



(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)



1-0027025

(51)⁷ A61K 47/28; A61K 47/22; A61K
31/015; A61K 47/14

(13) B

(21) 1-2016-02363

(22) 09/12/2014

(86) PCT/IB2014/066737 09/12/2014

(87) WO2015/087242 18/06/2015

(30) 61/914,879 11/12/2013 US

(45) 25/01/2021 394

(43) 25/11/2016 344A

(73) HEALTH-EVER BIOTECH CO. LTD. (TW)

5F.-6, No.51, Sec. 2, Keelung Rd., Xinyi Dist., Taipei City, 110, Taiwan

(72) CHEN, Bin-huei (TW); KUO, Fu Feng (CA).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CAROTENOIT

(57) Sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa vi thể nhũ trấp và carotenoit. Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm chứa mixen và carotenoit, được tạo huyền phù trong dung dịch nước và thích hợp để dùng trong tĩnh mạch. Độ sinh khả dụng của carotenoit của dược phẩm là cao hơn so với độ sinh khả dụng của carotenoit tự do.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (a) một hoặc nhiều vi thể nhũ trấp hoặc một hoặc nhiều mixen; và (b) ít nhất một carotenoit.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các carotenoit là lớp các hợp chất hydrocarbon mà có thể được phân chia tiếp về mặt hóa học thành các xantofin (các phân tử được oxy hóa) và các caroten (các hydrocarbon thiếu oxy). Các caroten, như solanorubin và các tiền chất của nó hexahydrogenosolanorubin và octohydrogenosolanorubin, thường được thấy trong cà chua, và có thể hạ thấp nguy cơ của bệnh tim mạch. Solanorubin được chiết từ cà chua là chất lỏng nhớt màu đỏ sậm và không tan trong nước.

Việc sử dụng trong lâm sàng của solanorubin bị giới hạn bởi tính không tan và độ sinh khả dụng thấp của nó. Solanorubin dễ bị đồng phân hóa hoặc phân hủy khi tiếp xúc với nhiệt, ánh sáng, oxy, axit hoặc ion kim loại. Nghiên cứu trước đây đã chỉ ra độ sinh khả dụng của solanorubin từ các nguồn tự nhiên là khoảng 1,85%. (Faisal et al “Bioavailability of solanorubin in the rat: the role of lymphatic transport. J. Pharm. Pharmacol. 2010, Mar 62(3):323-31).

Xét đến các lợi ích về sức khỏe mang lại bởi các carotenoit và độ sinh khả dụng thấp và tính không tan như nêu trên, có nhu cầu đối với việc cung cấp chế phẩm chứa các carotenoit với độ sinh khả dụng và tính tan được cải thiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các dược phẩm chứa (a) vi thể nhũ trấp chứa hỗn hợp của triglycerit, phospholipit và sterol thực vật, trong đó tỷ lệ của triglycerit:phospholipit:sterol thực vật trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 80:5:0.1 (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 92:12:1 (khối lượng/khối lượng);

và (b) carotenoit.

Theo phương án khác, các dược phẩm theo sáng chế chứa (a) mixen chứa hỗn hợp của chất hoạt động bề mặt và phospholipit, trong đó tỷ lệ của chất hoạt động bề mặt:phospholipit nằm trong khoảng từ 5:0,01 (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 20:0,5 (khối lượng/khối lượng) so với dược phẩm; và (b) carotenoit.

Các thuật ngữ “sáng chế” và “sáng chế này” được sử dụng trong bằng sáng chế hoặc đơn sáng chế này được nhằm để đề cập chung đến tất cả các đối tượng của bằng sáng chế và các yêu cầu bảo hộ của bằng sáng chế dưới đây. Các thể hiện chứa các thuật ngữ này nên được hiểu là không giới hạn đối tượng được mô tả ở đây hoặc giới hạn ý nghĩa hoặc phạm vi của các yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Sáng chế sẽ trở nên rõ ràng khi đọc với phần mô tả chi tiết dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phân định nghĩa

Như được sử dụng trên đây và trong suốt bản mô tả, các thuật ngữ sau, trừ khi có chỉ định khác đi, sẽ được hiểu là có các ý nghĩa sau đây.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các dạng số ít bao gồm các dạng số nhiều trừ khi ngữ cảnh có chỉ định khác đi.

Thuật ngữ “đối tượng” có thể đề cập đến động vật có xương sống mắc bệnh tuyến tiền liệt hoặc động vật có xương sống thấy rằng cần điều trị bệnh tuyến tiền liệt. Các đối tượng bao gồm các động vật máu nóng, như các động vật có vú, như động vật linh trưởng, và, tốt hơn nữa là, người. Các động vật linh trưởng không phải là người cũng là các đối tượng. Thuật ngữ đối tượng bao gồm các động vật nuôi trong gia đình như chó, mèo, v.v., vật nuôi (ví dụ, gia súc, ngựa, lợn, cừu, dê, v.v.) và các động vật phòng thí nghiệm (ví dụ, chuột nhắt, thỏ, chuột cống, chuột nhảy, chuột lang, v.v.). Do đó, việc sử dụng trong thú y và các dạng bào chế trong y học là được bao gồm ở đây.

Tất cả các con số trong bản mô tả này được hiểu là có thể thay đổi bởi “khoảng”.

Dược phẩm

Theo một phương án, các dược phẩm theo sáng chế chứa (a) một hoặc nhiều vi thể nhũ trấp; và (b) một hoặc nhiều carotenoit, trong đó độ sinh khả dụng của carotenoit được bao nang trong vi thể nhũ trấp là cao hơn so với độ sinh khả dụng của carotenoit này mà không được bao nang trong vi thể nhũ trấp. Theo một phương án, hiệu suất bao nang của dược phẩm là lớn hơn 50, 60, 70, 80%.

Theo một phương án minh họa, vi thể nhũ trấp chứa hỗn hợp của triglyxerit, phospholipit và sterol thực vật, trong đó tỷ lệ của triglyxerit: phospholipit:sterol thực vật trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 75:1:0.1 (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 95:15:1.5 (khối lượng/khối lượng). Theo phương án ví dụ khác, tỷ lệ của triglyxerit:phospholipit:sterol thực vật trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 80:6:0.1 (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 92:12:1 (khối lượng/khối lượng). Không với sự ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết cụ thể nào, phần trăm khối lượng của triglyxerit:phospholipit:sterol thực vật được tin là đóng vai trò quan trọng trong sự tạo thành vi thể nhũ trấp có carotenoit. Đây là bởi vì các carotenoit độ nhớt cao (như solanorubin) không thể hoặc khó tạo thành các vi thể nhũ trấp. Sự tạo thành các vi thể nhũ trấp cải thiện độ sinh khả dụng và tính ổn định của các carotenoit được bao nang.

Trong một phương án ví dụ, khoảng 75 đến khoảng 95 % khối lượng dược phẩm là triglyxerit. Theo phương án ví dụ, % khối lượng của triglyxerit của dược phẩm là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 94, 93, 92, 91, 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81, 80, 79, 78, 77, 76 hoặc 75 hoặc bằng bất kỳ giá trị nào hoặc trong khoảng các giá trị đó với độ tăng 0,1 % (ví dụ, khoảng 86,5%, khoảng 83,2%, v.v.). Theo phương án ví dụ khác, % khối lượng của triglyxerit trong dược phẩm bằng hoặc

nhỏ hơn khoảng 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31 hoặc 30 hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng các giá trị đó với độ tăng 0,1 % (ví dụ, khoảng 48,7%, khoảng 33,9%, khoảng 33-48% v.v.).

Trong một phương án ví dụ, khoảng 1 đến khoảng 15 phần trăm khối lượng của dược phẩm là phospholipit. Theo phương án ví dụ khác, khoảng 6 đến khoảng 12 phần trăm khối lượng của dược phẩm là phospholipit. Cũng theo phương án ví dụ khác, % khối lượng của phospholipit của dược phẩm bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng các giá trị đó với độ tăng 0,1% (ví dụ, khoảng 7,1%, khoảng 8,3%, khoảng 8-10% v.v.). Theo phương án ví dụ khác, % khối lượng của phospholipit của dược phẩm bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 5, 4, 3, 2 hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng của các giá trị đó với độ tăng 0,1% (ví dụ, khoảng 4,5%, khoảng 2,1%, khoảng 0,1- 5% v.v.).

Theo một phương án, khoảng 1 đến khoảng 3 phần trăm khối lượng của dược phẩm là sterol thực vật. Theo phương án ví dụ, % khối lượng sterol thực vật của dược phẩm bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1 hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng của các giá trị đó với độ tăng 0,01% (ví dụ, khoảng 1,71%). Theo phương án ví dụ khác, % khối lượng của phospholipit so với dược phẩm là khoảng 0,1 đến khoảng 1,5. Cũng theo phương án ví dụ khác, % khối lượng sterol thực vật so với dược phẩm là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng của các giá trị đó với độ tăng 0,01% (ví dụ, khoảng 0,71%).

Theo một phương án, dược phẩm còn chứa khoảng 0,01 % khối lượng đến khoảng 1 % khối lượng beta-caroten. Theo phương án khác, % khối lượng beta-caroten so với dược phẩm là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 0,9, 0,8, 0,7, 0,6,

0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng của các giá trị đó với độ tăng 0,01% (ví dụ, khoảng 0,14%).

Đường kính của vi thể nhũ trấp trong dược phẩm có thể lớn hơn hoặc bằng đến khoảng 75 nm, như, ví dụ, khoảng 80 nm, khoảng 85 nm, khoảng 90 nm, khoảng 95 nm, khoảng 100 nm, khoảng 105 nm, khoảng 110 nm, khoảng 115 nm, khoảng 120 nm, và khoảng 125 nm, khoảng 130 nm, khoảng 135 nm, và khoảng 140 nm. Đường kính của vi thể nhũ trấp trong dược phẩm có thể nhỏ hơn hoặc bằng đến khoảng 450 nm, như, ví dụ, khoảng 445 nm, khoảng 440 nm, và khoảng 435 nm. Theo một phương án, đường kính của vi thể nhũ trấp trong dược phẩm là khoảng 100 đến khoảng 150 nm. Theo phương án khác, đường kính của vi thể nhũ trấp trong dược phẩm là khoảng 125 nm đến khoảng 140 nm. Cũng theo phương án khác, đường kính của vi thể nhũ trấp trong dược phẩm là khoảng 130 nm đến khoảng 135 nm. Cũng theo phương án khác, đường kính của vi thể nhũ trấp trong dược phẩm là khoảng 125 nm đến khoảng 140 nm

Theo một phương án, các carotenoit thích hợp để sử dụng trong sáng chế là các caroten. Các ví dụ không giới hạn về các caroten bao gồm alpha-caroten, beta-caroten, solanorubin và các tiền chất của nó hexahydrogenosolanorubin và octohydrogenosolanorubin. Theo phương án khác, các carotenoit thích hợp để sử dụng trong sáng chế là các xanthophyl. Các ví dụ không giới hạn về các xanthophyl bao gồm beta-cryptoxanthin, lutein, và zeaxanthin.

Theo một phương án, carotenoit được lựa chọn từ một hoặc nhiều chất sau đây: solanorubin; octohydrogenosolanorubin hoặc hexahydrogenosolanorubin. Theo phương án khác, carotenoit về cơ bản không chứa xanthophyl. Theo phương án khác, xanthophyl tốt hơn là có mặt trong dược phẩm với lượng ≤ 2 % khối lượng, tốt hơn nữa là $\leq 1,5$ % khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là ≤ 1 % khối lượng, và tốt nhất là $\leq 0,5$ % khối lượng.

Theo một phương án, dược phẩm về cơ bản không chứa protein zein. Theo phương án khác, protein zein tốt hơn là có mặt trong dược phẩm với lượng $\leq 2\%$ khối lượng, tốt hơn nữa là $\leq 1,5\%$ khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là $\leq 1\%$ khối lượng, và tốt nhất là $\leq 0,5\%$ khối lượng.

Theo một phương án, dược phẩm về cơ bản không chứa axit amin. Theo phương án khác, protein zein tốt hơn là có mặt trong dược phẩm với lượng $\leq 2\%$ khối lượng, tốt hơn nữa là $\leq 1,5\%$ khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là $\leq 1\%$ khối lượng, và tốt nhất là $\leq 0,5\%$ khối lượng.

Dược phẩm có thể được tạo ở bất kì dạng nào thích hợp với phương thức dùng được chọn. Tốt hơn là, dược phẩm được bào chế để dùng qua đường miệng. Các đường dùng được chấp nhận về mặt y học khác bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, qua da, trực tràng hoặc hít hoặc đường dùng tương tự. Theo một phương án, dược phẩm tùy ý được bào chế với khoảng 1-10 mL nước khử ion chứa 0,1g-1,5g phospholipit (ví dụ, lecithin). Theo phương án khác, thể tích của nước cấu thành là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ml, hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng của các giá trị đó với độ tăng 0,1% (ví dụ, khoảng 4-6ml, khoảng 5,4ml). Cũng theo phương án khác, khối lượng của phospholipit cấu thành là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 g, hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng của các giá trị đó với độ tăng 0,01% (ví dụ, khoảng 0,45-0,75g, khoảng 6g).

Liều dùng của dược phẩm hoặc carotenoit có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực theo các phương án. Các dạng liều đơn vị hoặc đa liều được dự tính, mỗi liều có các ưu điểm trong các cơ sở lâm sàng cụ thể. Theo sáng chế, lượng thực tế của carotenoit hoặc dược phẩm được dùng có thể thay đổi theo độ tuổi, thể trọng, tình trạng đối tượng được điều trị hoặc bệnh đồng mắc phải khác, và phụ thuộc vào sự suy xét của các chuyên gia y tế. Theo

một phương án, khoảng 1 đến khoảng 10 phần trăm khối lượng dược phẩm là solanorubin, khoảng 0,1 đến khoảng 1,5 phần trăm khối lượng dược phẩm là octohydrogenosolanorubin, và khoảng 0,1 đến khoảng 1,5 phần trăm khối lượng dược phẩm là hexahydrogenosolanorubin. Theo phương án khác, khoảng 2 đến khoảng 6 % khối lượng dược phẩm là solanorubin, khoảng 0,2 đến khoảng 0,6 % khối lượng dược phẩm là octohydrogenosolanorubin, và khoảng 0,1 đến khoảng 0,5 % khối lượng dược phẩm là hexahydrogenosolanorubin. Theo phương án ví dụ, % khối lượng của solanorubin so với dược phẩm của vi thể nhũ thấp là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng của các giá trị đó với độ tăng 0,1% (ví dụ, khoảng 4,3%). Theo phương án ví dụ khác, % khối lượng của octohydrogenosolanorubin so với dược phẩm của vi thể nhũ thấp là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng của các giá trị đó với độ tăng 0,01% (ví dụ, khoảng 0,43%). Cũng theo phương án ví dụ khác, % khối lượng của hexahydrogenosolanorubin so với dược phẩm của vi thể nhũ thấp là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng của các giá trị đó với độ tăng 0,01% (ví dụ, khoảng 0,35%).

Theo một phương án, giá trị $C_{\max}$ (nồng độ đỉnh trong huyết tương) của solanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 0,15 $\mu\text{g/mL}$ đến khoảng 0,5 $\mu\text{g/mL}$, hoặc từ khoảng 0,12 $\mu\text{g/mL}$ đến khoảng 0,55 $\mu\text{g/mL}$. Theo phương án thứ hai, giá trị $t_{\max}$ (thời gian để đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương) của solanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 1,5 đến khoảng 265 phút, hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 290 phút. Theo phương án thứ ba, giá trị $t_{1/2}$ (thời gian bán hủy) của solanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 1800 phút đến khoảng 2500 phút, hoặc từ khoảng 1600 phút đến khoảng 2700

phút.

Theo một phương án, giá trị $C_{\max}$ của octohydrogenosolanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 0,05 $\mu\text{g/mL}$ đến khoảng 0,3 $\mu\text{g/mL}$, hoặc từ khoảng 0,04 $\mu\text{g/mL}$ đến khoảng 0,33 $\mu\text{g/mL}$. Theo phương án thứ hai, $t_{\max}$ của octohydrogenosolanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 1,8 phút khoảng 132 phút, hoặc từ khoảng 1,5 phút đến khoảng 145 phút. Theo phương án thứ ba, $t_{1/2}$ của octohydrogenosolanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 885 phút đến khoảng 1900 phút, hoặc từ khoảng 800 phút đến khoảng 2050 phút.

Theo một phương án, $C_{\max}$ của hexahydrogenosolanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 0,08 $\mu\text{g/mL}$ đến khoảng 0,31 $\mu\text{g/mL}$, hoặc từ khoảng 0,07 $\mu\text{g/mL}$ đến khoảng 0,34 $\mu\text{g/mL}$. Theo phương án thứ hai, $t_{\max}$ của hexahydrogenosolanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 1,8 phút khoảng 265 phút, hoặc từ khoảng 1,5 phút đến khoảng 288 phút. Theo phương án thứ ba, $t_{1/2}$ của hexahydrogenosolanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 1250 phút đến khoảng 1900 phút, hoặc từ khoảng 1110 phút đến khoảng 2050 phút.

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm chứa (a) một hoặc nhiều mixen; và (b) một hoặc nhiều carotenoit, trong đó các mixen là ở trong dung dịch nước. Theo một phương án, các carotenoit được bao nang trong mixen. Theo phương án khác, hiệu suất bao nang của dược phẩm là lớn hơn 60, 70, hoặc 80%.

Theo một phương án, mixen chứa hỗn hợp chất hoạt động bề mặt và phospholipit. Không với sự ràng buộc bởi bất kì lý thuyết cụ thể nào, % khối lượng chất hoạt động bề mặt, phospholipit và dầu được tin là đóng vai trò quan trọng trong sự tạo thành carotenoit-mixen. Đó là bởi vì carotenoit (như solanorubin) là có độ nhớt cao và khó để tạo thành mixen. Sự tạo thành mixen cải

thiện độ sinh khả dụng và sự ổn định của carotenoit được bao nang. Thêm vào đó, mixen là tan trong nước và có thể được dùng theo đường IV.

Trong một phương án ví dụ, khoảng 1 đến khoảng 20 phần trăm khối lượng dược phẩm là chất hoạt động bề mặt. Theo phương án ví dụ, % khối lượng chất hoạt động bề mặt so với dược phẩm là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7 hoặc 6, 5, 4, 3, 2 hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng các giá trị đó với độ tăng 0,1% (ví dụ, khoảng 9,9%, khoảng 7,4%, v.v.). Theo phương án ví dụ khác, % khối lượng chất hoạt động bề mặt so với dược phẩm là khoảng 5 đến khoảng 15. Theo phương án ví dụ khác, % khối lượng chất hoạt động bề mặt so với dược phẩm là khoảng 10.

Theo một phương án, khoảng 0,01 đến khoảng 2 phần trăm khối lượng dược phẩm là phospholipit. Theo phương án ví dụ, % khối lượng của phospholipit của dược phẩm là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 1,95, 1,9, 1,85, 1,8, 1,75, 1,7, 1,65, 1,6, 1,5, 1,45, 1,4, 1,35, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,05 hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng các giá trị đó với độ tăng 0,01% (ví dụ, khoảng 0,06%). Theo phương án ví dụ khác, % khối lượng của phospholipit so với dược phẩm là khoảng 0,01% đến bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 1%. Cũng theo phương án ví dụ khác, % khối lượng của phospholipit của dược phẩm so với dược phẩm là khoảng đến khoảng 0,01% đến bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 0,5. Cũng theo phương án ví dụ khác, % khối lượng của phospholipit so với dược phẩm là khoảng đến khoảng 0,01% đến bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 0,1.

Theo một phương án, dược phẩm còn chứa khoảng 0,001 % khối lượng đến khoảng 1 % khối lượng beta-caroten. Theo phương án khác, % khối lượng của beta-caroten so với dược phẩm là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng các giá trị đó

với độ tăng 0,001% (ví dụ, khoảng 0,001 đến khoảng 0,01%).

Đường kính của mixen có thể lớn hơn hoặc bằng khoảng 1 nm, như, ví dụ, khoảng 1,5 nm, khoảng 2 nm, khoảng 2,5 nm, khoảng 3 nm và khoảng 3,5 nm. Đường kính của mixen có thể nhỏ hơn hoặc bằng đến khoảng 10 nm, như, ví dụ, khoảng 9,5 nm, khoảng 9 nm, và khoảng 8 nm. Theo một phương án, đường kính của các mixen là khoảng 3,5nm, khoảng 5nm hoặc khoảng 7,5 nm.

Tổng lượng carotenoid trong mixen là giảm đi so với tổng lượng carotenoid trong vi thể nhũ trấp theo sáng chế. Trong một phương án ví dụ, khoảng 0,001 đến khoảng 1 % khối lượng của dược phẩm là solanorubin. Theo phương án ví dụ, % khối lượng của solanorubin so với dược phẩm là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng các giá trị đó với độ tăng 0,001% (ví dụ, 0,035%, khoảng 0,022%, v.v.). Theo phương án ví dụ khác, % khối lượng của solanorubin so với dược phẩm là khoảng 0,035.

Trong một phương án ví dụ, khoảng 0,001 đến khoảng 1 phần trăm khối lượng dược phẩm là octohydrogenosolanorubin. Theo phương án ví dụ, % khối lượng của octohydrogenosolanorubin so với dược phẩm là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng các giá trị đó với độ tăng 0,0001% (ví dụ, 0,0027%, khoảng 0,0053%, v.v.). Theo phương án ví dụ khác, % khối lượng của octohydrogenosolanorubin so với dược phẩm là khoảng 0,0035.

Trong một phương án ví dụ, khoảng 0,001 đến khoảng 1 % khối lượng dược phẩm là hexahydrogenosolanorubin. Theo phương án ví dụ, % khối lượng của hexahydrogenosolanorubin của dược phẩm là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng các giá trị đó với độ tăng 0,0001% (ví dụ, 0,0047%, khoảng 0,0483%, v.v.). Theo

phương án ví dụ khác, % khối lượng của hexahydrogenosolanorubin của dược phẩm là khoảng 0,003.

Dược phẩm có thể được tạo ở bất kì dạng nào thích hợp với phương thức dùng được chọn. Tốt hơn là, dược phẩm chứa một hoặc nhiều mixen được tạo dạng bào chế để dùng trong tĩnh mạch. Các đường dùng được chấp nhận về mặt y học khác bao gồm đường miệng, dưới da, trong cơ, qua da, trực tràng hoặc hít hoặc đường dùng tương tự.

Dược phẩm có thể được dùng trong điều trị với liều đơn hoặc điều trị với đa liều, trên phác đồ điều trị, hoặc trong khoảng thời gian thích hợp với bệnh được điều trị, tình trạng của đối tượng nhận điều trị và đường dùng. Liều dùng mong muốn có thể có một cách thuận tiện ở dạng liều đơn hoặc liều chia nhỏ được dùng ở các khoảng cách thích hợp, ví dụ, là hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn các phân liều trên một ngày. Phân liều bản thân nó có thể được chia nhỏ tiếp, ví dụ, thành một số liều dùng riêng biệt được cách quãng một cách không chặt chẽ.

Liều dùng của dược phẩm hoặc carotenoit có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực theo các phương án. Các dạng liều đơn vị hoặc đa liều được dự tính, mỗi liều có các ưu điểm trong các cơ sở lâm sàng cụ thể. Theo sáng chế, lượng thực tế của carotenoit hoặc dược phẩm được dùng có thể thay đổi theo độ tuổi, thể trọng, tình trạng đối tượng được điều trị hoặc bệnh đồng mắc phải khác, và phụ thuộc vào sự suy xét của các chuyên gia y tế.

Dược phẩm tùy ý được tiệt trùng và/hoặc được làm khô lạnh. Dược phẩm có thể ở dạng bột được làm đông khô và được pha loãng tiếp hoặc tái tạo trong dung dịch nước như nước tiệt trùng, nước muối hoặc chất lỏng thích hợp khác để tiêm. Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất ở đây chứa ít nhất một chất bảo quản đông lạnh như mannitol, glyxerol, dextroza, sucroza, và/hoặc trehaloza. Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa thêm ít nhất một chất mang dược

dụng hoặc tá dược, chất pha loãng, chất dẫn, môi trường cho thành phần hoạt tính hoặc dạng phối hợp. Theo một phương án, tá dược được dụng là tocopherol. Khối lượng của chất mang của tá dược, trên liều của dược phẩm, là khoảng 0,001 mg đến khoảng 50 mg. Theo một phương án, khối lượng của chất mang được chấp nhận, trên liều dùng của dược phẩm, là khoảng 0,01 mg đến khoảng 30 mg. Theo phương án khác, khối lượng của chất mang được chấp nhận, trên liều dùng của dược phẩm, là khoảng 0,1 mg đến khoảng 10 mg. Cũng theo phương án khác, % khối lượng của chất mang hoặc tá dược so với dược phẩm là khoảng 0,001 đến khoảng 5. Theo phương án ví dụ, % khối lượng của chất mang hoặc tá dược so với dược phẩm là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 5, 4, 3, 2, 1 hoặc bất kì giá trị nào hoặc trong khoảng các giá trị đó với độ tăng 0,001% (ví dụ, 1,430%, 0,012%, 0,001%-0,5%).

Theo một phương án, $C_{\max}$ của solanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 0,24 $\mu\text{g/mL}$ đến khoảng 3,8 $\mu\text{g/mL}$, hoặc từ khoảng 0,22 $\mu\text{g/mL}$ đến khoảng 4,2 $\mu\text{g/mL}$. Theo phương án thứ hai, $t_{\max}$ của solanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 1,8 đến khoảng 132 phút, hoặc từ khoảng 1,6 đến khoảng 145 phút. Theo phương án thứ ba, $t_{1/2}$ của solanorubin trong dược phẩm của mixen có thể nằm trong khoảng từ 520 phút đến khoảng 1560 phút, hoặc từ khoảng 460 phút đến khoảng 2080 phút.

Theo một phương án, $C_{\max}$ của octohydrogenosolanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 0,05 $\mu\text{g/mL}$ đến khoảng 1,76 $\mu\text{g/mL}$, hoặc từ khoảng 0,04 $\mu\text{g/mL}$ đến khoảng 1,95 $\mu\text{g/mL}$. Theo phương án thứ hai, $t_{\max}$ của octohydrogenosolanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 1,8 phút đến khoảng 66 phút, hoặc từ khoảng 1,5 phút đến khoảng 75 phút. Theo phương án thứ ba, $t_{1/2}$ của octohydrogenosolanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 565 phút đến khoảng 1620 phút, hoặc từ khoảng 500 phút đến khoảng

1765 phút.

Theo một phương án, $C_{\max}$ của hexahydrogenosolanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 0,11 $\mu\text{g/mL}$ đến khoảng 3 $\mu\text{g/mL}$, hoặc từ khoảng 0,10 $\mu\text{g/mL}$ đến khoảng 3,3 $\mu\text{g/mL}$. Theo phương án thứ hai, $t_{\max}$ của hexahydrogenosolanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 1,8 phút đến khoảng 132 phút, hoặc từ khoảng 1,5 phút đến khoảng 145 phút. Theo phương án thứ ba, $t_{1/2}$ của hexahydrogenosolanorubin trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 565 phút đến khoảng 2865 phút, hoặc từ khoảng 500 phút đến khoảng 3130 phút.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa thêm sáng chế. Các ví dụ này được chủ định là chỉ để minh họa sáng chế và không được hiểu là giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1: Bào chế dược phẩm chứa các vi thể nhũ thấp và carotenoit

Một phương án của sáng chế được thực hiện bởi các bước sau đây:

Hỗn hợp carotenoit có độ nhớt cao (MCS®, bán trên thị trường bởi Health Ever-Biotech, Co. Ltd., Taiwan), chứa 15 mg solanorubin (carotenoit), 1,5 mg octohydrogenosolanorubin (carotenoit), 1,25 mg hexahydrogenosolanorubin (carotenoit), 25 mg lecithin (phospholipit) và 1,5 mg sterol thực vật, 5 mg tocopherol, 0,5 mg beta-caroten, được trộn kỹ với 300,25 mg dầu đậu nành (triglyxerit).

Hỗn hợp trong bước (1) được nghiền bằng sóng âm trong 30 phút để thu được nhũ tương nước/dầu (water/oil -W/O) ít nhớt hơn (ít nhớt hơn so với hỗn hợp carotenoit MCS®).

Dược phẩm trong bước (2) chứa 4,3 % khối lượng solanorubin (carotenoit), 0,43 % khối lượng octohydrogenosolanorubin (carotenoit), 0,35 % khối lượng hexahydrogenosolanorubin (carotenoit), 1,43 % khối lượng

tocopherol, 0,14 % khối lượng beta-caroten, 0,43 % khối lượng sterol thực vật, 7,14 % khối lượng lecithin (phospholipit), 85,78 % khối lượng dầu đậu nành (triglycerit).

Tuy nhiên, nhũ tương W/O nhót trong bước (2) khó để dùng trong tĩnh mạch và/hoặc qua đường miệng. Do đó, nhũ tương này tùy ý được hòa tan trong 5,4 mL nước khử ion chứa 0,6 g lecithin (phospholipit) trước khi dùng.

Kích thước trung bình của vi thể nhũ trấp trong dung dịch nước như được xác định bởi DLS là khoảng 131,5 nm với mức đa phân tán là 0,053, trong khi hình thái bề mặt được ghi lại bằng TEM cho thấy sự bao nang của solanorubin trong nhũ tương W/O của vi thể nhũ trấp W/O với hình dạng là hình cầu gồ ghề. Tính ổn định cao của solanorubin, octohydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin được quan sát đối với vi thể nhũ trấp được lưu ở 4°C hoặc 25°C trong 3 tháng hoặc được đun nóng ở 100°C trong 4 giờ, vì chỉ có thay đổi nhỏ trong nồng độ được chỉ ra. Tương tự như vậy, khi vi thể nhũ trấp được lưu ở pH 2,0, 3,5, 6,0, 6,8 và 7,4 trong 1, 2, 4, 6, 12 hoặc 24 giờ, độ ổn định của solanorubin, octohydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin được duy trì. Hiệu quả của việc bao nang solanorubin trong vi thể nhũ trấp được đánh giá là xấp xỉ 80%.

Ví dụ 2: Bào chế dược phẩm chứa mixen và carotenoit

Một phương án của sáng chế được thực hiện bởi các bước sau đây:

50 mg hỗn hợp carotenoit độ nhót cao, chứa (a) 2,2 mg solanorubin (carotenoit), (b) 0,21 mg octohydrogenosolanorubin (carotenoit), (c) 0,18 mg hexahydrogenosolanorubin (carotenoit), (d) 3,28 mg lecithin (phospholipit), (e) 0,71 mg tocopherol, (f) 0,07mg beta-caroten và (g) 42,9 mg dầu, được trộn kỹ với 600 mg Tween 80 (chất hoạt động bề mặt) trong ống thủy tinh. Hỗn hợp được khuấy đến khi trở nên đồng nhất.

Hỗn hợp trong bước (1) được trộn với 5,4 mL (tương ứng 5,4 g) nước khử ion, và nghiền bằng sóng âm trong 30 phút.

Hỗn hợp trong bước (2) được đặt ở nhiệt độ phòng trong 24 h để thu được các mixen (nhũ tương O/W), trong đó nồng độ của solanorubin là khoảng 0,37 mg/mL.

Dược phẩm trong bước (3) chứa 0,035 % khối lượng solanorubin, 0,0035 % khối lượng octohydrogenosolanorubin, 0,003 % khối lượng hexahydrogenosolanorubin, 0,012 % khối lượng tocopherol, 0,0012 % khối lượng beta-caroten, 0,0035 % khối lượng sterol thực vật, 0,06 % khối lượng lecithin, 89,27 % khối lượng water, 0,71 % khối lượng dầu, 9,9 % khối lượng Tween 80.

Kích thước trung bình của mixen, dựa trên các phân tích DLS và TEM, là xấp xỉ 7,5 nm, với dạng hình cầu trong suốt. Ngoài ra, sự phân bố kích thước hạt là hẹp với mức đa phân tán thấp là 0,033, chỉ ra rằng sự vi nhũ tương đồng nhất cao là đã được tạo một cách thành công. Trong khi lưu ở 4°C hoặc 25°C trong 3 tháng hoặc được đun ở 100°C trong 4 giờ, chỉ có sự thay đổi nhỏ trong kích thước hạt (7,0–7,5 nm) và hình dạng được chỉ ra đối với mixen solanorubin, chứng minh độ ổn định cao của vi nhũ tương solanorubin này. Cũng như vậy, các giá trị trung bình của solanorubin, octohydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin nằm trong khoảng từ 0,34–0,38 mg/mL, 0,03–0,04 mg/mL và 0,03–0,04 mg/mL, một cách tương ứng, trong quá trình lưu hoặc đun nóng trong cùng điều kiện. Tương tự như vậy, chỉ có sự thay đổi nhỏ ở nồng độ của solanorubin, octohydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin được thấy khi các mixen được lưu ở pH 2,0, 3,5, 6,0, 6,8 và 7,4 trong 1, 2, 4, 6, 12 hoặc 24 giờ. Hiệu quả bao nang của solanorubin trong mixen được xác định là khoảng 78%.

Ví dụ 3: Nghiên cứu dược động của thuốc và các dược phẩm

Các đặc tính dược động của các dược phẩm được bào chế trong ví dụ 1 và dược phẩm được bào chế trong ví dụ 2 được đánh giá ở chuột đực Sprague-Dawley.

Tổng 24 chuột (tất cả chuột có thể trọng khoảng 280 g mỗi con) được chia thành hai nhóm với 12 con mỗi nhóm, một nhóm được dùng qua đường miệng (qua ống vào dạ dày) trong khi nhóm còn lại được tiêm trong tĩnh mạch (intravenous - IV). Trong thử nghiệm này, sự điều trị với riêng solanorubin không được bao gồm vì solanorubin thực tế không tan trong nước, gây khó khăn cho việc dùng qua đường miệng hoặc tiêm IV.

Dược phẩm trong ví dụ 1 và dược phẩm trong ví dụ 2 được dùng qua ống vào dạ dày và tiêm IV. Lượng tương đương của 1,43mg/kg solanorubin được cấp qua đường IV (một phần mười liều qua đường miệng) và lượng tương đương của 14,3 mg/kg solanorubin được dùng qua đường miệng. Các liều này được lựa chọn dựa trên vài thử nghiệm trước, chỉ ra sự bão hòa của sự hấp thụ lycopene có thể xảy ra ở liều cao hơn 14,3 mg/kg BW.

Các mẫu máu được thu qua tĩnh mạch ở đuôi của chuột ở các quãng thời gian như sau: 2 phút, 5 phút, 10 phút, 30 phút, 1 hour, 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ, 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ sau khi chế phẩm được dùng.

Nghiên cứu dược động được thực hiện sử dụng hệ phần mềm WinNonlin (Pharsight Co, Mountain View, CA, USA) bằng mẫu không chia tách. Vùng dưới đường cong nồng độ-thời gian của thuốc (Concentration–Time Curve - AUC) được sử dụng để xác định lượng tổng của tất cả trans-solanorubin, cis-solanorubin, octahydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin để đạt được sự lưu thông toàn thân. Một số thông số dược động khác như C_{max} , T_{max} , và $t_{1/2}$ cũng được đo. Độ sinh khả dụng hoàn toàn của trans-solanorubin, cis-solanorubin, octahydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin được

tính toán sử dụng công thức sau đây:

$$\text{Độ sinh khả dụng hoàn toàn (\%)} = \frac{(\text{AUC}_{\infty})_{\text{Po}} / \text{DoPo (liều dùng qua ống vào dạ dày)}}{(\text{AUC}_{\infty})_{\text{iv}} / \text{Doiv (liều dùng qua iv)}} \times 100\%$$

Tất cả các dữ liệu được phân tích sự khác biệt và thử nghiệm đa khoảng của Duncan sử dụng phần mềm phân tích thống kê (Statistical Analysis Software - SAS)¹⁶ cho mức ý nghĩa về mặt thống kê ở $P < 0,05$.

Bảng 1 chỉ ra các thông số dược động của các dược phẩm được bào chế trong ví dụ 1 (vi thể nhũ trấp) và ví dụ 2 (mixen).

Bảng 1.

Đường dùng	Chế phẩm	Thành phần	Thông số dược động			
			T _{max} (phút)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (phút)	AUC (phút µg/mL)
IV (1,43 mg/ kg BW)	Mixen	Solanorubin	2,0±0,5	3,5±0,8	577±63	733±84
		Octohydrogen- osolanorubin	2,0±0,4	1,6±0,3	630±85	488±67
		Hexahydroge-n osolanorubin	2,0±0,3	2,7±0,6	630±78	651±74
	Vi thể nhũ thấp	Solanorubin	2,0±0,03	0,45±0,06	2310±246	530±49
		Octohydrogen- osolanorubin	2,0±0,6	0,27±0,05	1732±198	177±58
		Hexahydroge-n osolanorubin	2,0±0,4	0,28±0,03	1732±216	107±36
	Mixen	Solanorubin	120±19	0,27±0,03	1732±198	496±57
		Octohydrogen- osolanorubin	60±12	0,06±0,01	1470±126	209±24
		Hexahydroge-n osolanorubin	120±18	0,13±0,02	2605±354	204±28
Đường miệng (14,3 mg/ kg BW)	Vi thể nhũ thấp	Solanorubin	240±30	0,18±0,04	2018±326	503±68
		Octohydrogen- osolanorubin	120±18	0,06±0,03	985±143	166±23
		Hexahydroge-n osolanorubin	240±26	0,09±0,05	1386±196	76±15

Độ sinh khả dụng của các dược phẩm dùng qua đường miệng được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2.

Đường dùng	Chế phẩm	Thành phần %	Độ sinh khả dụng
Đường miệng (14,3 mg/kg BW)	Mixen	Solanorubin	6,8
		Octohydrogenosolanorubin	4,3
		Hexahydrogenosolanorubin	3,1
	Vi thể nhũ trấp	Solanorubin	9,5
		Octohydrogenosolanorubin	9,4
		Hexahydrogenosolanorubin	7,1

Tham khảo tới bảng 1, nồng độ trong huyết tương tối đa ($C_{\max}$, $\mu\text{g/mL}$) của solanorubin, octohydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin là 0,27, 0,06 và 0,13 $\mu\text{g/mL}$ ở 120, 60 và 120 phút sau khi dùng qua đường miệng của chế phẩm mixen. $C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$) của solanorubin, octohydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin là 0,18, 0,06 và 0,09 ở 240, 120 và 240 phút sau khi dùng qua đường miệng chế phẩm vi thể nhũ thấp. Cần ít thời gian hơn cho chế phẩm mixen để đạt được $C_{\max}$ so với chế phẩm vi thể nhũ thấp, do kích thước hạt nhỏ hơn của mixen.

AUC (min $\mu\text{g/mL}$) của solanorubin, octohydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin là 496, 209 và 204 đối với chế phẩm mixen được dùng đường miệng, và là 503, 166 và 76 đối với chế phẩm vi thể nhũ thấp được dùng đường miệng.

$C_{\max}$ của solanorubin, octohydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin là 3,5, 1,6 và 2,7 $\mu\text{g/mL}$ ở 2, 2 và 2 phút sau khi dùng IV chế phẩm mixen. $C_{\max}$ của solanorubin, octohydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin là 0,45, 0,27 và 0,28 $\mu\text{g/mL}$ tương ứng ở 2, 5 và 2 phút sau khi dùng IV chế phẩm vi thể nhũ thấp. $C_{\max}$ của solanorubin, octohydrogenosolanorubin và

hexahydrogenosolanorubin đối với chế phẩm mixen được dùng đường miệng là cao hơn 7,8, 5,9, 9,6 lần so với giá trị này của chế phẩm vi thể nhũ trấp được dùng IV do kích thước trung bình nhỏ hơn của mixen.

Tương tự, AUC (min $\mu\text{g/mL}$) của solanorubin, octohydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin là cao hơn đối với chế phẩm mixen được dùng IV, (khoảng 203, 311 và 544, tương ứng) so với các giá trị của chế phẩm vi thể nhũ trấp được dùng IV.

Bảng 2 chỉ ra độ sinh khả dụng của solanorubin (bao gồm tất cả các đồng phân trans và cis của solanorubin), octohydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin đối với chế phẩm mixen dùng qua đường miệng tương ứng là 6,8, 4,3 và 3,1%, trong khi độ sinh khả dụng của solanorubin (bao gồm tất cả các đồng phân trans và cis của solanorubin), octohydrogenosolanorubin và hexahydrogenosolanorubin đối với chế phẩm vi thể nhũ trấp dùng qua đường miệng tương ứng là 9,5, 9,4 và 7,1%. So với chế phẩm mixen, chế phẩm vi thể nhũ trấp cho độ sinh khả dụng cao hơn của các carotenoit. Không bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết cụ thể nào, vi thể nhũ trấp được tin là tạo ra sự bảo vệ cho các carotenoit trong quá trình tiêu hóa và hấp thụ, như được chứng minh bởi lớp ngoài dày hơn của vi thể nhũ trấp. Độ sinh khả dụng của solanorubin trong mixen và vi thể nhũ trấp đều cao hơn so với độ sinh khả dụng của solanorubin không được bao nang. (1,85%, xem Faisal et al “Bioavailability of solanorubin in the rat: the role of lymphatic transport. J. Pharm. Pharmacol. 2010, Mar 62(3):323-31).

Sự bộc lộ của mỗi bảng, đơn, và công bố được trích dẫn hoặc được mô tả trong bản mô tả này được kết hợp vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm bao gồm:

(a) vi thể nhũ trấp chứa hỗn hợp của triglyxerit, phospholipit và sterol thực vật, trong đó tỷ lệ % khối lượng của triglyxerit trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 75 đến 95 % khối lượng, tỷ lệ % khối lượng của phospholipit trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 1 đến 15 % khối lượng, và tỷ lệ % khối lượng của sterol thực vật trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,5 % khối lượng; và

(b) carotenoit, được bao nang trong vi thể nhũ trấp này.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ % khối lượng của sterol thực vật là 0,7 % (khối lượng/khối lượng).
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa thêm chất mang được dụng hoặc tá dược.
4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó tá dược được dụng là tocopherol.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó triglyxerit được lựa chọn từ dầu đậu nành, dầu hạt bí ngô, dầu hạt lanh, dầu hạt nho, dầu oliu, dầu hạt hướng dương và tổ hợp của chúng.
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó phospholipit được lựa chọn từ lecithin và phosphatidylcholin.
7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó carotenoit là caroten.
8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó carotenoit được lựa chọn từ solanorubin; octohydrogenosolanorubin, hexahydrogenosolanorubin và tổ hợp của chúng.
9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó tỷ lệ khối lượng của solanorubin: octohydrogenosolanorubin: hexahydrogenosolanorubin so với dược phẩm nằm trong khoảng từ 1 đến 10 % khối lượng: 0,1 đến 1,5 % khối lượng: 0,1 đến 1,5 % khối lượng.

10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó tỷ lệ khối lượng của solanorubin: octohydrogenosolanorubin: hexahydrogenosolanorubin so với dược phẩm là 4-5: 0,1-1: 0,1-1.
11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó đường kính của vi thể nhũ trấp nằm trong khoảng từ 75 đến 450 nm.
12. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó đường kính của vi thể nhũ trấp nằm trong khoảng từ 100 đến 150 nm.
13. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa beta-caroten.
14. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này ở dạng bột được làm đông khô và được hoàn nguyên với nước và phospholipit trước khi sử dụng.