidin/piperazin/sulfonamit

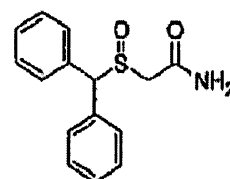
50.



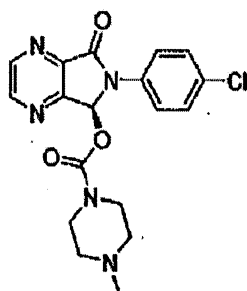
axit 1 -hydroxy-2-(pyridin-2-yl)etan-1,1-
diyldiphosphonic
axit diphosphonic

52. (giống như 42, chỉ nửa đầu)

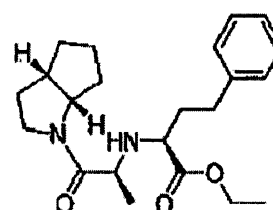
54.

2-(benzhydrylsulfinyl)axetamit
amit/sulfoxit

55.



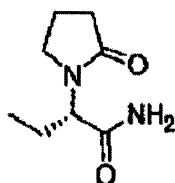
56.



(S)-ethyl 2-((S)-1-((3aS,6aS)-hexahydroxyclopenta[b]pyrrol-1(2H)-yl)-1

(S)-6-(4-clorophenyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,4-b]pyrazin-5-yl 4-metylpiperazin-1-carboxylat
pyrimidin/piperazin

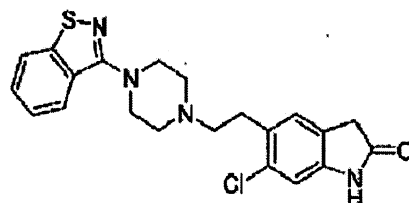
57.



(S)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamit
amit/ γ -lactam

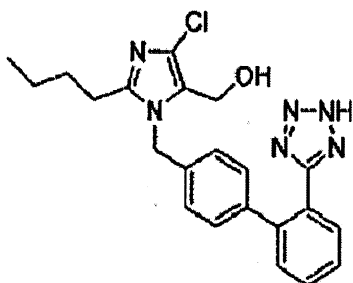
oxopropan-2-ylamino)-4-phenylbutanoat
dẫn xuất pyrrolidin/axit amin

58.



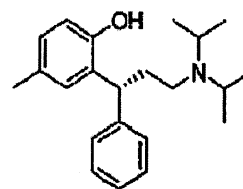
5-(2-(4-(benzo[d]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)-6- cloroindolin-2-on
benzoisothiazol/piperazin/indolinon

59.



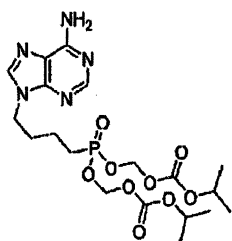
(1-((2'-(2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)metyl)-2-butyl-4-clo-1H-imidazol-5-yl)metanol
tetrazol/imidazol

60.

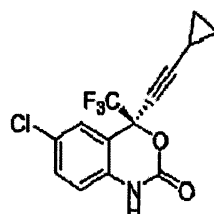


(R)-2-(3-(diisopropylamino)-1- phenylpropyl)-4-metylphenol
phenol

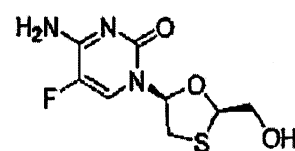
61.



((4-(6-amino-9H-purin-9-yl)butyl)phosphoryl)bis(oxy)bis(metylen)isopropyl dicarbonat
Purin/phosphat este

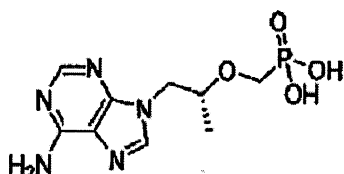


(S)-6-cloro-4-(xyclopropyletynyl)-4-(triflorometyl)-4-(triflorometyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-on
benzoxazinon/alkyn

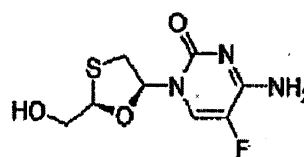


4-amino-5-flo-1-{(2R,5S)-2-(hydroxymetyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)pyrimidin-2(1H)-on
pyrimidinon/oxathiolan

62.



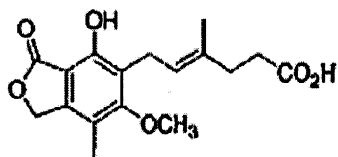
axit (R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yloxy)metylphosphonic



4-amino-5-flo-1-((2R,5S)-2-(hydroxymetyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)pyrimidin-2(1H)-on
pyrimidin/oxathiolan

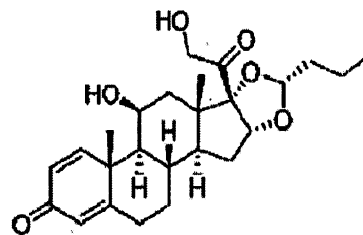
purin/ axit phosphonic

63.



axit (E)-6-(4-hydroxy-6-methoxy-7-metyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-metylhex-4-enoic
isobenzofuran

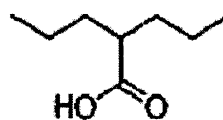
64.



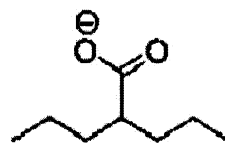
Pulmicort Respules
steroit

65. Humalog (chất tương tự insulin)

66/67.

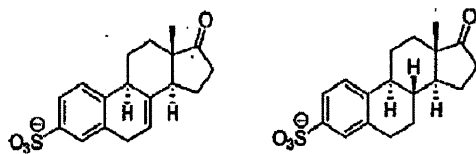


axit 2-propylpentanoic



2-propylpentanoat
axit carboxylic, carboxylat

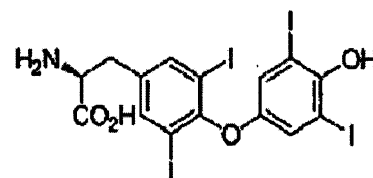
68.



(9S,13S,14S)-13-metyl-17-oxo-
9,11,12,13,14,15,16,17- octahydro-6H-
xyclopenta[a]phenanthren-3-sulfonat

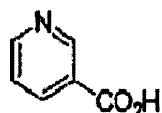
(8R,9S,13S,14S)-13-metyl-17-oxo- 7,8,9,11, 12,
13, 14, 15, 16, 17-decahydro-6H-
xyclopenta[a]phenanthren-S-sulfonat
steroit

69.



axit (S)-2-amino-3-(4-(4-hydroxy-3,5-
diiodophenoxy)-3,5- diiodophenyl)propanoic
axit amin/phenol

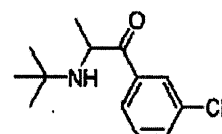
70.



axit nicotinic
pyridin/axit carboxylic

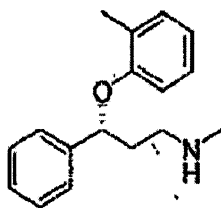
71. Byetta (chất giả insulin)

72.



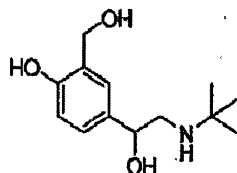
2(tert-butylamino)-1-(3-
clorophenyl)propan-1-on
hydrocacbon thơm

73.

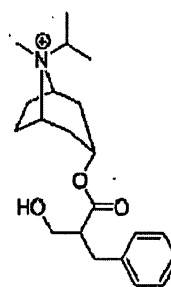


(R)-N-metyl-3-phenyl-3-(o-tolyloxy)propan-1-amin
hydrocacbon thom

74.

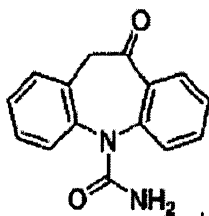


4-(2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
phenol



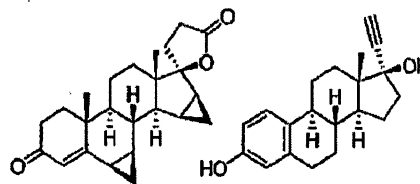
(1R,3r,5S,8r)-3-(2-benzyl-3-hydroxypropanoyloxy)-8-isopropyl-8-methyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-amin
amin bậc bốn/este

75.



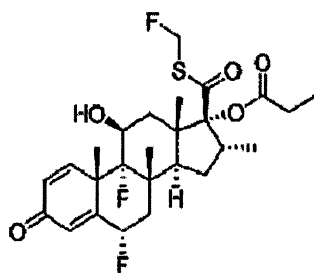
10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamit
Dibenzoazepin

76.



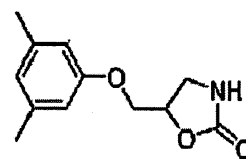
Yasmin 28
steroit

77.



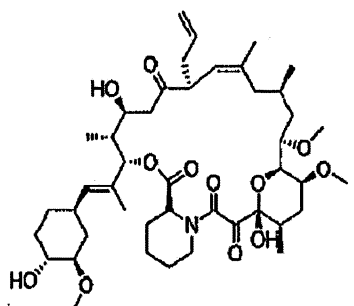
(6S,8S,9R,10S,11S,13S,14R,16R,17R)-6,9-difluoro-17-((floromethylthio)carbonyl)-11-hydroxy-8,10,13,16-tetramethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl
propionat
steroid

78.

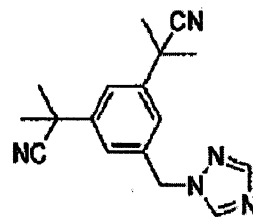


5-((3,5-dimethylphenoxy)methyl)oxazolidin-2-on
oxazolidinon

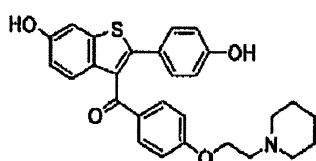
79.

Prograf
macrolit

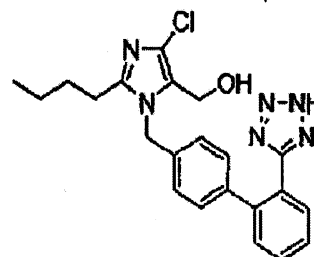
80.

2,2'-(5-((1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)-1,3-phenylene)bis(2-methylpropanenitrile)
Triazol

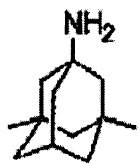
81.

(6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen-3-yl)(4-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)methanon
benzothiophen/phenol/piperidin

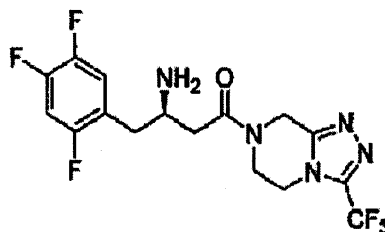
82.

(1-((2'-(2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-2-butyl-4-chloro-1H-imidazol-5-yl)methanol
imidazol/tetrazol

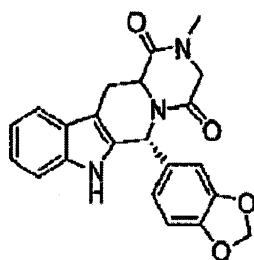
83.

Namenda
adamantine

84.

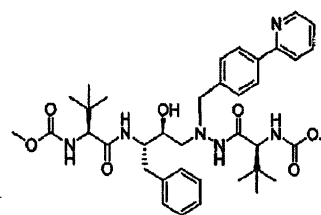
(R)-3-amino-1-(3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-on
triazol/pyrazin85. Humira (chất phong bế yếu tố
hoại tử khối u)

86.



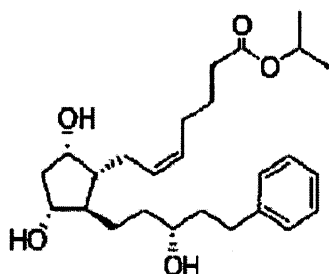
(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-Hexahydro-2-methyl-6-(3,4-

87.

Reyataz
chất tương tự polypeptit

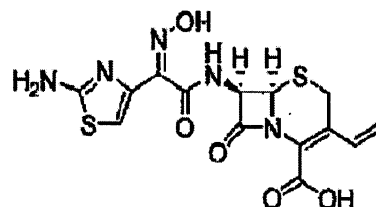
metylendioxyphenyl)pyrazino(1',2':1,6)pyrido(3,4-b)indol-1,4-dion
indol/pyrazin

88.



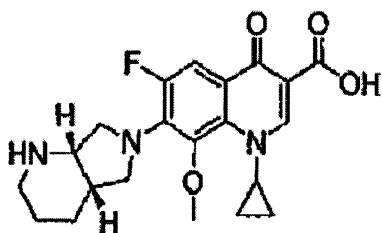
(Z)-isopropyl 7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-((R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl)xylopentyl)hept-5-enoat
xyclopentan/hydrocacbon thom

89.



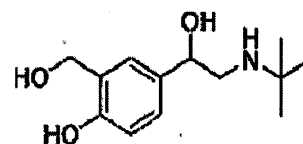
axit (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxylmino)axetamido)-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabixyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic
β-lactam/oxime/thiazol

90.



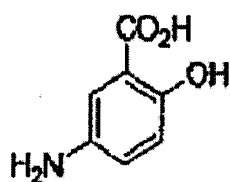
axit 1-xyclopropyl-6-flo-8-metoxi-4-oxo-7-((4aS,7aS)-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]pyridin-6(2H,7H,7aH)-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic
dihydroquinolin/piperidin

91.



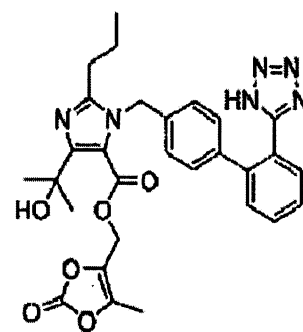
4-(2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
phenol

92.



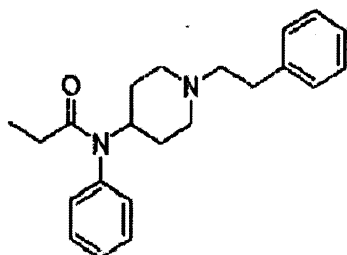
axit 5-amino-2-hydroxybenzoic
axit carboxylic

93.



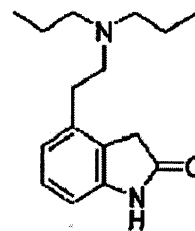
(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxo-4-yl)metyl 1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)metyl)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-propyl-1H-imidazol-5-carboxylat
imidazol/tetrazol

94.



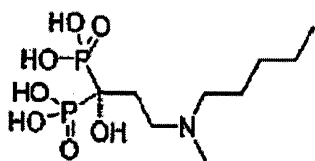
N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropionamide
piperidin

95.



4-(2-(dipropylamino)ethyl)indolin-2-one
indolinon

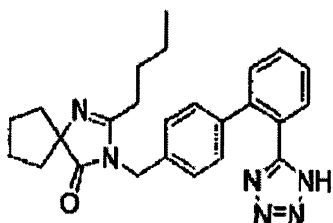
96.



axit 1-hydroxy-3-(methyl(pentyl)amino)propan-1,1-
diylidiphosphonic
axit diphosphonic

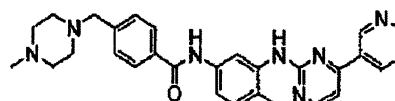
97. (kết hợp của 1 và 52)

98.



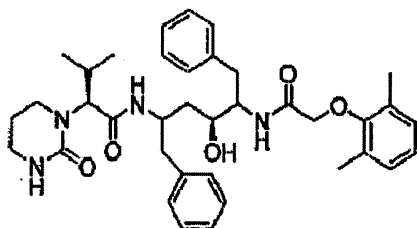
3-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-2-butyl-
1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one
tetrazol/imidazolinon

99.

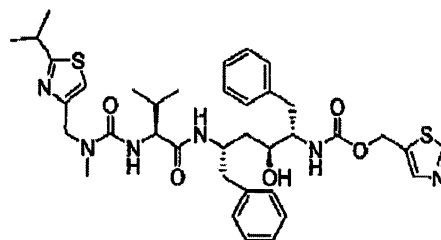


N-(4-methyl-3-(4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-
ylamino)phenyl)-4-((4-methylpiperazin-1-
yl)methyl)benzamide
pyridin/piperazin/pyrimidin

100.

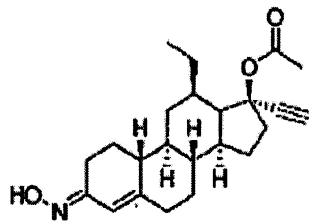


(2S)-N-((4S)-5-(2-(2,6-dimethylphenoxy)acetamido)-4-
hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl)-3-methyl-2-(2-
oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)butanamide
chất tương tự peptit



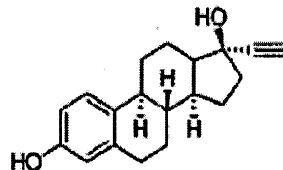
thiazol-5-ylmethyl(2S,3S,5S)-3-hydroxy-5-((S)-2-
(3-((2-isopropylthiazol-4-yl)methyl)-3-
methylureido)-3-methylbutanamido)-1,6-
diphenylhexan-2-ylcarbamate
chất tương tự peptit

101.



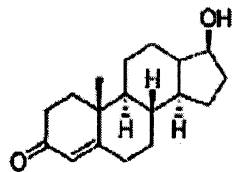
(8R,9S,10R,12R,14S,17S,E)-12-ethyl-17-ethynyl-3-(hydroxyimino)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl acetate
steroid

102. (giống như 93, công thức khác)



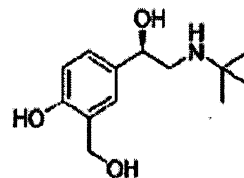
(8S,9S,14S,17S)-17-ethynyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenanthren-3,17-diol
steroid

103.



(8S,9S,10R,14S,17S)-17-hydroxy-10-methyl-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-3(2H)-one
steroid

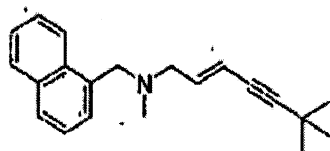
104.



(R)-4-(2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
phenol

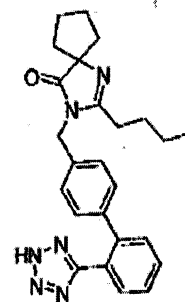
105. Procrit
(glycoprotein)

106.



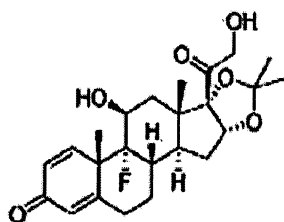
(E)-N,N,6,6-trimethyl-N-1-ylmethylhept-2-en-4-yn-1-amin
naphthalen/alkyn

107.

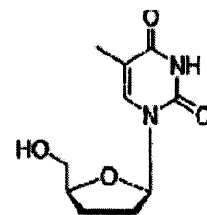
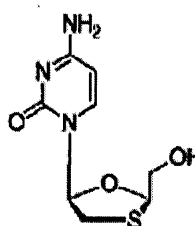


3-((2'-(2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-2-butyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on
tetrazol/biphenyl

108.



109.



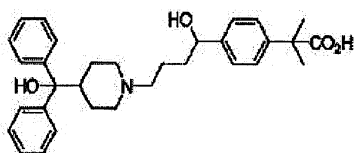
Nasacort AQ
steroit

4-amino-1-((2R,5S)-2-
(hydroxymetyl)-1,3-
oxanthiolan-5-yl)pyrimidin-
2(1H)-on

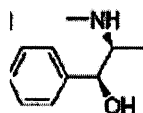
1-((2R,5S)-5-
(hydroxymetyl)tetrahydrof-
uran-2-yl)-5-
metylpyrimidin-2,4(1
H,3H)-dion

dideoxyribonucleosit

110.

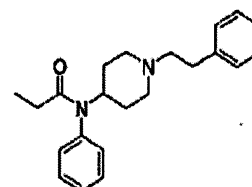


axitin 2-(4-(1-hydroxy-4-(4-
(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-
yl)butyl)phenyl)-2-metylpropanoic
piperidin/axitin carboxylic



-(1S,2S)-2-(methylamino)-1-
phenylpropan-1-ol

111.

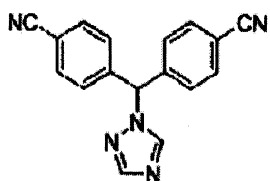


N-(1-phenethylpiperidin-4-
yl)-N-phenylpropionamid
piperidin

112. Copaxon (polypeptit)

113. RenaGel (chất liên kết phosphat)

114.

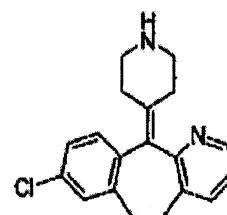


4,4'-((1H-1,2,4-triazol-1-
yl)metylen)dibenzonitril
triazol

115. Enbrel Sureclick (chất ức chế yếu tố hoại tử
khô u)

116. Novolog Mix 70/30 (hỗn hợp của chất tương tự
insulin)

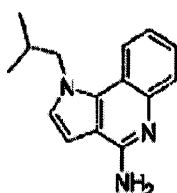
117.



Clarinex

pyridin/piperidin/cyclohept
adien

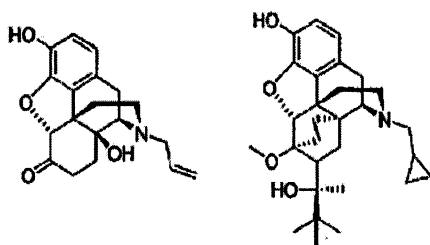
118.



119. Forteo (hormon parathyroït)

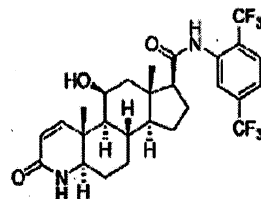
1-isobutyl-1H-pyrol[3,2-c]quinolin-4-amin
pyrol/quinolin

120.



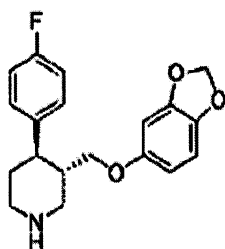
Suboxone
Alkaloit thuốc phiện

121.



(4aR,4bS,5S,6aS,7S,9aS,9bS,11aR)-N-(2,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-tetradecahydro-1H-indeno[5,4-f]quinolin-7-carboxamit
steroit

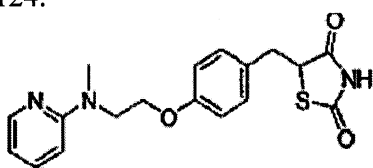
122.



(3S,4R)-3-((benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)methyl)-4-(4-fluorophenyl)piperidin
piperidin/phenol

123. (giống như 100, chỉ nửa thứ hai)

124.

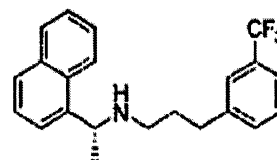


5-(4-(2-(methyl(pyridin-2-yl)amino)ethoxy)benzyl)thiazolidin-2,4-dion
pyridin/thiazolidin

125. Restasis (chất điều hòa miễn dịch)

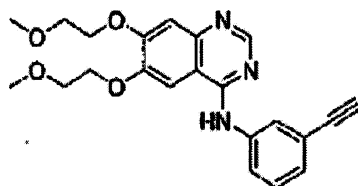
126. Avonex (interferon)

127.



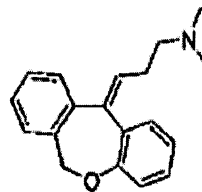
(R)-N-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-amin
Naphthalen

128.



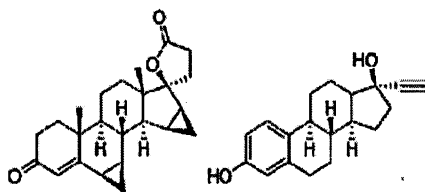
N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine
alkyn

129.



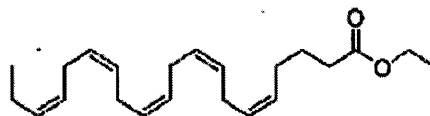
(Z)-3-(dibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-ylidene)-N,N-dimethylpropan-1-amine
diberizoxepin

130.

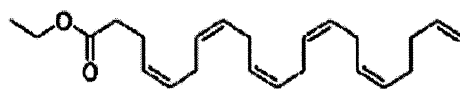


Yaz
steroid

131.

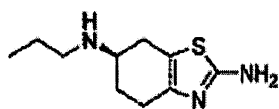


(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-ethyl icos-5,8,11,14,17-pentaenoate



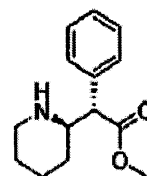
(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,20Z)-ethyl docosa-4,7,10,13,16,20-hexaenoate
este không bão hòa đa

132.



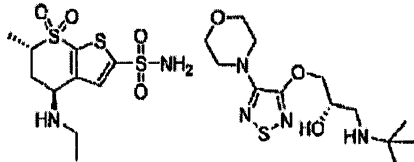
(R)-N⁶-propyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2,6-diamine
thiazol

133.



(S)-methyl 2-phenyl-2-((R)-piperidin-2-yl)acetate
piperidin

134.

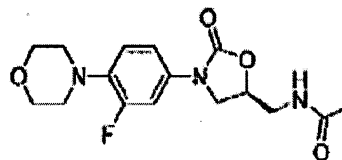


Cosopt

sulfonamid

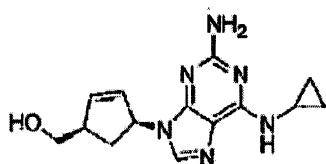
morpholin

135.

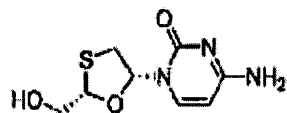


(S)-N-((3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl)acetamide
morpholin/oxooxazolidin

136.

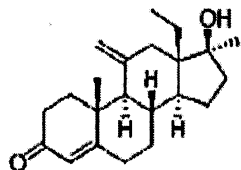


((1R,4S)-4-(2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl)cyclopent-2-enyl)metanol
purin

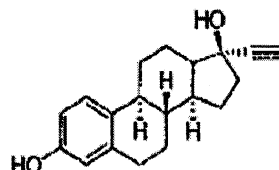


4-amino-1-((2S,5R)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)pyrimidin-2(1H)-on
pyrimidinon/oxathiolan

137.



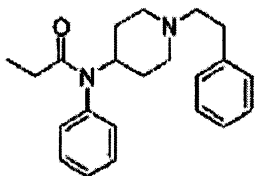
(8S, 9R, 10R, 13S, 14S, 17S)-13-etyl-17-hydroxy-10,17-dimetyl-11-metylen-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3(2H)-on



(8S,9S, 14S,17S)-17-etylnyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthren-3,17-diol

steroit

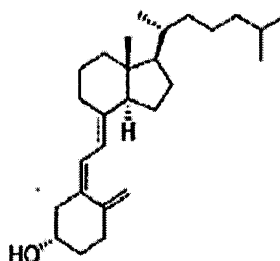
138.



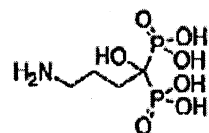
N-(1-phenetyl-piperidin-4-yl)-N-phenylpropionamit

piperidin

139.



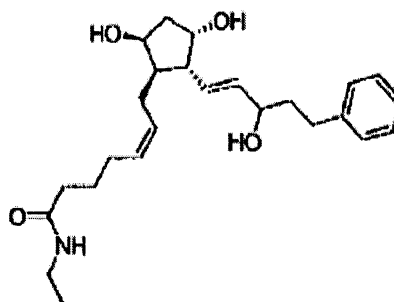
(S,Z)-3-((E)-2-((1R,3aS,7aR)-7a-metyl-1-((R)-6-metylheptan-2-yl)dihydro-1H-inden-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexanol
indan



axit 4-amino-1-hydroxybutan-1,1-diyl diphosphonic

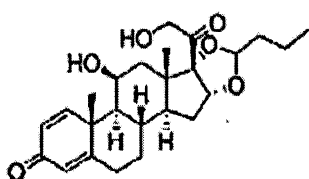
axit diphosphonic

140. (giống như 10, công thức khác) 141.



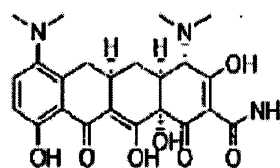
(Z)-7-(((1R,2R,3S,5S)-3,5-dihydroxy-2-((E)-3-hydroxy-5-phenylpent-1-enyl)cyclopentyl)-N-ethylhept-5-enamit
xyclopentan

142.



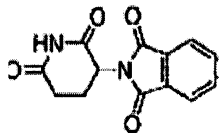
Rhinocort Aqua
steroit

143.



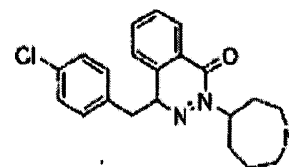
(4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-bis(dimethylamino)-
3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-
1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-
carboxamit
pheno/axit vinylogous

144.



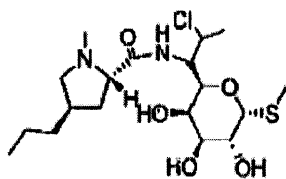
2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolin-
1,3-dion
dioxopiperidin/phthalamit

145. Fuzeon (kháng virus) 146.

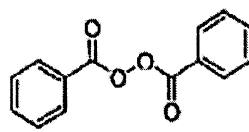


Astelin
oxophthalazin/azepin

147.

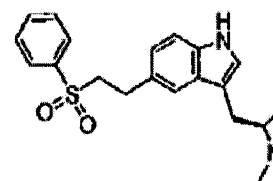


(2S,4R)-N-((1S)-2-chloro-1-
((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-
(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-2-
yl)propyl)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-
carboxamit
pyrrolidin/carbohydrat



Benozyl peroxit

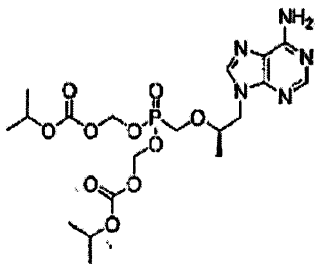
148.



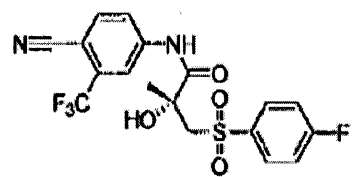
(R)-3-((1-methylpyrrolidin-
2-yl)methyl)-5-(2-
(phenylsulfonyl)ethyl)-1H-
indol
sulfon/indol

149.

150.

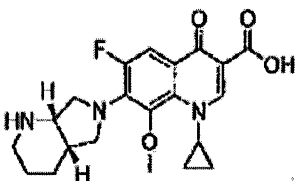


(R)-(((1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yloxy)methyl)phosphoryl)bis(oxy)bis(methylene) isopropyl dicarbonat
purin/phosphat este



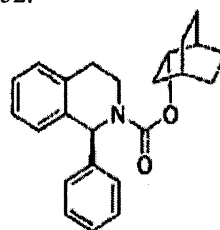
(R)-N-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-fluorophenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methylpropanamide sulfon

151.



axit 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-7-((4aS,7aS)-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]pyridin-6(2H,7H,7aH)-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic acid
piperidin/pyrrolidin/dihydroquinolin

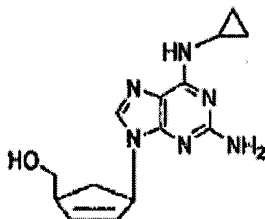
152.



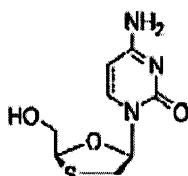
(S)-((1R,2S,4R)-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl) 1-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylate
dihydroisoquinolin

153. Humalog Mix 75/25 Pn (hỗn hợp của chất tương tự insulin)

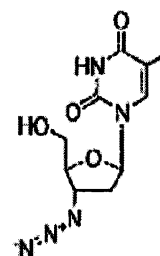
154.



((1S,4R)-4-(2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl)cyclopent-2-en-1-yl)methanol



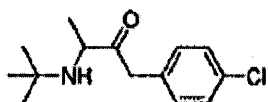
4-amino-1-((2S,5R)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)pyrimidin-2(1H)-one



1-((2R,4S,5S)-4-azido-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dione

dideoxynucleoside

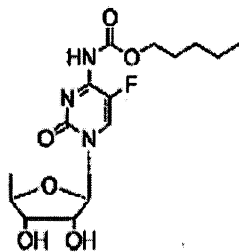
155.



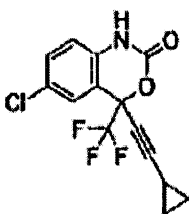
3-(tert-butylamino)-1-(4-chlorophenyl)butan-2-on

hydrocacbon thơm

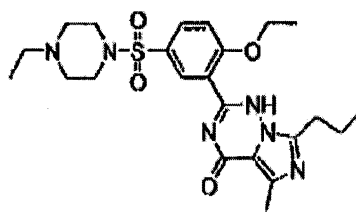
156.

pentyl 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-ylcarbamate
oxodihydropyrimidin/carbohydrat

157.

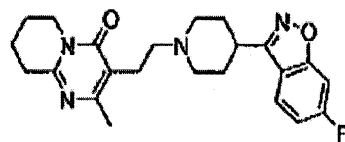
6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-4-(trifluoromethyl)-1N-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-on
benzoxazinon/alkyl

158.

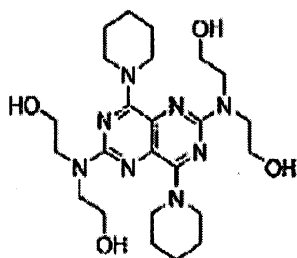
2-(2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[1,2-a]triazin-4(1H)-on
piperazin/sulfonamid/imidazol/triazinon

159. (giống như 33, công thức khác)

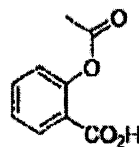
160.

3-(2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)ethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on
benzooisoxazol/pyrimidinon

161.

2,2',2'',2'''-(4,8-di(piperidin-1-yl)pyrimido[5,4-d]pyrimidin-2,6-diyl)bis(azanetriyl)tetraetanol
piperidin/pyrimidin

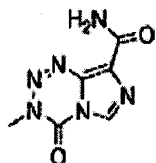
162. Humira Pen (chất phong bế yếu tố gây hoại tử khối u)



axit 2-axetoxibenzoic

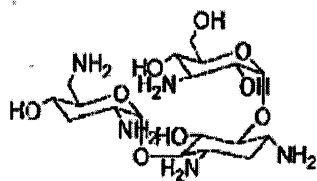
6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-
3H-xyclopenta[a]phenanthren-3-on
steroit

173.



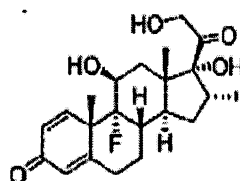
3-metyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-
d][1,2,3,5]tetrazin-8-carboxamit
tetrazin/imidazol

174.



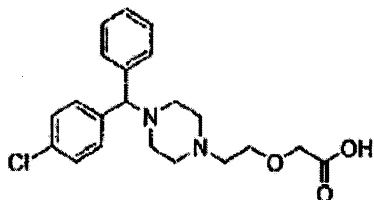
(2S,3R,5S,6R)-amino-2-((1S,2S,3R,4S,6R)-4,6-
diamino-3-((2R,3R,5S,6R)-3-amino-6- (aminometyl)-
5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2- yloxy)-2-
hydroxyxyclohexyloxy)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-
2H-pyran-3,5-diol

carbohydrat



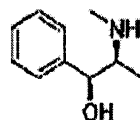
(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-flu-
11-17-dihydroxy-17-(2-hydroxyaxetyl)-
10,13,16-trimetyl-
6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-
dodecahydro-3H-
xyclopertta[a]phenanthren-3-on
steroit

175.



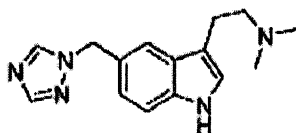
axit 2-(2-(4-((4-clorophenyl)(phenyl)
metyl)piperazin-1-yl)etoxy)axetic
piperazin

176. Welchol (polyme)



(1S,2S)-2-(metylamino)-1-
phenylpropart-1-ol

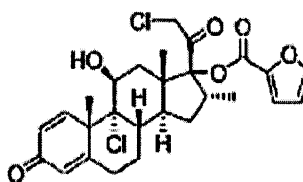
177.



2-5-((1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl)-1H-indo-3-yl)-N,N-
dimetyletanamin

triazol/indol

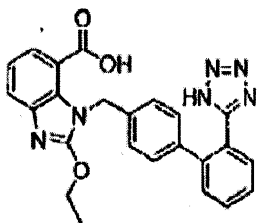
178.



(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-clo-17-
(2-cloaxetyl)-11-hydroxy-10,13,16-
trimetyl-3-oxo-
6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-
dodecahydro-3H- xyclopenta[a]phenanthren-
17-ylfuran-2-carboxylat

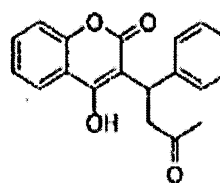
steroit

179.



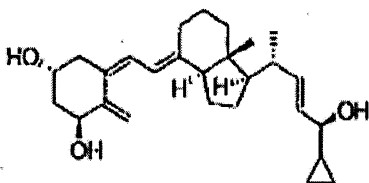
axitin 1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-2-
ethoxy-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxylic
benzoimidazol/tetrazol

180.



4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-
chromen-2-on
chromenone

181.



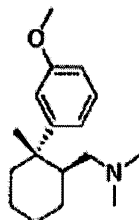
(1R,3S,Z)-5-((E)-2-((1R,3aS,7aR)-1-((2R,5S,E)-5-cyclopropyl-
5-hydroxypent-3-en-2-yl)-7a-metyldihydro-1H-inden-4(2H,
5H,6H,7H,7aH)-yliden)etylidene)-4-metylenxyclohexan-
1,3-diol
indane

182.

KlorCon (kali chlorua)

183. Pegasys (interferon)

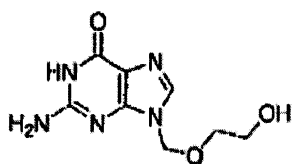
184.



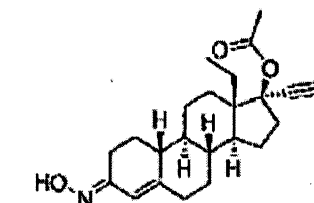
1-((1S,2S)-2-(3-
metoxyphenyl)-2-
metylxyclohexyl)-N,N-
dimetylmethanamin
hydrocarbon thom

185. Betaseron
(interferon)

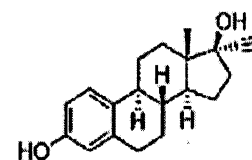
186.



2-amino-9-((2-hydroxyetoxyl)
metyl)- 1H-purin-6(9H)-on



(8R,9S,1GR,13S,14S,17R,E)-
13-etyl-17-etylnyl-3-
(hydroxyimino)-
2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16
,17-tetradecahydro-1H-



(8R,9S,13S,14S,17R)-17-
etylnyl-13-metyl-
7,8,9,11,12,13,14,15,16,1
7-decahydro-6H-
xyclopenta[a]phenanthre
n-3,17-diol

purin

xyclopenta[a]phenanthren-17-yl

axetat

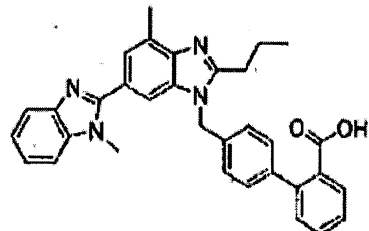
steroit

188. Pulmozyme (deoxyribonucleaza)

189. Neupogen (chất tạo huyết)

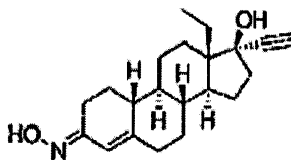
190. Humulin N (chất tương tự insulin)

191.



axit 4'-((1,7'-dimethyl-2'-propyl-1H,3'H-2,5'-
bibenzo[d]imidazol-3'-yl)methyl)biphenyl-2-
carboxylic
benzoimidazol

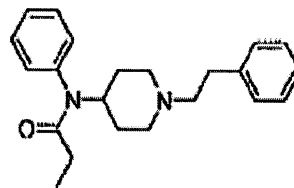
192.



(1R,3aS,3bR,9aR,9bS,11aS,E)-13-ethyl-17-ethynyl-17-
hydroxy-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-
1H- xyclopenta[a]phenanthren-3(2H)-on oxim
steroit

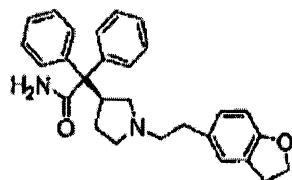
193. (giống như 110)

194.



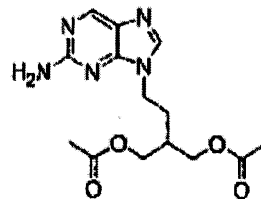
N-(1-phenethylpiperidin-4-yl) N-phenylpropionamit
piperidin

195.



(S)-2-(1-(2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-
yl)ethyl)pyrrolidin-3-yl)-2,2 -diphenylaxetamit
henzofuran/pyrrolidin

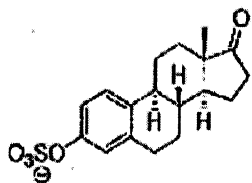
196.



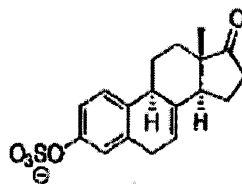
2-(2-(2-amino-9H-purin-9-yl)ethyl) propan-1,3-
diyl diacetat
purin

197. (giống như 163)

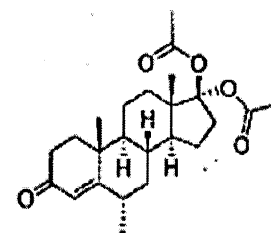
198.



(8R, 9S, 13S, 14S)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenanthren-3-yl sulfat

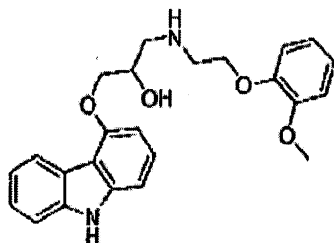


(9S,13S,14S)-13-metyl-17-oxo-9,11,12,13,14,15,16,17-octahydro-6H-xyclopenta[a]phenanthren-3-yl sulfat



(6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6,10,13-trimetyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17,17-diyl diaxetat

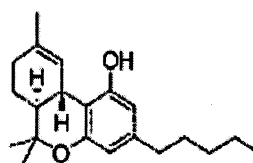
199.



1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-(2-metoxyphenoxy)etylaminopropan-2-ol carbazol

steroit

200.



(6aS, 10aS)-6,6,9-trimetyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol bezochromene

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa hạt canxi phosphat có kích thước micron, dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng, có cấu trúc có lỗ mà xác định khoảng không bên trong và lượng hoạt chất có mặt trong khoảng không bên trong này, trong đó các hạt này có cỡ hạt trung bình bằng 2 micron.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó lượng hoạt chất có mặt trong khoảng không bên trong là 10% theo khối lượng hạt canxi phosphat hoặc nhiều hơn.
3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng là gồm.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng chứa các lỗ có kích thước nằm trong khoảng từ 2 nm đến 100 nm.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hoạt chất ít tan trong nước.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng được bao.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm này ở dạng lỏng và chứa các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng có mặt trong dung môi không chứa nước.
8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm này ở dạng bột khô.
9. Chế phẩm dùng tại chỗ chứa:
chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8; và
tá dược lỏng phân phối tại chỗ.

10. Chế phẩm dùng tại chỗ theo điểm 9, trong đó tá dược lỏng phân phối tại chỗ là tá dược lỏng phân phối tại chỗ chứa nước.

11. Phương pháp sản xuất chế phẩm dùng tại chỗ bao gồm các bước:

(a) kết hợp:

các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng có cấu trúc có lỗ mà xác định khoảng không bên trong; và

hoạt chất;

khi có mặt dung môi không chứa nước trong điều kiện đủ và dưới áp suất để hoạt chất đi vào khoảng không bên trong của các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng để tạo ra các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất; và

(b) tách dung môi không chứa nước ra khỏi các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất,

trong đó, dung môi không chứa nước được tách ra khỏi các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng mang hoạt chất bằng cách làm bay hơi dung môi không chứa nước.

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phương pháp này bao gồm bước làm ẩm sơ bộ các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng bằng dung môi không chứa nước để loại bỏ khí có mặt bên trong các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng.

13. Phương pháp theo điểm 11, trong đó dung môi không chứa nước là dung môi hữu cơ.

14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó dung môi hữu cơ bao gồm đồng dung môi hữu cơ.

15. Phương pháp theo điểm 11, trong đó bước làm bay hơi xảy ra dưới áp suất âm.

16. Chế phẩm chứa các hạt canxi phosphat dạng nano xốp, hình cầu, đồng đều, cứng được sản xuất theo phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 đến 15.

FIG. 1A

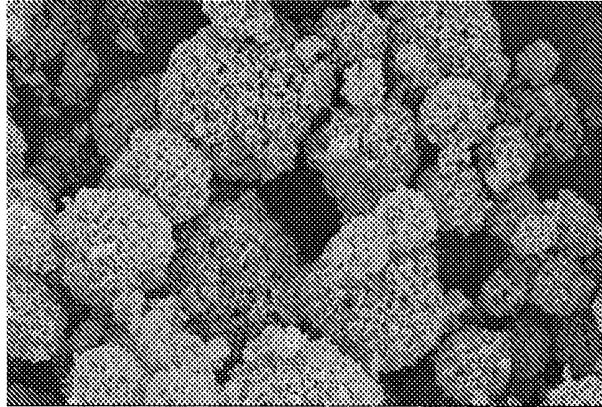


FIG. 1B

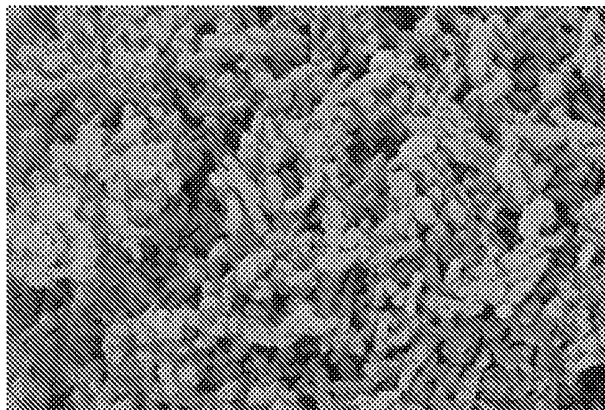


FIG. 2A

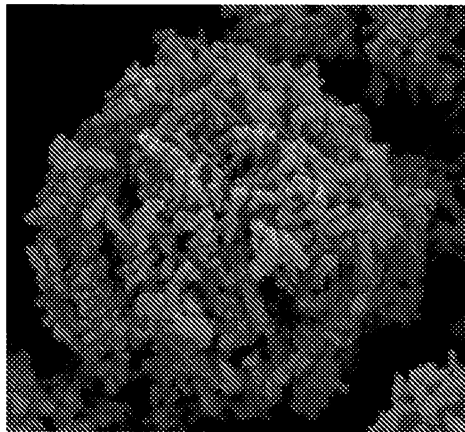


FIG. 2B

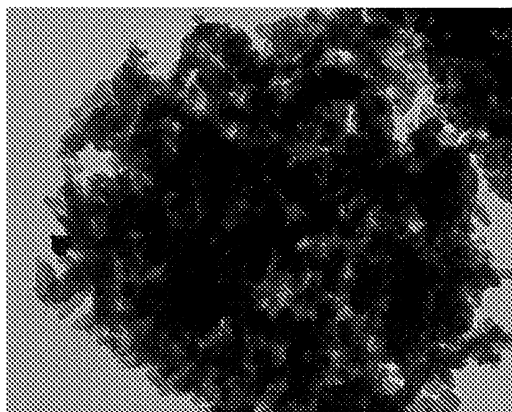


FIG. 3

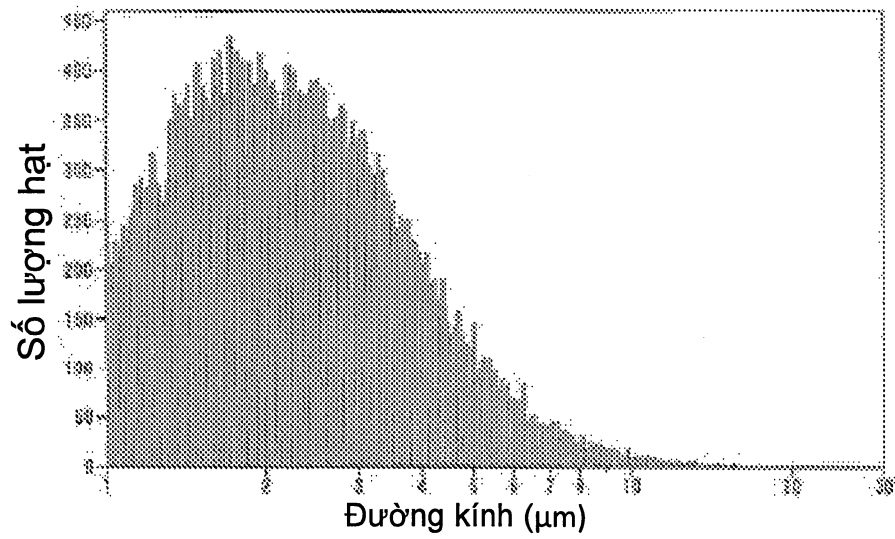


FIG. 4

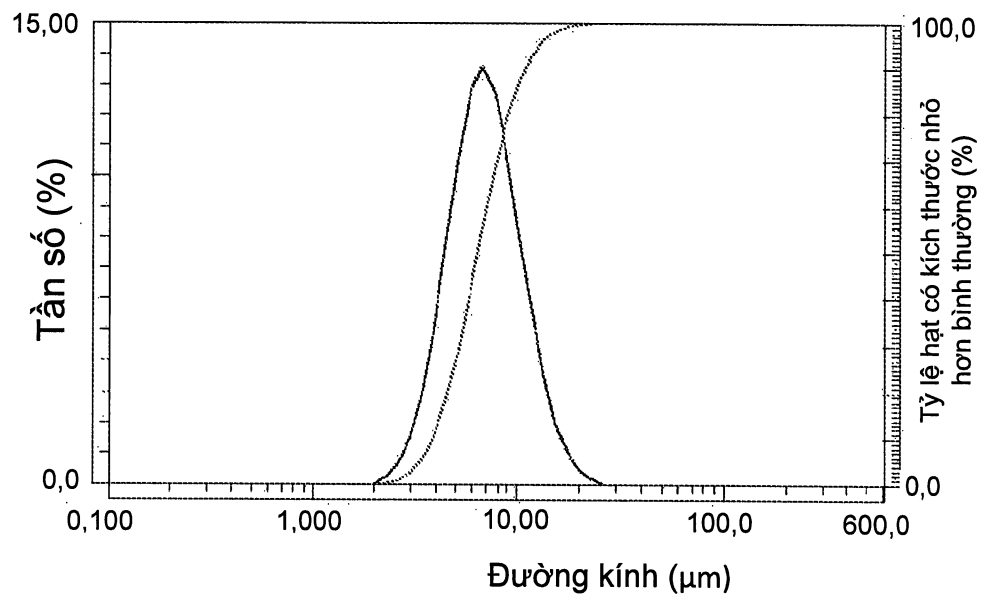


FIG. 5

