



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

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

(11)



1-0025007

(51)⁷ A61K 31/133; A61K 31/438; A61K 31/4409; A61K 31/4425; A61K 31/47; A61K 31/4965; A61K 31/7036; A61K 45/06; A61K 9/00; A61K 9/02; A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 9/48; A61K 9/50; A61K 31/395

(13) B

(21) 1-2012-01493

(22) 12/04/2011

(86) PCT/IB2011/051566 12/04/2011

(87) WO2011/132114 27/10/2011

(30) 2010115705 20/04/2010 RU

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/03/2013 300A

(73) JOINT STOCK COMPANY PHARMASYNTEZ (RU)

office 3, 23, Krasnogvardeyskaya street, Irkutsk, 664007, Russian Federation

(72) GUSHCHIN, Aleksander Sergeevich (RU); VINOGRADOVA, Tatiana Ivanovna (RU); YABLONSKIY, Petr Kazimirovich (RU); BATYUNIN, Gennady Andreevich (RU); ZABOLOTNYKH, Natalia Vyacheslavovna (RU); VASILIEVA, Svetlana Nikolaevna (RU); MALYGIN, Alexey Vladimirovich (RU).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM ĐIỀU TRỊ BỆNH LAO CHỨA 4-THIOUREIDO-
IMINOMETYLPYRIDINI PERCLORAT

(57) Sáng chế thuộc lĩnh vực hóa dược, cụ thể là sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh lao chứa hoạt chất là 4-thioureido-iminometylpimidini perclorat với lượng an toàn và có hiệu lực điều trị cùng với các tá dược được dùng. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm này. Dược phẩm theo sáng chế có hoạt tính ức chế trực khuẩn lao cao hơn (cao hơn 200 lần) và độc tính thấp hơn (thấp hơn 2,4 lần), khi được so sánh với dược phẩm nguyên mẫu, và ổn định khi bảo quản lâu dài. Dược phẩm này có thể được sử dụng để điều trị và ngăn ngừa tất cả các dạng bệnh lao phổi và ngoài phổi bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế kết hợp với các dược phẩm điều trị bệnh lao khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực công nghiệp hóa dược, cụ thể là dược phẩm mới điều trị bệnh lao (tuberculous-TB) chứa 4-thioureido-iminomethylpyridini perclorat làm hoạt chất với lượng an toàn và có hiệu lực điều trị và cùng với các tá dược được dụng. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tỷ lệ tử vong cao do bệnh lao là vấn đề sức khỏe nghiêm trọng. Theo dữ liệu của Tổ chức y tế thế giới (World Health Organization-WHO), trong năm 2007, trên toàn cầu, ước tính có khoảng 9,27 triệu ca mắc bệnh lao. Con số này tăng lên từ 9,24 triệu ca trong năm 2006, 8,3 triệu ca trong năm 2000, và 6,6 triệu ca trong năm 1990. Hầu hết các ca trong tổng số các ca ước tính trong năm 2007 là ở Châu Á (55%) và Châu Phi (31%), với tỷ lệ nhỏ ở Đông Địa Trung Hải (6%), Châu Âu (5%), và Châu Mỹ (3%). Năm quốc gia dẫn đầu về tỷ lệ ca mắc bệnh trong năm 2007 là Ấn Độ (2,0 triệu), Trung Quốc (1,3 triệu), Indonesia (0,53 triệu), Nigeria (0,46 triệu), và Nam Phi (0,46 triệu). Trong số 9,27 triệu ca mắc bệnh, ước tính có 1,37 triệu ca (15%) dương tính với HIV; 79% trong số các ca dương tính với HIV này là ở Châu Phi và 11% là ở Đông Nam Á.

Mặc dù tổng số ca mắc bệnh lao đang tăng lên là do sự tăng dân số, số các ca theo đầu người đang giảm bớt. Tỷ lệ giảm là rất chậm, với tỷ lệ hằng năm nhỏ hơn 1%. Trên toàn cầu, tỷ lệ đạt đỉnh là 142 ca trên dân số 100.000 người trong năm 2004. Trong năm 2007, ước tính có khoảng 139 ca mắc bệnh trên dân số 100.000 người. Tỷ lệ mắc bệnh đang giảm ở năm trong số sáu khu vực WHO (ngoại trừ Châu Âu, nơi mà tỷ lệ là khá ổn định).

Ước tính có khoảng 0,5 triệu ca mắc bệnh lao kháng đa thuốc (multidrug-resistant TB: MDR-TB). Có 27 quốc gia (trong số đó có 15 quốc gia là ở Châu Âu) chiếm 85% tổng số các ca này. Các quốc gia nổi bật nhất về tổng số ca mắc bệnh lao đa kháng thuốc là Ấn Độ (131.000), Trung Quốc (112.000), Nga (43.000), Nam Phi (16.000), và Bangladesh (15.000). Đến cuối năm 2008, 55 quốc gia và vùng lãnh thổ đã thông báo rằng có ít nhất một ca bệnh lao kháng thuốc phổ rộng (extensively drug-resistant TB: XDR-TB) [World Health organization (WHO) Report 2009 [Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 4th Ed. WHO/HTM/TB/2009.422, WHO Press. Geneva, CH].

Các thành tựu đáng kể trong việc kiểm soát bệnh lao có liên quan đến việc điều trị bằng dược phẩm. Đã có một số lượng lớn dược phẩm điều trị bệnh lao như vậy. Dược phẩm thế hệ thứ nhất (streptomycin, natri para-aminosalixylat, và tibon) xuất hiện vào cuối những năm 1940. Rồi sau đó, ftivazide, isoniazid, và các dược phẩm mới hữu hiệu như ethionamit, kanamycin, florimycin, xycloserin, và prothionamit đã được phát triển, cho phép điều trị riêng lẻ hữu hiệu và thích hợp nhất. Tiếp đó, rifampixin, ethambutol, và mycobutin, là các dược phẩm điều trị bệnh lao rất hữu hiệu, trở nên sẵn có. Tuy nhiên, sau đó đã xuất hiện *Mycobacterium tuberculosis* có khả năng kháng thuốc rộng với tất cả các loại dược phẩm mới này.

Trong liệu pháp điều trị bệnh lao chuẩn (cho tất cả các dạng bệnh lao), các dược phẩm điều trị bệnh lao cơ bản và hữu hiệu nhất là isoniazid (hydrazit của axit isonicotinic, INH) [M.D. Mashkovsky: Pharma Products, vol.2, Kharkov, *Torsing*, 1997, p. 332-333, 341-342.], chất đầu tiên của sự phát triển mới này, và rifampixin [M.D. Mashkovsky: Pharma Products, vol.2, Kharkov, *Torsing*, 1997, p. 332-333, 341-342; A.G. Khomenko: Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis, Moscow: *Meditina*, 1980, 279 p.]. Mặc dù isoniazid thể hiện hiệu quả chữa trị tốt, nhưng nó rất độc (LD₅₀ là 150mg/kg), và dùng thời gian dài gây ra tác dụng phụ liên quan đến các rối loạn tiêu hóa,

thận, xúc cảm, máu, và dị ứng và bệnh viêm gan do độc tố. Sự bất lợi chính của isoniazid là sự kháng thuốc ở *M. tuberculosis* được phát triển nhanh ở 70% người bệnh và lên đến 30% bệnh nhân mắc bệnh lao trở thành người mắc bệnh mạn tính. Thuốc kháng sinh rifampixin bán tổng hợp cũng có hoạt tính cao chống lại *M. tuberculosis*, mặc dù nó có các tác dụng độc tính cao. Vì so với isoniazid, bất lợi chính của rifampixin là sự phát triển kháng rifampixin nhanh của *M. tuberculosis*, mà được quan sát ở 40-50% bệnh nhân mắc bệnh lao và làm giảm đáng kể hiệu quả của dược phẩm này. Trong trường hợp bệnh lao kháng rifampixin, cần thiết kết hợp rifampixin với dược phẩm điều trị bệnh lao khác (streptomycin, isoniazid, ethambutol, v.v.) [M.D. Mashkovsky: Pharma Products, vol.2, Kharkov, *Torsing*, 1997, p. 332-333, 341-342]. Do sự kháng thuốc của *M. tuberculosis* với các dược phẩm điều trị bệnh lao hiện có, nên cần thiết phải phát triển các loại dược phẩm điều trị bệnh lao mới và sự kết hợp của nó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tạo ra dược phẩm mới để điều trị bệnh lao hiệu quả cao có độc tính giảm thiểu và ổn định cao trong khi bảo quản.

Sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh lao chứa hoạt chất là 4-thioureido-iminomethylpyridini perchlorat với lượng an toàn và có hiệu lực điều trị và các tá dược được dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

4-thioureido-iminomethylpyridini perchlorat thu được bằng phản ứng (dư) 4-pyridin aldehyt với thiosemicarbazit trong dung dịch nước-etanol chứa axit perchloric với lượng 48-55% ở 80-85°C.

Dược phẩm điều trị bệnh lao chứa hoạt chất 4-thioureido-iminomethylpyridini perchlorat với lượng nằm trong khoảng từ 5,0 đến 90,0% trọng lượng/trọng lượng và các chất phụ trợ được dụng tạo ra 100% trọng lượng/trọng lượng (% được biểu thị theo tổng trọng lượng của chế phẩm).

Lượng hữu hiệu của hoạt chất trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 5 đến 1000mg.

Tốt hơn, nếu dược phẩm chứa ít nhất một dược chất điều trị bệnh lao khác để tạo nên tác dụng hiệp đồng. Dược chất điều trị bệnh lao khác làm ví dụ bao gồm các hoạt chất như kháng sinh isoniazid, pyrazinamid, rifampixin, rifabutin, amikaxin, ethambutol, và fluoroquinolon hoặc các hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, nếu dược phẩm ở dạng các viên nén bao phim (các viên nén giải phóng biến đổi được bao tan trong ruột), hoặc các viên nén kết hợp, viên nang, hạt, thuốc đạn, và hỗn dịch. Dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường [Pharmaceutical Technology. Dosage Form technology, 2nd ed., Moscow, 2006].

Việc sử dụng có thể là qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Liều dùng của dược phẩm phụ thuộc vào tuổi, tình trạng bệnh và trọng lượng và đường sử dụng của người bệnh.

Ngoài hoạt chất, dược phẩm này có thể chứa các tá dược như các chất kết dính, các nguyên liệu tạo khối, các chất bảo quản, chất gây trượt, chất làm mềm, chất tạo ẩm, chất phân tán, chất nhũ hóa, chất pha loãng, chất chống ôxy hóa và/hoặc các chất đẩy và các chất kéo dài [Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991].

Tốt hơn, nếu các chất phụ gia đích là sucroza, povidon, xenluloza vi tinh thể, silic dioxit keo, etylxenluloza, copolyme của axit metacrylic và etyl acrylat, trietyl xitrat, macrogol, bột talc, và thuốc nhuộm sắt III ôxit, với khối lượng được biểu thị là phần trăm trọng lượng của hoạt chất:

Sucroza: 3,1 – 50,4

Povidon: 0,9 – 14,4

Xenluloza vi tinh thể: 1,1 – 18,0

Silic dioxit keo: 0,2 – 3,6

Etylxenluloza: 0,2 – 3,6

Các kỹ thuật thông thường nhất để bào chế các viên nén là quy trình kỹ thuật gồm ba bước: tạo hạt ướt, tạo hạt khô và nén trực tiếp.

Tuy nhiên, phương pháp mới để bào chế thuốc mới để điều trị bệnh lao sử dụng các bước được mô tả ở đây không được bộc lộ trong giải pháp kỹ thuật đã biết.

Đối với quy trình này, kỹ thuật tối ưu là quy trình tạo hạt ướt, bao gồm trộn, làm ướt, tạo hạt, sấy khô, nghiền thành bột, và tạo viên nén [Dosage Form technology, Ed. L.A. Ivanova, Moscow: *Meditcina*, 1991, vol. 2, p. 142, 223.].

Phương pháp này bao gồm các bước sau:

(a) Bột gồm 4-thioureido-iminometylpyridini perclorat, silic dioxit keo, crosspovidon, magie stearat, povidon, xenluloza vi tinh thể, hypromeloza (hydroxypropyl metylxenluloza), bột talc, polyetylen glycol, propylen glycol, titan diôxit, và sắt III ôxit màu vàng được sàng lọc qua rây;

(b) Để bào chế, chất làm ẩm, nước lạnh tinh khiết (đã khử ion hoặc đã chưng cất) và povidon được cho vào bình phản ứng và trộn trong 30 phút ở 60°C cho tới khi thu được dung dịch trong đồng nhất có màu vàng nhạt;

(c) Để bào chế khối để tạo viên nén, 4-thioureido-iminometylpyridini perclorat và xenluloza vi tinh thể được trộn trong 15 phút, sau đó bổ sung chất làm ẩm và trộn trong ít nhất 15 phút cho tới khi thu được khối đồng nhất đồng đều;

(d) Khối thu được ở bước (c) được tạo hạt ướt, như tạo hạt tốc độ thấp, tạo hạt tốc độ cao và tạo hạt tầng sôi;

(e) Nguyên liệu tạo hạt ướt thu được ở bước (d) được sấy khô trong 20 phút ở 0,2 mPa và ở nhiệt độ $55 \pm 2^\circ\text{C}$ cho tới khi độ ẩm còn lại là nằm trong khoảng từ 1,0 – 2,0 %;

(f) Nguyên liệu tạo hạt khô thu được ở bước (e) được nghiền thành bột và tạo hạt khô, trong đó nó được đặt trong phễu sàng rung và sau đó cùng với chất chống kết dính (aerosil, crosspovidon, magie stearat) được cho vào trong

máy trộn, tránh tạo thành bột mịn, và trộn trong 15 phút để thu được khối để tạo viên nén;

(g) Khối để tạo viên nén thu được ở bước (f) được nén trong máy ép viên;

(h) Các lõi viên nén được bao bằng huyền phù chứa nước chứa hỗn hợp hypromellose, sắt III ôxit màu vàng, macrogol, bột talc, propylen glycol, và titan diôxit để thu được thành phẩm cuối cùng.

Các viên nén thành phẩm có hình ovan, hai mặt lõm, và được bao phim có màu vàng đến màu vàng sẫm.

Khi vỡ, vùng bề gãy của mỗi viên nén có màu từ vàng nhạt đến vàng xanh.

Hiệu suất sản xuất thuốc này là 99,47%. Sử dụng phương pháp này, có thể thu được hiệu suất tối đa này.

Phương pháp thứ hai để bào chế thuốc để điều trị bệnh lao mới cũng được đề xuất.

Phương pháp này bao gồm các quy trình nén trực tiếp và tạo hạt ướt, bao gồm trộn, làm ướt, tạo hạt, cán cho tới kích cỡ mong muốn, bao phim, và sấy khô [Dosage Form technology, Ed. L.A. Ivanova, Moscow: *Meditisina*, 1991, vol. 2, p. 142, 223].

Trong phương pháp này, 4-thioureido-iminometilpyridini perclorat được kết hợp với silic dioxit keo, xenluloza vi tinh thể, và etylxenluloza; nguyên liệu hỗn hợp này được trộn với dung dịch nước chứa 3,0-5,0% povidon và 30,0-35,0% sirô đường; tạo hạt; và cán. Các hạt này được sấy khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C cho tới khi độ ẩm còn lại là 1,5-4,5%.

Các lõi hạt được bao phim bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết, trong đó sử dụng dung dịch nước 20% chứa copolyme của axit metacrylic-etyl acrylat và huyền phù sắc tố chứa bột talc và sắt III ôxit.

Dược phẩm để điều trị và ngăn ngừa tất cả các dạng bệnh lao phổi và ngoài phổi kết hợp với các dược phẩm điều trị bệnh lao khác được đề cập chi tiết ở đây.

Theo phác đồ điều trị gồm 4-thioureido-iminometylpyridini perchlorat không có tá dược, dược phẩm có thể được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng) với liều đơn hằng ngày là 20mg/kg (1200mg/kg), với liều dùng đơn tối đa là 30mg/kg (1800mg/ngày).

Để làm chậm sự phát triển tính kháng thuốc của *M. tuberculosis*, dược phẩm mới này được kê cùng với các dược phẩm điều trị bệnh lao khác hoặc hỗn hợp của chúng (thuốc kháng sinh isoniazid, pyrazinomit, rifampixin, rifabutin, amikaxin, ethambutol, fluoroquinolon).

Hoạt tính sinh học của dược phẩm theo sáng chế

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu hoạt tính chống lao của dược phẩm theo sáng chế

1. Đánh giá hoạt tính in vitro (các chủng nuôi cấy vi sinh vật và các phương pháp)

Các chủng vi sinh vật sau đây được sử dụng:

1) Các chủng thử nghiệm trong phòng thí nghiệm từ *Mycobacterium tuberculosis complex*, thu được từ Tarasevich State Scientific Research Institution for Standardization and Control of Biomedical Preparations và là nhạy với các dược phẩm điều trị bệnh lao hiện nay:

- *M. tuberculosis* Erdman;
- *M. tuberculosis* H37Rv;
- *M. tuberculosis* “Academia”;
- *M. bovis bovinus* 8;

2) Các chủng có tính kháng đa thuốc được phân lập từ người bệnh được chẩn đoán mới mắc bệnh lao (14 chủng):

- số 5419 StPIP¹, kháng isoniazid (10 µg/ml), rifampixin (40 µg/ml), và streptomycin (50 µg/ml);
- số 2483 StPIP, kháng isoniazid (1µg/ml), rifampixin (40 µg/ml), streptomycin (5 và 10 µg/ml), rifabutin (40 µg/ml), ethambutol (2 µg/ml);
- số 3485 và số 3589 StPIP, kháng isoniazid (1µg/ml), rifampixin (20 và 50 µg/ml), streptomycin (50 µg/ml), kanamycin (30 µg/ml), ethambutol (2 µg/ml), ethionamid (30 µg/ml);
- số 3019 StPIP, kháng isoniazid (1 và 25 µg/ml), rifampixin (20 và 50 µg/ml), streptomycin và kanamycin (tương ứng là 30 và 50 µg/ml), ethionamid (30 µg/ml);
- số 3655 StPIP, kháng isoniazid (1 µg/ml), rifampixin (20 và 50 µg/ml), streptomycin (50 µg/ml), kanamycin và ethambutol (30 µg/ml);
- số 3689 StPIP, kháng isoniazid (1 µg/ml), rifampixin (20 và 50 µg/ml), streptomycin (50 µg/ml), kanamycin (30 µg/ml);
- số 3910 StPIP, kháng isoniazid (1 µg/ml), rifampixin (20 và 50 µg/ml), streptomycin (50 µg/ml), kanamycin và ethionamid (30 µg/ml);
- số 1201 StPIP, kháng isoniazid (1 µg/ml), rifampixin (20 µg/ml), streptomycin (50 µg/ml), kanamycin (30 µg/ml), ethambutol (2 µg/ml);
- số 41 và số 779 StPIP, kháng isoniazid (1 µg/ml), rifampixin (20 và 50 µg/ml), streptomycin (50 µg/ml);
- số 1081 StPIP, kháng rifampixin (20 µg/ml), streptomycin (50 µg/ml);
- số 1719 và số 1279 StPIP, kháng isoniazid (1 µg/ml), rifampixin (20 µg/ml), streptomycin (50 µg/ml), kanamycin và ethionamid (30 µg/ml);

3) Các vi sinh vật không đặc hiệu nhạy với các dược phẩm kháng vi sinh vật (thu thập từ StPIP, Roszdrav):

- trực khuẩn Bacillus gram-âm: *E. coli*;

¹ StPIP = St. Petersburg Institute of Phthisiopulmonology

- cầu khuẩn gram-dương: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus aureus*, *Corynebacterium pseudodiphthericum* (trực khuẩn dạng bạch hầu).

Hoạt tính kháng khuẩn của 4-thioureido-iminomethylpyridini perchlorat được nghiên cứu bằng cách sử dụng phương pháp pha loãng liên tục hai lần thông thường trong môi trường dinh dưỡng phụ thuộc vào các đặc điểm sinh học của các chủng được thử nghiệm:

- môi trường tổng hợp Soton có 10% huyết thanh thông thường (cho mycobacteria);
- nước đường (cho vi khuẩn gram-dương và gram-âm).

Huyền phù chứa vi sinh vật được chuẩn bị tùy ý ở nồng độ thí nghiệm là 5×10^6 tế bào/ml.

Các liều dùng 4-thioureido-iminomethylpyridini perchlorat được nghiên cứu trong khoảng từ 100–0,19 $\mu\text{g/ml}$ (không có tá dược), và 3 thử nghiệm lặp lại được thực hiện cho mỗi chủng nuôi cấy. Mẫu huyền phù của chủng thử nghiệm 0,2 ml được bổ sung vào mỗi thử nghiệm và các ống đối chứng: phương pháp cấy lên bề mặt được sử dụng cho huyền phù mycobacterium, và phương pháp cấy sâu được sử dụng cho huyền phù chứa vi khuẩn không đặc hiệu. Sự sinh trưởng của vi khuẩn không đặc hiệu và sự sinh trưởng của mycobacterium được xác định tương ứng sau 24 h và 7-10 ngày. Tiêu chuẩn hoạt tính là nồng độ dược phẩm thấp nhất trong môi trường để ức chế hoàn toàn sự phát triển của vi khuẩn (nồng độ ức chế tối thiểu (minimal inhibitory concentration: MIC, $\mu\text{g/ml}$)).

Chủng *M. bovis bovinus* 8 nhạy với dược phẩm điều trị bệnh lao được sử dụng trong các mẫu bệnh lao thí nghiệm.

2. Đánh giá hiệu quả điều trị của dược phẩm theo sáng chế.

Đối với mục đích này, sử dụng chỉ số hiệu quả điều trị (index of treatment effectiveness-ITE) (%). ITE là sự thay đổi tương đối, bao gồm so sánh mức nhiễm bệnh lao nặng ở các nhóm đối chứng và ở các con vật nhận dược phẩm theo sáng chế. Chỉ số này được tính toán bằng công thức sau:

$$\text{ITE} (\%) = \frac{n_c - n_t}{n_c} \times 100,$$

trong đó n_c và n_t tương ứng là các giá trị trung bình ở các nhóm đối chứng và thử nghiệm.

ITE dương (hiệu quả-dương) cho thấy sự giảm tỷ lệ mắc bệnh hoặc sự gia tăng hoạt tính điều trị của các dược phẩm điều trị bệnh lao kết hợp với dược phẩm theo sáng chế.

ITE âm (hiệu quả-âm) cho thấy sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh hoặc giảm hoạt tính điều trị của dược phẩm điều trị bệnh lao kết hợp với dược phẩm theo sáng chế.

Khi đánh giá hoạt tính của các dược phẩm so sánh, ITE được đánh giá theo cách tương tự và được chỉ rõ sử dụng các biểu tượng thông thường (chữ cái đầu tiên của tên dược chất).

Mức độ quan hệ trong các biến số về hiệu quả chữa trị được xác định bằng cách sử dụng hệ số tương quan xếp loại (r) và hệ số tương quan hồi quy của Y và X. Đối với mục đích này, các phương pháp Student-Fisher được sử dụng.

2. Hoạt tính kháng khuẩn in vitro của dược phẩm theo sáng chế

Số liệu về hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế đối với sự sinh trưởng của các chủng thử nghiệm từ phức hợp *Mycobacterium tuberculosis*, mà nhạy với các dược phẩm điều trị bệnh lao hiện nay, được xác định trong Bảng 1.

Bảng 1

Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế đối với sự sinh trưởng của các chủng mycobacteria thử nghiệm nhạy với dược phẩm (mật độ của mycobacteria trong huyền phù là 10^6 tế bào/ml)

Nồng độ của dược phẩm theo sáng chế trong môi trường ($\mu\text{g/ml}$)	Mức độ sinh trưởng của mycobacterial			
	<i>M. bovis</i> <i>bovinus</i> 8	<i>M. tuberculosis</i> H37RV	<i>M. tuberculosis</i> Erdman	<i>M. tuberculosis</i> “Academia”
100	---	---	---	---

50	---	---	---	---
25	---	---	---	---
12,5	---	---	---	---
6,25	---	---	---	---
3,125	---	++	---	++
1,56	---	+++	+	+++
0,78	+	+++	++	+++
0,39	++	+++	++	+++
0,19	++	+++	++	+++
Đối chứng	+++	+++	+++	+++

Như có thể được thấy từ bảng 1, dược phẩm theo sáng chế ức chế sự sinh trưởng của các chủng thử nghiệm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1,56 µg/ml đến 6,25 µg/ml. Dược phẩm này thể hiện hoạt tính ức chế cao nhất đối với *M. bovis bovinus* 8. Sự ức chế sơ bộ sự sinh trưởng của mycobacteria (++) được phát hiện ở nồng độ là 0,19 µg/ml; và ức chế hoàn toàn (MIC), ở nồng độ là 1,56 µg/ml. Các chủng sau được đưa ra theo thứ tự hiệu quả ức chế giảm:

- *M. tuberculosis* Erdman (MIC = 3,125 µg/ml)
- *M. tuberculosis* H37RV và *M. tuberculosis* “Academia” (MIC=6,25 µg/ml)

Hoạt tính của 4-thioureido-iminometylpyridini perclorat kháng cầu khuẩn gram âm (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus aureus*) và trực khuẩn Bacillus gram-dương và gram-âm (*E.coli* và trực khuẩn dạng bạch hầu) được nghiên cứu để xác định giới hạn hoạt tính kháng khuẩn của 4-thioureido-iminometylpyridini perclorat. Các kết quả của nghiên cứu này được nêu trong bảng 2.

Bảng 2

Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế đối với sự sinh trưởng của các chủng vi sinh vật gram (+) và gram (-) thử nghiệm
(mật độ vi sinh vật trong huyền phù là 10^6 tế bào/ml)

Nồng độ của dược phẩm theo sáng chế trong môi trường (µg/ml)	Mức độ sinh trưởng của các chủng thử nghiệm			
	<i>Staphyl. aureus</i>	<i>Strept. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Trực khuẩn dạng bạch hầu
100	+++	+++	+++	+++
50	+++	+++	+++	+++
25	+++	+++	+++	+++
12,5	+++	+++	+++	+++
6,25	+++	+++	+++	+++
3,125	+++	+++	+++	+++
1,56	+++	+++	+++	+++
0,78	+++	+++	+++	+++
0,39	+++	+++	+++	+++
0,19	+++	+++	+++	+++
Đối chứng	+++	+++	+++	+++

Như có thể được thấy từ bảng 2, thậm chí ở các nồng độ cao (100 µg/ml) trong môi trường, dược phẩm theo sáng chế cũng không làm ảnh hưởng đến sự sinh trưởng của các vi sinh vật gram-dương và gram-âm.

Hoạt tính ức chế của dược phẩm theo sáng chế đối với *Mycobacteria* nhạy với dược phẩm được nghiên cứu ở 14 mẫu phân lập lâm sàng, trong số đó 2 (14,3%) mẫu phân lập kháng 6 dược phẩm điều trị bệnh lao, 7 (50%) mẫu phân lập kháng 5 dược phẩm điều trị bệnh lao, 1 (7,1%) mẫu phân lập kháng 4 dược phẩm điều trị bệnh lao, 3 (21,4%) mẫu phân lập kháng 3 dược phẩm điều trị bệnh lao, và 1 (7,1%) mẫu phân lập kháng 2 dược phẩm điều trị bệnh lao (xem bảng 3).

Bảng 3

Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế đối với sự sinh trưởng của các mẫu *M. tuberculosis* phân lập lâm sàng kháng dược phẩm (mật độ *Mycobacteria* trong huyền phù là 5×10^6 tế bào vi khuẩn/ml)

Các mẫu phân lập thử nghiệm của <i>M. tuberculosis</i>	Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, µg/ml) của 4-thioureido-iminometylpyridini perclorat (không có tá dược)
Kháng 6 dược phẩm điều trị bệnh lao	6,25

số N3485	
Kháng 6 được phẩm điều trị bệnh lao số 3589	6,25
Kháng 5 được phẩm điều trị bệnh lao số 2485	50
Kháng 5 được phẩm điều trị bệnh lao số 1201	6,25
Kháng 5 được phẩm điều trị bệnh lao số 3019	3,125
Kháng 5 được phẩm điều trị bệnh lao số 3655	3,125
Kháng 5 được phẩm điều trị bệnh lao số 3910	3,125
Kháng 5 được phẩm điều trị bệnh lao số 1719	3,125
Kháng 5 được phẩm điều trị bệnh lao số 1279	3,125
Kháng 4 được phẩm điều trị bệnh lao số 3689	6,25
Kháng 3 được phẩm điều trị bệnh lao số 5419	3,125
Kháng 3 được phẩm điều trị bệnh lao số 779	1,56
Kháng 3 được phẩm điều trị bệnh lao số 41	3,125
Kháng 2 được phẩm điều trị bệnh lao số 1081	1,56

Các thử nghiệm này cho thấy rằng dược phẩm theo sáng chế ức chế sự sinh trưởng của tất cả các mẫu phân lập lâm sàng kháng dược chất:

- 14,3% (2 chủng) – với liều dùng 1,56 µg/ml;
- 50,0% (7 chủng) – với liều dùng 3,125 µg/ml;
- 28,6% (4 chủng) – với liều dùng 6,25 µg/ml;

- 7,1% (1 chủng) – với liều dùng 50,0 µg/ml,

Đáng chú ý là, dược phẩm theo sáng chế là có hiệu quả đối với các chủng kháng 5-6 dược phẩm điều trị bệnh lao, trong đó MIC đối với 88,8% chủng nuôi cấy nằm trong khoảng từ 3,125 đến 6,25 µg/ml.

Do đó, các nghiên cứu in vitro cho thấy rằng dược phẩm theo sáng chế:

- thể hiện hoạt tính kháng khuẩn chọn lọc chỉ đối với *M. tuberculosis*;
- có hoạt tính kháng lao rõ rệt đối với cả hai chủng *M. tuberculosis* nhạy với dược chất và kháng dược chất.

1.2 Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế được sử dụng làm liệu pháp đơn trong bệnh lao thí nghiệm ở chuột

Nghiên cứu này được thực hiện trên 200 con chuột đực không sinh sản màu trắng có trọng lượng nằm trong khoảng từ 18 đến 20g. Ở các con chuột này, chủng *M. bovis bovinus* 8 tạo nên bức tranh lâm sàng về bệnh lao phát triển toàn thân, và ổ viêm cụ thể được quan sát vào ngày 11 sau khi tiêm. Bắt đầu từ ngày này, các dược phẩm nghiên cứu được dùng cho các con thử nghiệm.

Vào ngày 52 sau khi tiêm, tỷ lệ chết ở nhóm đối chứng (các con bị nhiễm bệnh không được điều trị) là 95,8% (bảng 4).

Với liều dùng 10, 20, và 30mg/kg dược phẩm theo sáng chế làm giảm tỷ lệ chết tương ứng đến 31,6%, 73,9%, và 97,5% (bảng 4). Hiệu quả bảo vệ của dược phẩm này cũng được quan sát thấy làm giảm việc giảm trọng lượng ở những con chuột bị nhiễm bệnh. Với liều dùng 10, 20, và 30mg/kg dược phẩm tương ứng làm giảm việc giảm trọng lượng 5,3%, 21,5%, và 19,0% trọng lượng (Bảng 4).

Bảng 4

Hiệu quả bảo vệ của dược phẩm theo sáng chế, khi được xác định bởi tỷ lệ chết và sự thay đổi trọng lượng cơ thể ở chuột bị nhiễm *M. bovis bovinus*

STT nhóm	Các điều kiện thí nghiệm	Tỷ lệ chết		Trọng lượng cơ thể	
		%	ITE %	% ban đầu	ITE %
2	Các con vật nhiễm bệnh không được điều trị n=24	95,8	0	77,8	0
3	Sử dụng dược phẩm theo sáng chế 10mg/kg, dùng qua đường miệng, mỗi ngày n=16	62,5	+31,6	81,9	+5,3
4	Sử dụng dược phẩm theo sáng chế 20mg/kg, dùng qua đường miệng, mỗi ngày n=16	25,0	+73,9	94,5	+21,5
5	Sử dụng dược phẩm theo sáng chế 30mg/kg, dùng qua đường miệng, mỗi ngày n=16	2,4	+97,5	92,6	+19,0

Lưu ý: ITE = chỉ số hiệu quả điều trị (index of treatment effectiveness)

Do đó, các đặc điểm chữa trị và bảo vệ cao của các dược phẩm này được sử dụng làm liệu pháp đơn ở chuột bị bệnh lao thí nghiệm cho thấy rằng có thể được xem là dược phẩm kháng lao hiệu quả. Các kết quả này cùng với khả năng của dược phẩm này ức chế in vitro sự sinh trưởng của chủng *M. bovis bovinus* 8 (bảng 1).

Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế được sử dụng làm liệu pháp đơn trong bệnh lao thí nghiệm ở thỏ

Nghiên cứu này được thực hiện trên 18 con thỏ chinchilla đực bị nhiễm *M. bovis bovinus* 8 ở các tĩnh mạch rìa tai. Bắt đầu từ ngày nhiễm, cho thỏ (n=6) dùng dược phẩm theo sáng chế theo đường miệng với liều dùng 20mg/kg trong 2 tháng. Các nhóm để so sánh: thỏ bị nhiễm bệnh không được điều trị (nhóm đối chứng nhiễm bệnh, n=6) và thỏ bị nhiễm bệnh được điều trị bằng isoniazid (15mg/kg, dùng qua đường miệng, n=6). Các kết quả của thí nghiệm được đưa ra trong bảng 5.

Bảng 5

Hiệu quả bảo vệ của dược phẩm theo sáng chế, khi được xác định bởi tỷ lệ chết và sự thay đổi trọng lượng cơ thể ở thỏ bị nhiễm *M. bovis bovinus* 8

STT nhóm	Điều kiện thí nghiệm	Tỷ lệ chết		Trọng lượng cơ thể	
		% số lượng ban đầu	ITE (%)	% ban đầu	ITE (%)
1.	Đối chứng nhiễm bệnh n=6	100	0	-27,6	---
2.	Isoniazid 15mg/kg dùng qua đường miệng n=6	0	+100,0	-6,99	+74,67
3.	Dược phẩm theo sáng chế 20mg/kg dùng qua đường miệng, n=6	0	+100,0	-7,13	+77,17

Như có thể được thấy từ bảng 5, dược phẩm theo sáng chế so với isoniazid là hiệu quả hơn trong việc ngăn ngừa tử chết do nhiễm vi khuẩn lao và gia tăng trọng lượng cơ thể chúng (trung bình là 77,17% so với 74,67%).

2.1. Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế đối với liệu pháp chữa bệnh của các dược phẩm điều trị bệnh lao trong bệnh lao thí nghiệm ở chuột

Nghiên cứu này được thực hiện trên 250 con chuột đực trắng không sinh sản. Sáu hỗn hợp được so sánh chứa dược phẩm theo sáng chế (20mg/kg, dùng qua đường miệng) cùng với dược phẩm điều trị bệnh lao có hoạt tính đặc hiệu khác nhau. Các nhóm điều trị nhận được liệu pháp đơn bằng dược phẩm điều trị bệnh lao thử nghiệm với các liều điều trị trung bình. Ở tất cả các nhóm, điều trị được bắt đầu vào ngày 12 sau khi nhiễm bệnh, khi sự thay đổi về viêm đặc hiệu ở phổi được xác nhận bằng cách khám tử thi ở các con chuột của nhóm đối chứng nhiễm bệnh. Các kết quả được đánh giá sau 42 ngày (6 tuần) điều trị.

Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế đối với hiệu quả điều trị của dược phẩm điều trị bệnh lao, khi được xác định bởi mức tổn thương cơ quan nặng, thay đổi phụ thuộc vào các đặc tính của dược phẩm thử nghiệm (bảng 6). Dược phẩm điều trị bệnh lao được chia thành 3 nhóm phụ thuộc vào các sự tương tác với dược phẩm theo sáng chế.

Nhóm 1. Dược phẩm điều trị bệnh lao có các sự tương tác hiệp đồng với dược phẩm theo sáng chế (hiệu quả điều trị gia tăng được phản ánh bằng các chỉ số tổn thương cơ quan):

- Isoniazid: Hiệu quả điều trị gia tăng trung bình 13,9%, thay đổi nằm trong khoảng từ 3,6% (giảm hệ số trọng lượng gan) đến 25% (giảm các mức CFU trong lách);
- Amikacin: Hiệu quả điều trị gia tăng trung bình 11,34%, thay đổi nằm trong khoảng từ 34,6% (giảm hệ số trọng lượng gan, $p < 0,001$) đến 1,8% (giảm chỉ số tổn thương phổi).

Nhóm 2. Dược phẩm điều trị bệnh lao cho hiệu quả điều trị gia tăng, khi được xác định bởi hầu hết các chỉ số tổn thương cơ quan (ba trong năm):

- Rifampixin: Hiệu quả điều trị tăng 9,66% do giảm hệ số trọng lượng phổi (18,2%, $p < 0,05$), lá lách (34,6%, $p < 0,01$), và gan (1,6%), mặc dù các mức CFU tăng 6,19%;
- Rifabutin: Hiệu quả điều trị tăng đến 7,68% do giảm hệ số trọng lượng phổi (12,4%) và lá lách (20,6%, $p < 0,05$) và tỷ lệ phân lập *M. tuberculosis*, mặc dù có sự gia tăng cả hai hệ số trọng lượng gan và hệ số tổn thương phổi (tương ứng 0,4% và 7,4%);
- Ethambutol: Hiệu quả điều trị tăng 11,44% do giảm hệ số trọng lượng lá lách (22,1%) và gan (8,9%) và gia tăng các mức CFU ở lá lách (33,3%), mặc dù có sự gia tăng cả hai chỉ số tổn thương phổi và chỉ số trọng lượng phổi (tương ứng 4,0 và 3,1 %).

Nhóm 3. dược phẩm điều trị bệnh lao hoạt động với dược phẩm theo sáng chế theo cách đối kháng:

- Ofloxacin: Hiệu quả điều trị giảm 6,2%, với sự giảm các chỉ số thay đổi trong khoảng từ 4,65% đến 11,9%, ngoại trừ sự gia tăng chỉ số tổn thương phổi 2,6%.

Hoạt tính thực bào của các đại thực bào màng bụng (peritoneal macrophage-pMP) trong các nhóm thử nghiệm được thể hiện trong bảng 7.

Như có thể được thấy từ bảng này, hoạt tính đại thực bào trung bình của pMP trong liệu pháp đơn bằng được phẩm theo sáng chế là tương tự như hoạt tính ở chuột không bị thiếu (132,41 so với 154,97). Được phẩm theo sáng chế hoạt hóa các được phẩm làm giảm hiệu quả thực bào trong liệu pháp đơn. Thực bào được hoạt hóa khi được phẩm mới được sử dụng kết hợp với rifampixin (gia tăng 1,4-lần, từ 71,43 lên 99,12), rifabutin (gia tăng 1,3-lần, từ 66,88 lên 83,55), và ofloxacin (gia tăng 1,2-lần, từ 95,14 lên 111,66). Hoạt tính pMP đã bị giảm khi được phẩm mới được sử dụng kết hợp với isoniazid (giảm 1,2-lần, từ 77,66 xuống 66,54), ethambutol (giảm 1,3-lần, từ 106,35 xuống 81,95), và amikaxin (giảm 2,8-lần, từ 193,42 xuống 68,29).

Các chỉ số hình thái thu được cho sáu được phẩm điều trị bệnh lao, được sử dụng làm liệu pháp đơn và kết hợp với được phẩm theo sáng chế, được đưa ra trong bảng 7. Hợp chất theo sáng chế khi kết hợp với rifampixin, isoniazid, ofloxacin, ethambutol, và amikaxin, giúp cải thiện các chỉ số tổn thương phổi tương ứng 16,9, 10,1, 3,24, 3,19, và 2,56%. Chỉ số tổn thương phổi gia tăng (15,9%) chỉ khi được phẩm theo sáng chế được sử dụng kết hợp với rifabutin.

Phân loại được phẩm điều trị bệnh lao phụ thuộc vào hiệu quả điều trị của các được phẩm này được sử dụng kết hợp với được phẩm theo sáng chế, khi được xác định bởi các thử nghiệm toàn diện bằng cách sử dụng phân tích tương quan, được nêu trong bảng 8. Có ba sự kết hợp với hiệu quả dương tối đa trong bảy thử nghiệm tổn thương (20 trường hợp). Trong số các hỗn hợp này, hỗn hợp tốt nhất là rifabutin + được phẩm theo sáng chế và rifampixin + được phẩm theo sáng chế (mỗi hỗn hợp trong 7 trường hợp). Hỗn hợp thường xuyên kém hơn là amikaxin + được phẩm theo sáng chế (4 trường hợp) và isoniazid + được phẩm theo sáng chế (2 trường hợp). Hiệu quả điều trị yếu được quan sát đối với hỗn hợp gồm được phẩm theo sáng chế với ofloxacin hoặc ethambutol.

Bảng 6

Hiệu quả của được phẩm theo sáng chế đối với hiệu quả điều trị của được phẩm điều trị bệnh lao khi được sử dụng kết hợp (42 ngày điều trị)

STT của nhóm	Các điều kiện thí nghiệm	Hệ số trọng lượng cơ quan			Mức CFU trong lá lách	Chỉ số tổn thương phổi	Chỉ số lan rộng trung bình	ITE trung bình (%)
		Phổi	Lá lách	Gan				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
4 n=13	Rifampixin 10mg/kg, dùng qua đường miệng	1,98±0,1	1,3±0,11	5,6±0,1	113,0±36,9	2,13±0,08	24,8	-
5 n=12	Dược phẩm theo sáng chế, 20mg/kg, dùng qua đường miệng + rifampixin	1,62±0,14 p ₄₋₅ <0,05	0,85±0,08 p ₄₋₅ <0,01	5,51±0,2	120,0±21,4 6	2,13±0,07	26,02	-
	ITE (%)	+18,2	+34,6	+1,6	-6,19	0	-	+9,66
6 n=13	Isoniazid, 10mg/kg, tiêm dưới da	1,74±0,08	1,54±0,11	5,57±0,21	160,0±21,4 6	2,29±0,04	34,2	-
7 n=15	Dược phẩm theo sáng chế + isoniazid	1,58±0,12	1,3±0,13	5,37±0,19	120,0±21,4 6	1,92±0,06 p ₇₋₆ <0,001	26,0	-
	ITE (%)	+9,2	+15,6	+3,6	+25,0	+16,1	-	+13,9
8 n=12	Rifabutin 8,5mg/kg, dùng qua đường miệng	1,37±0,09	1,02±0,07	5,37±0,14	61,5±12,1	1,48±0,09	14,1	-
9 n=11	Dược phẩm theo sáng chế + rifabutin	1,2±0,16	0,81±0,06 p ₉₋₈ <0,05	5,39±0,2	53,4±31,11	1,59±0,09	12,5	-
	ITE (%)	+12,4	+20,6	-0,4	+13,2	-7,4	-	+7,68
10 n=12	Amikaxin 20mg/kg, tiêm dưới da	2,42±0,14	1,85±0,09	6,29±0,15	140,0±21,4 6	2,25±0,07	30,6±	-

Bảng 6 tiếp tục

1	2	3	4	5	6	7	8	9
11 n=12	Dược phẩm theo sáng chế + amikacin ITE (%)	2,08±0,21 +14,0	1,21±0,07 p ₁₁₋₁₀ <0,001 +34,6	5,89±0,19 +6,3	140,0±21,46 0	2,21±0,12 +1,8	30,3 -	- +11,34
12 n=7	Ethambutol 20mg/kg, dùng qua đường miệng	3,27±0,38	3,08±0,57	8,08±0,52	180,0±21,46	2,48±0,08	39,4	-
13 n=12	Dược phẩm theo sáng chế + ethambutol ITE (%)	3,37±0,19 -3,1	2,4±0,2 +22,1	7,39±0,21 +8,9	120,0±21,46 +33,3	2,58±0,05 -4,0	27,1 -	- +11,44
15 n=7	Ofloxacin, 20mg/kg, dùng qua đường miệng	3,87±0,28	2,44±0,19	7,1±0,9	200,0±0	2,7±0,11	43,2	-
16 n=12	Dược phẩm theo sáng chế + ofloxacin ITE (%)	4,05±0,11 -4,6	2,73±0,22 -11,9	7,95±0,35 -11,9	200,0±42,92 0	2,63±0,07 -2,6	43,4 -	- -6,2

Bảng 7

Hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế đối với hoạt tính của dược phẩm điều trị bệnh lao, khi được xác định bởi hoạt tính hình thái

STT của nhóm	Dược chất	Tổng phạm vi ghi điểm				
		Mô phổi hô hấp	Thâm nhiễm lymphô bào dày đặc	Viêm phổi bong vảy	Thâm nhiễm nhiều dạng tế bào	Tổng mô phổi
4	Rifampixin	19,65	2,37	1,94	0	23,96
5	Rifampixin + Dược phẩm theo sáng chế	17,9	3,63	2,7	0	24,23
	% ITE	-8,9	+53,1	+39,2	0	+1,1
8	Rifabutin	23,27	0,53	0,16	0	23,96
9	Rifabutin + Dược phẩm theo sáng chế	23,24	0,64	0	0	23,88
	% ITE	-0,13	+20,7	-100,0	-	-
6	Isoniazid	17,5	1,59	3,52	0,86	23,47
7	Isoniazid + Dược phẩm theo sáng chế	19,23	3,01	1,81	0	24,05
	% ITE	+9,89	+89,3	-48,6	-	-
9	Amikaxin	17,7	3,12	2,94	0	23,76
10	Amikaxin + Dược phẩm theo sáng chế	17,32	2,98	3,51	0,07	23,88
	% ITE	-2,1	-4,5	+19,4	-	-
12	Ethambutol	9,78	6,8	6,93	0,27	23,78
13	Ethambutol + Dược phẩm theo sáng chế	14,49	4,65	4,68	0,14	23,96
	% ITE	+48,14-5	-31,6	-32,5	-	-
14	Ofloxacin	7,32	6,32	10,49	0,04	24,17
15	Ofloxacin + Dược phẩm theo sáng chế	8,95	3,47	11,18	0,42	24,02
	% ITE	+22,3	-45,1	+6,6	-	-

Bảng 8

Sự phân loại dược phẩm điều trị bệnh lao phụ thuộc vào hiệu quả điều trị của các dược phẩm này được sử dụng kết hợp với dược phẩm theo sáng chế

Thử nghiệm tổn thương	Hiệu quả của dược phẩm điều trị bệnh lao được sử dụng kết hợp với dược phẩm theo sáng chế	
	Gia tăng khả năng	Bị yếu đi
Hệ số trọng lượng phổi	Rifampixin Amikaxin	Ofloxacin Ethambutol

	Rifabutin	
Hệ số trọng lượng lá lách	Rifampixin Amikaxin Rifabutin	Ofloxacin Ethambutol
Mức CFU trong lá lách	Rifampixin Amikaxin Rifabutin	Ofloxacin
Điểm số mô phổi hô hấp	Rifabutin Rifampixin	Ofloxacin Ethambutol
Điểm số thâm nhiễm lymphô bào dày đặc	Rifabutin Amikaxin Rifampixin	Ethambutol
Điểm số viêm phổi bong vảy	Rifabutin Isoniazid Rifampixin	Ofloxacin Ethambutol

Do đó, dược phẩm theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế chọn lọc nghiêm ngặt, rõ rệt đối với *Mycobacteria tuberculosis* nhạy cảm hoặc kháng dược phẩm điều trị bệnh lao hiện nay. Dược phẩm theo sáng chế là chất gây độc thấp và không gây ra sự tổn thương chức năng và cấu trúc đáng kể đối với các cơ quan và hệ thống quan trọng cũng không gây ra sự kích ứng niêm mạc dạ dày-ruột.

Dược phẩm theo sáng chế thể hiện độc tính với phôi vừa phải, chủ yếu nếu dùng trong quá trình hình thành cơ quan, và có hoạt tính chọn lọc phụ thuộc vào độ nhạy cảm của từng con vật. Dược phẩm theo sáng chế cho thấy có hậu quả gây quái thai, ở dạng dị dạng bộ xương không đe dọa đến sự sống, làm chậm sự hóa xương của xương ức và các chi, phù, và xuất huyết dưới da, chỉ với liều dùng 100mg/kg (gấp năm lần liều điều trị) khi được dùng trong quá trình hình thành cơ quan. Nó không gây ra sự biến đổi trong quá trình phát triển nhau thai và sự hình thành giới tính. Dùng liên tục dược phẩm theo sáng chế không làm ảnh hưởng đến chức năng sinh sản và phát triển của con cái ở các con vật.

Dược phẩm theo sáng chế không có các đặc tính gây dị ứng, gây độc miễn dịch, và gây đột biến.

Dựa vào dữ liệu nêu trên, có lý để kết luận rằng dược phẩm mới với hoạt tính ức chế trực khuẩn lao cao hơn (cao gấp 200 lần) và tính độc thấp hơn (thấp hơn 2,4 lần) đã được phát triển khi so sánh với dược phẩm ban đầu.

Khi được sử dụng kết hợp với các dược phẩm điều trị bệnh lao khác (rifabutin, rifampixin, isoniazid, amikacin, và ethambutol), dược phẩm theo sáng chế làm gia tăng hiệu quả điều trị, khi được so sánh với liệu pháp đơn bằng chỉ một mình dược phẩm theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế là ổn định trong quá trình bảo quản, và hình dạng, các tính chất vật lý, và các đặc điểm sinh học của nó ổn định trong 3 năm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau nhằm minh họa (không làm giới hạn phạm vi bảo hộ) các phương án được ưu tiên nhất của sáng chế và chứng minh khả năng bào chế dược phẩm theo sáng chế.

Ví dụ 1

Dược phẩm ở dạng viên nén và có thành phần như sau (được biểu thị ở dạng phần trăm trọng lượng của lõi viên nén).

Thành phần cho mỗi viên nén:

Thành phần lõi:	% (mg) *			
4-thioureido-iminometylpyridini perclorat	8,0 (23,2)	50,0 (145,0)	68,97 (200,0)	90 (261,0)
Silic dioxid keo	5,1 (14,9)	2,78 (8,05)	1,72 (5,0)	0,56 (1,61)
Crosspovidon	17,9 (51,8)	9,72 (28,19)	6,03 (17,50)	1,94 (5,64)
Magie stearat	2,59 (7,5)	1,39 (4,03)	0,86 (2,50)	0,28 (0,81)
Povidon	5,1 (14,9)	2,78 (8,05)	1,72 (5,0)	0,56 (1,61)
Xenluloza vi tinh thể	61,3 (177,7)	33,34 (96,68)	20,69 (60,0)	6,66 (19,3)

Trọng lượng lõi viên nén (mg):	290,0	290,0	290,0	290,0
Thành phần lớp bao:				
Hypromeloz E 5	0,12 (0,35)	0,12 (0,35)	0,12 (0,35)	0,12 (0,35)
Hypromeloz E 15	2,07 (6,0)	2,07 (6,0)	2,07 (6,0)	2,07 (6,0)
Sắt III ôxit màu vàng	0,14 (0,40)	0,14 (0,40)	0,14 (0,40)	0,14 (0,40)
Macrogol 6000	0,43 (1,25)	0,43 (1,25)	0,43 (1,25)	0,43 (1,25)
Bột talc	0,35 (1,0)	0,43 (1,25)	0,43 (1,25)	0,43 (1,25)
Propylen glycol	0,17 (0,50)	0,17 (0,50)	0,17 (0,50)	0,17 (0,50)
Titan diôxit	0,17 (0,50)	0,17 (0,50)	0,17 (0,50)	0,17 (0,50)
Trọng lượng viên nén có lớp bao (mg)	300,0	300,0	300,0	300,0

Các viên nén giải phóng biến đổi với hàm lượng 100, 200, 400, 800, và 1000mg

Thành phần cho mỗi viên nén, mg:

4-thioureido- iminometylpyridini perclorat	100,0	200,0	400,0	800,0	1000,0
Silic dioxit keo	1,5	3,0	6,0	12,0	15,0
Canxi hydrophosphat	12,5	25,0	50,0	100,0	125,0
Povidon	2,5	5,0	10,0	20,0	25,0
Magie stearat	1,5	3,0	6,0	12,0	15,0
Copolyme của amoni methacrylat	12,5	25,0	50,0	100,0	125,0
Bột talc	1,5	3,0	6,0	12,0	15,0
Xenluloza vi tinh thể	17,5	35,0	70,0	140,0	175,0
Etylxenluloza	0,5	1,0	2,0	4,0	5,0
Trọng lượng viên nén(mg)	150,0	300,0	600,0	1200,0	1500,0

Các viên nén có lớp bao tan trong ruột với hàm lượng 200, 400, 500, 600, và 800mg

Thành phần cho mỗi viên nén, mg:

Thành phần lõi:					
4-thioureido- iminometylpyridini perclorat	200,0	400,0	500,0	600,0	800,0
Silic dioxit keo	5,0	10,0	12,5	15,0	20,0
Crosspovidon	17,50	35,0	43,75	52,5	70,0
Magie stearat	2,50	5,0	6,25	7,5	10,0
Povidon	5,0	10,0	12,5	15,0	20,0
Xenluloza vi tinh thể	60,0	120,0	150,0	180,0	240,0
Trọng lượng lõi viên nén $\pm 5 \%$	290,0	580,0	725,0	870,0	1160,0
Thành phần lớp bao:					
Copolyme của axit metacrylic-etyl acrylat	16	32	40	48	64
Sắt III ôxit màu vàng	2	4	5	6	8
Macrogol	0,75	1,5	1,875	2,25	3
Bột talc	7	14	17,5	21	28
Trietyl xitrat	4,25	8,5	10,625	12,75	17
Trọng lượng viên nén có lớp bao tan trong ruột (mg):	320,0	640,0	800,0	960,0	1280,0

Ví dụ 2

Dược phẩm ở dạng liều rắn: các hạt được bao. Lớp bao được sử dụng để tạo nên tính ổn định của chế phẩm trong quá trình bảo quản và tăng cường các đặc điểm hình dạng và cảm quan.

Dạng liều là hạt được bao

Thành phần mỗi 100 g:

Thành phần lõi:					
4-thioureido-iminometylpyridini perclorat	5	50	70	80	90

Sucroza	50,4	25,2	14	8,4	2,8
Silic dioxit keo	3,6	1,8	1	0,6	0,2
Povidon	14,4	7,2	4	2,4	0,8
Xenluloza vi tinh thể	18	9	5	3	1
Etylxenluloza	3,6	1,8	1	0,6	0,2
Trọng lượng lõi hạt:	95	95	95	95	95
Thành phần lớp bao:					
Copolymer của axit metacrylic	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Macrogol	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Sắt III ôxit màu vàng	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Bột talc	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85
Trietyl xitrat	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Trọng lượng hạt được bao (mg):	100	100	100	100	100

Thành phần lớp bao (được biểu thị là phần trăm trọng lượng của lõi hạt) có thể là như sau:

Copolymer của axit metacrylic và etyl acrylat: 3,0 – 4,0

Trietyl xitrat: 0,8 – 1,2

Macrogol: 0,2 – 0,4

Bột talc: 0,9 – 1,3

Thuốc nhuộm sắt III ôxit: 0,2 – 0,3.

Ví dụ 3

Viên tròn có hàm lượng 100, 200, 300, và 400mg

Thành phần cho mỗi viên tròn:

4-thioureido- iminometylpyridini perclorat	100,0	200,0	300,0	400,0
Silic dioxit keo	2,5	5,0	10,0	10,0

Sucroza	21,0	42,0	63,0	84,0
Magie stearat	1,2	2,4	3,6	4,8
Povidon	6,0	12,0	18,0	24,0
Xenluloza vi tinh thể	22,0	44,0	66,0	88,0
Macrogol	1,3	2,6	3,9	5,2
Sắt III ôxit màu vàng	1,0	2,0	3,0	4,0
Bột talc	3,5	7,0	10,5	14
Titan diôxit	1,5	3,0	4,5	6,0
Trọng lượng viên tròn được bao (mg):	160,0	320,0	480,0	640,0

Ví dụ 4

Viên nang có hàm lượng 50, 100, 200, 300, và 400mg

Thành phần cho mỗi viên nang:

Tên thành phần	Đơn vị, mg					
4-thioureido- iminometylpyridini perclorat	mg	50,0	100,0	200,0	300,0	400,0
Tinh bột khoai tây hoặc ngô	mg	4,0	8,0	16,0	24,0	32,0
Silic dioxit keo	mg	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0
Crosspovidon	mg	2,0	4,0	8,0	12,0	16,0
Magie hoặc canxi stearat	mg	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0
Xenluloza vi tinh thể	mg	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0
Trọng lượng hàm lượng viên nang:	mg	60	120	240	360	480
Viên nang gelatin	pcs.	1	1	1	1	1

Tên thành phần	Đơn vị, mg	% (mg)		
4-thioureido- iminometylpyridini perclorat	mg	75 (180,0)	83,33 (200,0)	91,7(220,0)

Tinh bột khoai tây hoặc ngô	mg	13,3 (24,0)	8,0 (16,0)	3,6 (8,0)
Silic dioxit keo	mg	1,7 (3,0)	1,0 (2,0)	0,45 (1,0)
Crosspovidon	mg	6,7 (12,0)	4,0 (8,0)	1,82 (4,0)
Magie hoặc canxi stearat	mg	1,7 (3,0)	1,0 (2,0)	0,45 (1,0)
Xenluloza vi tinh thể	mg	10,0 (18,0)	6,0 (12,0)	2,73 (6,0)
Trọng lượng hàm lượng viên nang:	mg	240,0	240,0	240,0
Viên nang gelatin	pcs.	1	1	1

Ví dụ 5

Dạng liều hỗn dịch

Bột 4-thioureido-iminometylpyridini perclorat cho hỗn dịch dùng qua đường miệng (lọ 100ml) có hàm lượng 200mg/5 ml, 300mg/5 ml, 400mg/5 ml

Thành phần cho mỗi 100 ml:

Tên thành phần	Đơn vị, mg	200mg/5 ml	300mg/5 ml	400mg/5 ml
4-thioureido-iminometylpyridini perclorat	mg	4.000,0	6.000,0	8.000,0
Silic dioxit keo	mg	40,0	60,0	80,0
β -xylodextrin	mg	400,0	600,0	800,0
Axit xitric	mg	200,0	300,0	400,0
Povidon	mg	1.400,0	2.100,0	2.800,0
Sucroza (hoặc sorbitol)	mg	3.950,0	5.925,0	7.900,0
Hương vani, táo hoặc chuối	mg	10,0	15,0	20,0
Trọng lượng bột cho hỗn dịch:	mg	10.000,0 $\pm$ 3%	15.000,0 $\pm$ 3%	20.000,0 $\pm$ 3%

Tên thành phần	Đơn vị, mg	% (mg)		
4-thioureido-iminometylpyridini perclorat	mg	36 (3600,0)	40,0 (4000,0)	44 (4400,0)
Silic dioxit keo	mg	1,19 (43,0)	1,0 (40,0)	0,82 (36,0)

β -xyclodextrin	mg	11,94 (430,0)	10,0 (400,0)	8,18 (360,0)
Axit xitric	mg	5,83 (210,0)	5,0 (200,0)	4,09 (180,0)
Povidon	mg	41,39 (1490,0)	35,0 (1400,0)	28,64 (1260,0)
Sucroza (hoặc sorbitol)	mg	116,94 (4210,0)	98,8 (3950,0)	80,91 (3560,0)
Hương vani, táo hoặc chuối	mg	0,31 (11,0)	0,25 (10,0)	0,2 (9,0)
Trọng lượng của bột cho hỗn dịch	mg	10.000,0	10.000,0	10.000,0
Đối với hỗn dịch:				
Nước tinh khiết	mg	90.000,0	90.000,0	90.000,0
Trọng lượng hỗn dịch:	mg	100.000,0	100.000,0	100.000,0

Tất cả các thành phần và tỷ lệ của các thành phần được xác định bằng thí nghiệm và là tối ưu, để có thể bào chế được phẩm điều trị bệnh lao đáp ứng các yêu cầu của ngành dược.

Ví dụ 6

Thuốc đạn dùng qua trực tràng với hàm lượng 50, 100, 200, và 300mg

Tên thành phần	Đơn vị, mg				
4-thioureido- iminometylpyridi ni perclorat	mg	50,0 (46,0-54,0)	100,0 (95,0-105,0)	200,0 (190,0-210,0)	300,0 (285,0-315,0)
β -xyclodextrin	mg	40,0	80,0	160,0	240,0
Glyxerol	mg	10,0	20,0	40,0	60,0
Macrogol	mg	100,0	200,0	400,0	600,0
Chất nền của thuốc đạn witepsol	mg	400,0	800,0	1.600,0	2.400,0
Trọng lượng thuốc đạn	mg	600,0 (570,0- 630,0)	1.200,0 (1.140,0- 1.260,0)	2.400,0 (2.280,0- 2.520,0)	3.600,0 (3.420,0- 3.780,0)

Ví dụ 7

(Hoạt chất: 4-thioureido-iminomethylpyridini perclorat 44,5% trọng lượng/trọng lượng)

Bột được sàng gồm 4-thioureido-iminomethylpyridini perclorat với lượng 70,0g, xenluloza vi tinh thể 5,0g, silic dioxit keo 1,0g, và etylxenluloza là 1,0g được cho vào máy trộn và trộn trong 5-10 phút với tốc độ 25 vòng/phút. Cho vào hỗn hợp thu được này dung dịch nước chứa povidon và sucroza, bao gồm 4,0g povidon, 14,0g sucroza, và 28ml nước; khối ướt này được chuyển qua máy tạo hạt; cán các hạt ướt này để làm cho chúng có kích thước mong muốn và sấy khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40-45°C cho tới khi độ ẩm còn lại trong hạt nằm trong khoảng từ 1,5-4,5%. Lõi hạt thu được được chuyển qua rây có cỡ lưới từ 1,0-3,0mm. Các lõi hạt có đường kính từ 1,0-3,0mm được bao phim bằng huyền phù được bào chế trên cơ sở copolyme của axit metacrylic.

Tổng cộng gồm 0,85g bột talc và 0,2g thuốc nhuộm sắt III ôxit được trộn với 0,2g macrogol và 5ml nước để thu được hỗn hợp đồng nhất giống như kem và sau đó trộn với 3,0g copolyme của axit metacrylic được phân tán trong 15ml nước. Các lõi hạt, khi được gia nhiệt lên đến 45-50°C, được bao phim, kết hợp với trộn liên tục và đồng thời sấy khô bằng không khí nóng để thu được 100g hạt có lớp bao đồng nhất. Các hạt thu được đáp ứng các yêu cầu trong ngành dược.

Ví dụ 8

(Hoạt chất: 4-thioureido-iminomethylpyridini perclorat 11,0% trọng lượng/trọng lượng)

Hoạt chất là giống như trong ví dụ 6, mặc dù khối lượng của các thành phần là khác nhau.

Bột được sàng gồm 4-thioureido-iminomethylpyridini perclorat với lượng 90,0g, xenluloza vi tinh thể với lượng 1,0g, silic dioxit keo với lượng 0,2g, và etylxenluloza với lượng 0,2g được cho vào máy trộn và trộn trong khoảng từ 5-10 phút với tốc độ là 25 vòng/phút. Cho vào hỗn hợp thu được này dung

dịch nước chứa povidon và sucroza, bao gồm 0,8g povidon, 2,8g sucroza, và 6ml nước; khối ướt này được chuyển qua máy tạo hạt; cán các hạt ướt này để làm cho chúng có kích thước mong muốn và sấy khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40-45°C cho tới khi độ ẩm còn lại trong hạt là nằm trong khoảng từ 1,5-4,5%. Lõi hạt thu được được chuyển qua rây có cỡ lưới từ 1,0-3,0mm. Các lõi hạt có đường kính từ 1,0-3,0mm được bao phim bằng huyền phù được bào chế trên cơ sở copolyme của axit metacrylic.

Tổng cộng gồm 0,85g bột talc và 0,2g thuốc nhuộm sắt III ôxit được trộn với 0,2g macrogol và 5ml nước thu được hỗn hợp đồng nhất dạng kem và sau đó được trộn với 3,0g copolyme của axit metacrylic được phân tán trong 15ml nước. Khi các lõi hạt được gia nhiệt đến nhiệt độ trong khoảng từ 45-50°C, thực hiện việc bao phim, kết hợp với trộn liên tục và đồng thời sấy khô bằng không khí nóng thu được 100,0g hạt được bao đồng nhất. Các hạt thu được có màu vàng hoặc màu đỏ, hình tròn hoặc hình dạng không đồng nhất, và đáp ứng các yêu cầu trong ngành dược.

Ví dụ 9

(Hoạt chất: 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat 100% trọng lượng/trọng lượng)

Hoạt chất là giống như trong ví dụ 6, mặc dù khối lượng của các thành phần là khác nhau. Bột được sàng gồm 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat với lượng 50,0g, xenluloza vi tinh thể với lượng 9,0g, silic dioxit keo với lượng 1,8g, và etylxenluloza với lượng 1,8g được cho vào máy trộn và trộn trong vòng 5-10 phút với tốc độ là 25 vòng/phút. Cho vào hỗn hợp thu được này dung dịch nước chứa povidon và sucroza, bao gồm 7,2g povidon, 25,2g sucroza, và 50ml nước; khối ướt này được chuyển qua máy tạo hạt; cán các hạt ướt này để làm cho chúng có kích thước mong muốn và sấy khô ở 40-45°C cho tới khi độ ẩm còn lại trong hạt là trong khoảng từ 1,5-4,5%. Lõi hạt thu được được chuyển qua rây có cỡ lưới từ 1,0-3,0mm. Các lõi hạt có đường kính từ 1,0-3,0mm được bao phim bằng huyền phù được điều chế từ

copolyme của axit metacrylic. Tổng cộng gồm 0,85g bột talc và 0,2g thuốc nhuộm sắt III ôxit được trộn với 0,2g macrogol và 5ml nước thu được hỗn hợp đồng nhất dạng kem và sau đó được trộn với 3.0g copolyme của axit metacrylic được phân tán trong 15ml nước.

Khi các lõi hạt được gia nhiệt đến 45-50°C, thực hiện bao phim, kết hợp với trộn liên tục và đồng thời sấy khô bằng không khí nóng để thu được 100g hạt được bao đồng nhất. Các hạt thu được đáp ứng các yêu cầu trong ngành dược.

Ví dụ 10

Bột gồm 4-thioureido-iminometylpyridini perchlorat, silic dioxit keo, crosspovidon, magie stearat, povidon, xenluloza vi tinh thể, hypromeloza, bột talc, macrogol, propylen glycol, titan diôxit, và sắt III ôxit màu vàng, tất cả được lấy với khối lượng theo yêu cầu như trong ví dụ 1, được sàng lọc qua rây.

Để bào chế chất làm ẩm, khối lượng ước tính của nước lạnh tinh khiết và povidon được đưa vào trong thiết bị phản ứng và trộn trong 30 phút ở 60°C cho tới khi thu được dung dịch trong, đồng nhất có màu vàng nhạt. Khối lượng ước tính 4-thioureido-iminometylpyridini perchlorat và xenluloza vi tinh thể được cho vào máy trộn và trộn trong 15 phút, và sau đó bổ sung chất làm ẩm và trộn trong ít nhất 15 phút cho tới khi thu được khối đồng nhất. Khối này được tạo hạt ướt. Nguyên liệu tạo hạt ướt được sấy khô trong 20 phút ở 0,2 mPa và 55±2°C cho tới khi độ ẩm còn lại là 1,0 – 2,0. Nguyên liệu tạo hạt khô được nghiền mịn và tạo hạt khô và được rót vào trong phễu sàng rung; sau đó nguyên liệu tạo hạt khô và bột mịn (aerosil, crosspovidon, và magie stearat) được đưa vào trong máy trộn, tránh tạo thành hạt mịn; bán thành phẩm được trộn trong 15 phút để thu được khối để tạo viên nén. Khối thu được được nén trong máy ép viên.

Các lõi viên nén được bao phim bằng huyền phù chứa nước chứa hỗn hợp hypromellose, sắt III ôxit màu vàng, macrogol, bột talc, propylen glycol, và titan diôxit để thu được dược phẩm theo sáng chế như trong điểm 1.

Ví dụ 11

(Hoạt chất: 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat 20,0% trọng lượng/trọng lượng)

Bột được sàng gồm 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat với lượng 200,0g, tinh bột khoai tây khô với lượng 16,0g, xenluloza vi tinh thể với lượng 12,0g, crosspovidon với lượng 8,0g, silic dioxit keo với lượng 2,0g, và magie stearat với lượng 2,0g được cho vào máy trộn và trộn trong khoảng từ 5-10 phút với tốc độ là 50 vòng/phút cho tới khi thu được sự phân bố đồng nhất hoạt chất. Độ ẩm trong hỗn hợp này là nằm trong khoảng từ 1-3%. Cho khối thu được vào trong máy đóng nang tự động và nạp vào trong các viên nang. Loại bỏ hạt mịn dính vào các viên nang, và các viên nang được đóng gói trong các lọ nhựa hoặc vỉ nhôm. Hiệu suất là 1000 viên nang chứa được phẩm theo sáng chế với tổng trọng lượng 240,0g hoặc $0,24g \pm 10\%$, mỗi viên nang chứa $0,20g \pm 10\%$ hoạt chất. Viên nang thu được đáp ứng tất cả các yêu cầu của dược phẩm.

Ví dụ 12

(Hoạt chất: 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat 33,3% trọng lượng/trọng lượng)

Hoạt chất với khối lượng giống như trong ví dụ 1, nhưng tinh bột ngô được sử dụng thay vì tinh bột khoai tây và 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat được sử dụng với khối lượng là 180g. Hiệu suất là 1000 viên nang chứa được phẩm theo sáng chế có tổng trọng lượng là 240,0g hoặc $0,24g \pm 10\%$, mỗi viên nang chứa $0,20g \pm 10\%$ hoạt chất. Viên nang thu được đáp ứng tất cả các yêu cầu của dược phẩm.

Ví dụ 13

(Hoạt chất: 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat 9,1% trọng lượng/trọng lượng)

Hoạt chất có khối lượng giống như trong ví dụ 1, nhưng canxi stearat được sử dụng thay vì magie stearat và 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat được sử dụng với khối lượng 220g.

Hiệu suất là 1.000 viên nang chứa được phẩm theo sáng chế có tổng khối lượng là 240,0g hoặc $0,24g \pm 10\%$, mỗi viên nang chứa $0,20g \pm 10\%$ hoạt chất. Viên nang thu được đáp ứng tất cả các yêu cầu của được phẩm.

Ví dụ 14

Sản xuất thuốc đạn bao gồm quá trình ép khuôn. Khối lượng các thành phần được tính toán để thu được hiệu suất là 100 viên thuốc đạn. Tổng cộng gồm 5,0g 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat, 4,0g β -xyclodextrin, và 1,0g glyxerol được đưa vào trong máy nghiền và được nghiền trong 30 phút. Huyền phù thu được được trộn trong thiết bị phản ứng với 15,0g chất nền cho thuốc đạn và macrogol được gia nhiệt lên đến nhiệt độ 45°C. Làm lạnh dịch cô đặc thu được và sau đó nghiền trong 3 giờ trong máy nghiền thuốc mỡ ba trục để thu được độ phân tán cần thiết của được phẩm theo sáng chế. Dịch cô đặc cuối cùng được trộn với 35,0g chất nền cho thuốc đạn và macrogol ở 48°C cho tới khi thu được khối đồng nhất. Rót hỗn hợp thu được vào trong các khuôn và đóng gói. Hiệu suất là 100 viên thuốc đạn đáp ứng các yêu cầu sau: khối lượng trung bình và độ đồng nhất của khối: $0,60g \pm 5\%$; nhiệt độ nóng chảy: không cao hơn 37°C; khối lượng 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat cho mỗi viên thuốc đạn: 0,05 (nằm trong khoảng từ 0,046 đến 0,054).

Ví dụ 15

Bột được sàng gồm 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat với lượng 4,0g, β -xyclodextrin với lượng 0,40g, và povidon với lượng 1,40g được cho vào máy nghiền bi và nghiền trong 3 giờ. Bột được sàng gồm sucroza với lượng 3,95g, axit xitric với lượng 0,20g, và hương vani với lượng 0,01g được

cho vào hỗn hợp thu được và nghiền trong 1 giờ. Bột nghiền này được cho vào trong máy trộn và được trộn với 0,04g silic dioxid keo trong 5-10 phút với tốc độ là 50 vòng/phút cho tới khi thu được hỗn hợp đồng nhất. Hỗn hợp thu được được làm đầy tự động vào trong các lọ, 10,0g cho mỗi lọ. Các lọ được đậy kín bằng nắp và được đóng vào trong hộp, kèm thìa 5 ml. Huyền phù thu được đáp ứng các yêu cầu sau: sự biến đổi của lượng chứa trong lọ: nằm trong khoảng từ 9,7g đến 10,3 g; hàm lượng nước trong bột: không lớn hơn 2%; pH: 5-8; độ ổn định đóng cặn của huyền phù: không nhỏ hơn 24 giờ.

Để dùng qua đường miệng, hòa tan bột bằng 90ml nước đến vạch và sử dụng thìa 5 ml. Mỗi 100ml huyền phù chứa 20 liều dùng, mỗi liều dùng chứa 200mg hoạt chất 4-thioureido-iminometylpyridini perchlorat.

Ví dụ 16

Dược phẩm kết hợp ở dạng viên nang 100mg+100mg, 150mg+200mg (rifampixin+perchlozon)

Thành phần cho mỗi viên nang:

Tên thành phần	Đơn vị, mg		
4-thioureido-iminometylpyridini perchlorat	mg	100,0	200,0
Rifampixin	mg	100,0	150,0
Tinh bột khoai tây hoặc ngô	mg	38,0	76,0
Silic dioxid keo	mg	1,0	2,0
Crosspovidon	mg	4,0	8,0
Magie hoặc canxi stearat	mg	1,0	2,0
Xenluloza vi tinh thể	mg	6,0	12,0
Trọng lượng viên nang:	mg	250,0	450,0
Viên nang gelatin	pcs	1	1

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa:

lượng an toàn và có hiệu lực điều trị của hoạt chất, trong đó hoạt chất là 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat,

trong đó lượng 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat nằm trong khoảng từ 8,0% đến 90,0% trọng lượng/trọng lượng;

hỗn hợp các tá dược được dụng, trong đó hỗn hợp các tá dược được dụng gồm:

silic đioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,56% đến 5,1% trọng lượng/trọng lượng;

crosspovidon với lượng nằm trong khoảng từ 1,94% đến 17,9% trọng lượng/trọng lượng;

magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,28% đến 2,59% trọng lượng/trọng lượng;

povidon với lượng nằm trong khoảng từ 0,56% đến 5,1% trọng lượng/trọng lượng;

xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 6,66% đến 61,3% trọng lượng/trọng lượng;

trong đó các lượng là phần trăm theo trọng lượng của dược phẩm.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó 4-thioureido-iminometylpýridini perclorat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 1000mg.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

povidon với lượng nằm trong khoảng từ 0,9% đến 5,1% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm;

xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 6,66% đến 18,0% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm; và

silic đioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,56% đến 3,6% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa lớp bao chứa copolyme của axit metacrylic và etyl acrylat, trietyl xitrat, macrogol, bột talc, và thuốc nhuộm sắt ôxit, trong đó:

copolyme của axit metacrylic và etyl acrylat với lượng nằm trong khoảng từ 3,0% đến 4,0% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm;

trietyl axetat với lượng nằm trong khoảng từ 0,8% đến 1,8% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm;

macrogol với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,4% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm;

bột talc với lượng nằm trong khoảng từ 0,9% đến 1,3% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm; và

thuốc nhuộm sắt (III) ôxit với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,3% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hoạt chất còn bao gồm ít nhất một chất chống lao khác được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng sinh isoniazid, pyrazinamid, rifampixin, rifabutin, amikaxin, ethambutol, và fluoroquinolon.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó ít nhất một chất chống lao khác này có mặt với lượng không quá 90% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm.

7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này ở dạng được chọn từ nhóm bao gồm viên nén được bao phim, viên nén kết hợp, viên nang, cốm, thuốc đạn, và hỗn dịch.

8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa lớp bao phủ 4-thioureido-iminomethylpyridini perchlorat và hỗn hợp tá dược được dụng, trong đó lớp bao này gồm:

hypromelosa E5 với lượng 0,12% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm;

hypromelosa E15 với lượng 2,07% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm;

sắt oxit (III) màu vàng với lượng 0,14% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm;

macrogol 6000 với lượng 0,43% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm;

bột talc với lượng 0,35% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm;

propylen glycol với lượng 0,17% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm;

titan đioxit với lượng 0,17% trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm.