



(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)



1-0028090

(51)⁷ **A61K 31/202**; A61K 47/10; A61K 47/14; A61K 47/24; A61K 47/34; A61P 9/10; A61K 9/66; A61P 25/00; A61P 29/00; A61P 3/06; A61P 35/00; A61P 7/04; A61K 31/232; A61K 47/42 (13) **B**

(21) 1-2016-00172

(22) 17/07/2014

(86) PCT/JP2014/069114 17/07/2014

(87) WO 2015/008848 A1 22/01/2015

(30) 2013-149662 18/07/2013 JP

(45) 25/04/2021 397

(43) 27/06/2016 339A

(73) MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

7, Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 1608515, Japan

(72) ITO Hiromitsu (JP); FUJII Hirosato (JP); YAMAGATA Motoo (JP).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) CHẾ PHẨM TỰ NHỮ HÓA CHỨA AXIT BÉO $\omega 3$

(57) Sáng chế đề cập đến hợp phần tự nhũ hóa bao gồm, khi lấy hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% khối lượng, từ 70 đến 90% khối lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các axit béo đa không no $\omega 3$, các muối được dung của chúng, và các este tương tự, từ 0,5 đến 6% khối lượng nước và từ 1 đến 29% khối lượng chất nhũ tương hóa mà bao gồm este của axit béo sorbitan polyoxyetylen (và còn bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl tùy chọn, với điều kiện là chất nhũ tương hóa không bao gồm lexitin) và bao gồm từ 3 đến 40 phần trọng lượng của lexitin đối với 100 phần trọng lượng của axit béo đa không no $\omega 3$ hoặc tương tự. Hợp phần tự nhũ hóa này biểu hiện các đặc tính tự nhũ hóa ưu việt, độ phân tán của hợp phần, độ bền của nhũ tương và khả năng hấp thụ, và không chứa etanol hoặc rượu polyhydric hoặc chứa etanol hoặc rượu polyhydric chỉ với nồng độ thấp. Hợp phần tự nhũ hóa hữu ích cho thực phẩm và chế phẩm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm tự nhũ hóa chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các axit béo đa không no $\omega 3$ và các muối được dụng và các este của chúng. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm và phương pháp sản xuất của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các axit béo đa không no $\omega 3$ đã được biết đến (sau đây được gọi tắt là PUFA $\omega 3$) bao gồm axit α -linolenic, axit eicosapentaenoic (sau đây được gọi tắt là EPA), và axit docosahexaenoic (sau đây được gọi tắt là DHA). Do PUFA $\omega 3$ và các muối được dụng và các este của chúng có các hoạt tính như hoạt tính chống xơ vữa động mạch, hoạt tính có tác dụng ngăn chặn sự kết tụ tiểu cầu, hoạt tính làm giảm mỡ máu, hoạt tính kháng viêm, hoạt tính carxinostatic, và hoạt tính trung tâm, chúng được pha trộn trong các thực phẩm khác nhau, và được bán trên thị trường dưới dạng thực phẩm bổ dưỡng và các sản phẩm y và dược.

Este eicosapentaenoat etyl (sau đây được gọi tắt là EPA-E) được bán trên thị trường ở Nhật Bản làm thuốc trị liệu qua đường miệng để cải thiện chỗ loét, đau, và độ lạnh kết hợp viêm tắc động mạch lớn do xơ hóa cũng như chứng tăng triglycerit trong máu (tên sản phẩm Epadel, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.). Khi EPA-E được đưa vào qua đường miệng trong điều kiện đói, sự tăng nồng độ EPA huyết tương nhỏ hơn trường hợp đưa vào qua đường miệng sau bữa ăn vì sự hấp thụ của EPA-E đòi hỏi sự bài tiết của các thành phần thức ăn và axit mật làm chất mang. Do đó, Epadel được chỉ dẫn để được đưa vào qua đường miệng ngay sau bữa ăn (tham khảo Tài liệu không phải sáng chế 1).

Tuy nhiên, phương pháp liều lượng hoặc tuân thủ theo thuốc đã trở thành vấn đề cho những người không dùng bữa sáng với những thay đổi gần đây trong lối sống, những người bệnh mà có thể chỉ dùng các bữa ăn với lượng giảm bớt, những người bệnh mà có thể chỉ dùng chế độ ăn uống với chất lỏng (sữa, nước gạo, bột tinh bột, trứng, súp, nước hoa quả, phần bổ sung dinh dưỡng qua đường miệng), những người

bệnh với việc giảm khả năng hấp thụ của đường ruột (ví dụ, những người cao tuổi, những người mắc bệnh đường ruột, những người bệnh sau khi phẫu thuật ruột, những người bệnh ung thư giai đoạn cuối, và những người bệnh dùng thuốc ức chế lipaza), hoặc những người bệnh mà không thể dùng bữa như những người sau khi nhồi máu não.

Hơn nữa, cần lưu ý sự liên quan giữa các bệnh động mạch vành và bệnh chứng tăng triglyxerit trong máu lúc chưa đói có mức triglyxerit huyết thanh thường (sau đây được gọi tắt là "TG") trong điều kiện đói nhưng mức TG gia tăng bất thường sau bữa ăn, mà có thể được kéo dài, và do đó, có nhu cầu cho sự điều chế PUFA $\omega 3$ mà có thể được hấp thụ nhanh chóng ngay cả nếu dùng trước bữa ăn và ngăn cản sự tăng huyết thanh TG sau bữa ăn.

Đối với chế phẩm tự nhũ hóa mà không chứa nước trong chế phẩm và dễ dàng có thể phân tán và tự nhũ hóa khi được mang tiếp xúc với nước, hợp phần tự nhũ hóa chứa PUFA $\omega 3$ và fenofibrat như các thành phần hữu hiệu của nó, etanol, và chất hoạt động bề mặt đã được báo cáo (tham khảo Tài liệu sáng chế 1 và Tài liệu không phải sáng chế 4).

Các hợp phần này chứa etanol làm thành phần được bổ sung để cải thiện sự hòa tan của fenofibrat. Tuy nhiên, sự bay hơi của etanol được kết hợp với nguy cơ biến dạng viên nang và thể vùi dạng bột trong viên nang, thiệt hại về chất lượng như biến dạng và các vết nứt viên nang, cũng như sự biến chất của hỗn hợp trong viên nang như vẩn đục và sự phân tách. Ngoài ra, việc sử dụng chế phẩm chứa hợp phần này sẽ khó nếu làm cho những người bệnh không chịu được rượu (etanol).

Hợp phần tự nhũ hóa chứa etanol và các rượu polyhydric ngoài ra PUFA $\omega 3$ và chất hoạt động bề mặt mà có khả năng hình thành chất làm phân tán có kích thước hạt trung bình rất nhỏ hoặc nhỏ khi được mang tiếp xúc với nước cũng được báo cáo (Tài liệu sáng chế 2).

Đối với các hợp phần tự nhũ hóa có hàm lượng etanol thấp, hợp phần tự nhũ hóa bao gồm PUFA $\omega 3$, chất nhũ hóa có sự cân bằng ưa nước ưa chất béo (sau đây được gọi tắt là HLB) của ít nhất 10, lexitin, và rượu polyhydric như propylen glycol hoặc glyxerin mà có tính chất tự nhũ hóa cao, khả năng hấp thụ khi đói qua

đường miệng và tốc độ hấp thụ đã được báo cáo (Tài liệu sáng chế 3).

Khi hợp phần chứa đồng dung môi như rượu polyhydric được chứa trong viên nang, đồng dung môi chuyển dịch vào màng viên nang gây ra sự biến chất của hợp phần cũng như biến dạng viên nang do sự làm mềm của viên nang (Tài liệu sáng chế 4).

Các hợp phần tự nhũ hóa, nói chung chứa lượng lớn các chất nhũ hóa và, do đó, làm gia tăng hàm lượng tổng, có khả năng gây ra viêm đường tiêu hóa hoặc có hàm lượng giảm trên mỗi viên nang của thành phần hoạt tính sinh học được hòa tan trong thành phần dầu (Tài liệu sáng chế 5). Do đó, chất nhũ hóa được sử dụng trong hợp phần tự nhũ hóa tốt hơn là chất không độc tố hoặc ít độc tố ngay cả trong trường hợp dùng liên tục, và chất nhũ hóa tốt hơn khi dùng với hàm lượng thấp.

Xét về tính tuân thủ, lượng chất nhũ hóa và rượu đã kết hợp cũng nên được giảm đến mức tối thiểu đối với việc làm giảm kích thước chế phẩm do lượng chế phẩm mà phải dùng trên mỗi lần dùng làm tăng lượng thành phần trừ PUFA $\omega 3$ trong hợp phần tự nhũ hóa do lượng được xác định của PUFA $\omega 3$ nên dùng trên mỗi lần dùng.

Danh sách trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP 2008-516890 A

Tài liệu sáng chế 2: JP 2012-519728 A

Tài liệu sáng chế 3: WO 2010/134614

Tài liệu sáng chế 4: JP 2011-12003 A

Tài liệu sáng chế 5: JP 2012-180337 A

Tài liệu không phải sáng chế

Tài liệu không phải sáng chế 1: Epadel S (Drug Interview Form), Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., June, 2012

Tài liệu không phải sáng chế 2: “Guideline for Diagnosis và Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, 2007 Edition” được biên tập bởi Japan

Atherosclerosis Society và được công bố bởi Kyowa Kikaku Ltd., April 25, 2007

Tài liệu không phải sáng chế 3: Diabetes, vol. 57, no. 9, 2382-2392, 2008

Tài liệu không phải sáng chế 4: European Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 33, 351-360, 2008

Tài liệu không phải sáng chế 5: “2007 Dictionary of Drug Additives” được biên tập bởi International Pharmaceutical Excipients Council Japan và được công bố bởi Yakuji Nippo Ltd., July 25, 2007

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Có nhu cầu cho sự điều chế trong đó etanol và các rượu polyhydric được bổ sung vào hợp phần tự nhũ hóa đã được giảm đi.

Cũng có nhu cầu cho sự điều chế trong đó đã giảm chất nhũ hóa được bổ sung vào hợp phần tự nhũ hóa.

Cũng có nhu cầu cho sự điều chế trong đó đã tăng hàm lượng của PUFA ω_3 trong hợp phần tự nhũ hóa.

Cũng có nhu cầu cho hợp phần tự nhũ hóa mà thể hiện tính tuân thủ theo thuốc ưu việt.

Cũng có nhu cầu cho hợp phần tự nhũ hóa mà không bị biến chất như vẫn đục và sự phân tách và giữ lại về bề ngoài tốt trong suốt quá trình bảo quản ở nhiệt độ trong phòng, và cũng có thể, ở nhiệt độ thấp và các môi trường nhiệt độ cao do sử dụng hợp phần tự nhũ hóa làm thuốc có thể bao gồm sự bảo quản trong khu vực lạnh và các môi trường khác.

Cũng có nhu cầu cho hợp phần tự nhũ hóa trong đó hợp phần có chất lượng ổn định.

Cũng có nhu cầu cho sự điều chế trong đó hợp phần tự nhũ hóa đã được đóng gói.

Cũng có nhu cầu cho sự điều chế trong đó làm mềm màng viên nang sau khi đóng gói hợp phần tự nhũ hóa được nén xuống sao cho chế phẩm được đóng

gói không bị biến dạng.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp phần tự nhũ hóa mà đã thực hiện được một hoặc nhiều nhu cầu như được mô tả ở trên. Mục đích khác của sáng chế là để đề xuất chế phẩm đóng gói này hợp phần.

Giải pháp cho vấn đề

Theo quan điểm về các vấn đề được mô tả ở trên, các tác giả của sáng chế đã làm nghiên cứu chuyên sâu trên các thành phần mà sẽ để thay thế cho etanol và rượu polyhydric, và đã tìm thấy rằng lượng nước được xác định là hữu hiệu trong sự khả năng tương thích được cải thiện của hợp phần tự nhũ hóa.

Các tác giả đã tìm thấy rằng hàm lượng nước trong hợp phần có thể thấp trong khoảng từ 0,5 đến 6% trọng lượng thấp hơn hàm lượng etanol hoặc rượu polyhydric, và lượng chất nhũ hóa có thể bị giảm thêm do hiệu quả tác nhân tương hợp của lượng nhỏ nước, và do đó, hợp phần tự nhũ hóa có hàm lượng cao của PUFA $\omega 3$ do đó được tạo ra.

Các tác giả cũng đã tìm thấy rằng hợp phần tự nhũ hóa mà biểu hiện các đặc tính ưu việt đối với ít nhất một trong các vấn đề được mô tả ở trên có thể được tạo ra bằng các hợp phần này. Sáng chế đã được hoàn thành dựa trên cơ sở của những phát hiện này.

Các tác giả cũng đã tìm thấy rằng hàm lượng của chất nhũ hóa có thể bị giảm thêm, và hợp phần tự nhũ hóa có hàm lượng cao của PUFA $\omega 3$ do đó đã hoàn thành. Sáng chế cũng được hoàn thành dựa trên cơ sở của những phát hiện này.

Hợp phần của sáng chế là hợp phần mà biểu hiện các đặc tính ưu việt đối với ít nhất một trong các vấn đề được mô tả ở trên.

Do đó, khía cạnh đầu tiên của sáng chế là hợp phần tự nhũ hóa như được mô tả dưới đây.

(1-1) Hợp phần tự nhũ hóa bao gồm, khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng,

a) từ 70 đến 90% trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA $\omega 3$, muối được dụng của nó, và este của nó,

b) từ 0,5 đến 6% trọng lượng nước,

c) từ 1 đến 29% trọng lượng của chất nhũ hóa (ngoài ra không bao gồm lexitin) mà tốt hơn là este của axit béo sorbitan polyoxyetylen, và

d) từ 3 đến 40 phần trọng lượng của lexitin đối với 100 phần trọng lượng của axit béo đa không no ω_3 , muối được dụng của nó, và este của nó,

trong đó

e) hàm lượng của etanol và/hoặc rượu polyhydric tối đa là 4% trọng lượng hàm lượng tổng của hợp phần.

(1-2) Hợp phần tự nhũ hóa bao gồm, khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng,

a) từ 70 đến 90% trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA ω_3 , muối được dụng của nó, và este của nó,

b) từ 0,5 đến 6% trọng lượng nước,

c) từ 1 đến 29% trọng lượng của chất nhũ hóa là este của axit béo sorbitan polyoxyetylen, và

d) từ 3 đến 40 phần trọng lượng của lexitin đối với 100 phần trọng lượng của ít nhất một từ nhóm chỉ bao gồm axit béo đa không no ω_3 hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm axit béo đa không no ω_3 , muối được dụng của nó, và este của nó,

trong đó

e) hàm lượng của etanol tối đa là 4% trọng lượng hàm lượng tổng của hợp phần, và

f) hàm lượng của rượu polyhydric tối đa là 4% trọng lượng hàm lượng tổng của hợp phần.

(1-3) Hợp phần tự nhũ hóa theo phần (1-1) hoặc (1-2), trong đó este của axit béo sorbitan polyoxyetylen ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat, polyoxyetylen (20) sorbitan monopalmitat, polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat, polyoxyetylen (20) sorbitan tristearat, polyoxyetylen (20) sorbitan monoisostearat, polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat, và polyoxyetylen (20) sorbitan trioleat.

(1-4) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-3), trong đó chất nhũ hóa bao gồm thêm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc dầu thầu dầu polyoxyetylen.

(1-5) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-4), trong đó chất nhũ hóa bao gồm thêm dầu thầu dầu polyoxyetylen.

(1-6) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-5), trong đó rượu polyhydric là propylen glycol hoặc glyxerin.

(1-7) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-6), trong đó hợp phần chứa từ 0 đến 4% trọng lượng rượu polyhydric.

(1-8) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-6), trong đó hợp phần không chứa nhiều hơn 4% trọng lượng rượu polyhydric.

(1-9) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-8), trong đó hàm lượng của rượu polyhydric trong hợp phần tối đa là 1% theo trọng lượng.

(1-10) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-9), trong đó hàm lượng của rượu polyhydric trong hợp phần là từ 0 đến 1% theo trọng lượng.

(1-11) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-8), trong đó hợp phần không chứa nhiều hơn 1% trọng lượng rượu polyhydric.

(1-12) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-11), trong đó hợp phần về cơ bản là không chứa rượu polyhydric.

(1-13) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-12), trong đó hàm lượng của etanol trong hợp phần tối đa là 4% theo trọng lượng.

(1-14) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-12), trong đó hàm lượng của etanol trong hợp phần là từ 0 đến 4% theo trọng lượng.

(1-15) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-12), trong đó hợp phần không chứa nhiều hơn 4% trọng lượng etanol.

(1-16) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-15), trong đó hợp phần về cơ bản là không chứa etanol.

(1-17) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-16),

trong đó PUFA $\omega 3$, muối được dụng của nó, or este của nó ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm EPA, DHA, và các muối được dụng và este của chúng.

(1-18) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-17), trong đó este của PUFA $\omega 3$ là etyl este hoặc triglyxerit este.

(1-19) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-18), trong đó PUFA $\omega 3$, muối được dụng của nó, hoặc este của nó là EPA-E hoặc etyl DHA este (sau đây được gọi tắt là DHA-E).

(1-20) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-19), trong đó hợp phần chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm EPA, DHA, và các muối được dụng và este của chúng làm thành phần hữu hiệu của nó.

(1-21) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-20), trong đó hợp phần bao gồm EPA-E và/hoặc DHA-E làm thành phần hữu hiệu của nó.

(1-22) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-21), trong đó hợp phần bao gồm EPA-E làm thành phần hữu hiệu của nó.

(1-23) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-22), trong đó lexitin ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm lexitin đậu tương, lexitin đậu tương lên men, lexitin đậu tương được hydro hóa, và lexitin lòng đỏ trứng.

(1-24) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-23), trong đó hàm lượng của ít nhất một chất nhũ hóa được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, este polyetylen glycol axit béo, và polyoxyetylen polyoxypropylen glycol ít hơn 5% trọng lượng của tổng hợp phần. Ngoài ra, hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-23), trong đó hàm lượng của mỗi chất nhũ hóa bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, polyoxyetylen glycol axit béo este, hoặc polyoxyetylen polyoxypropylen glycol ít hơn 5% trọng lượng của tổng hợp phần.

(1-25) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-24), trong đó từ phần a) đến d) đã được trộn theo thứ tự bất kỳ.

(1-26) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-25),

trong đó hợp phần có vẻ bề ngoài trong suốt khi hợp phần được để lắng.

(1-27) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-25), trong đó hợp phần có vẻ bề ngoài không phân tách hoặc không vẩn đục khi hợp phần được để lắng.

(1-28) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-27), trong đó hợp phần có vẻ bề ngoài trong suốt khi hợp phần được bảo quản trong môi trường nhiệt độ 5°C hoặc 40°C trong khoảng 12 giờ.

(1-29) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-28), trong đó hợp phần có vẻ bề ngoài không phân tách hoặc không vẩn đục khi hợp phần được bảo quản trong môi trường nhiệt độ 5°C hoặc 40°C trong khoảng 12 giờ.

(1-30) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-29), trong đó hợp phần ưu việt trong ít nhất một trong các khả năng tự nhũ tương, độ phân tán của hợp phần, và độ bền của nhũ tương.

(1-31) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-30), trong đó hợp phần nhũ tương hóa tự phát khi 10 μ L hợp phần được bổ sung từng giọt vào 5mL nước tinh khiết hoặc dung dịch đầu tiên trong thử hòa tan trong Dược điển của Nhật Bản ở nhiệt độ 37°C.

(1-32) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-31), trong đó hợp phần phân tán khi 10 μ L hợp phần được bổ sung từng giọt vào 5mL nước tinh khiết hoặc dung dịch đầu tiên trong thử nghiệm hòa tan của Dược điển của Nhật Bản ở nhiệt độ 37°C và hỗn hợp được khuấy.

(1-33) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-32), trong đó sự phân tách của thành phần dầu không xảy ra khi 10 μ L hợp phần được bổ sung từng giọt vào 5mL nước tinh khiết hoặc dung dịch đầu tiên trong thử nghiệm hòa tan của Dược điển của Nhật Bản ở nhiệt độ 37°C.

(1-34) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-33), trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa được đưa vào chó săn thử giống đực qua đường miệng mà đã đói trong khoảng ít nhất 18 giờ lượng tương ứng là 600mg của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA ω 3, các muối được dụng của

nó, và este của nó, nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ $\omega 3$ trong máu trước khi dùng hợp phần) ít nhất là $50\mu\text{g/mL}$, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 2 giờ sau khi dùng ít nhất là $30\mu\text{g/mL.hr}$; nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa ít nhất là $50\mu\text{g/mL}$, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 2 giờ sau khi dùng ít nhất là $50\mu\text{g/mL.hr}$; nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa ít nhất là $60\mu\text{g/mL}$, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 2 giờ sau khi dùng ít nhất là $60\mu\text{g/mL.hr}$; hoặc nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa ít nhất là $70\mu\text{g/mL}$, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 2 giờ sau khi dùng ít nhất là $70\mu\text{g/mL.hr}$.

(1-35) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-33), trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-33) được đưa vào khi đuôi dài giống đực qua đường miệng (*Macaca fascicularis*) mà đã để đói trong khoảng ít nhất 12 giờ với lượng tương ứng là 45mg/kg trọng lượng cơ thể của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA $\omega 3$, các muối được dụng của nó, và este của nó, nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ $\omega 3$ trong máu trước khi dùng hợp phần) ít nhất là $50\mu\text{g/mL}$, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 12 giờ sau khi dùng ít nhất là $400\mu\text{g/mL.hr}$; hoặc nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa ít nhất là $70\mu\text{g/mL}$, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 12 giờ sau khi dùng ít nhất là $500\mu\text{g/mL.hr}$.

(1-36) Sử dụng hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-33), trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-33) được đưa vào người qua đường miệng trước các bữa ăn với lượng tương ứng là 1800mg của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA $\omega 3$, các muối được dụng của nó, và este của nó, nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ $\omega 3$ trong máu trước khi dùng hợp phần) ít nhất là $50\mu\text{g/mL}$, và/hoặc nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu 2 giờ sau khi dùng ít nhất là

10 μ g/mL.

(1-37) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-33), trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-33) được đưa vào người qua đường miệng trước các bữa ăn lượng tương ứng là 1800mg của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA ω 3, các muối được dụng của nó, và este của nó, nồng độ PUFA ω 3 trong máu tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ ω 3 trong máu trước khi dùng hợp phần) ít nhất là 10 μ g/mL, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 72 giờ sau khi dùng ít nhất là 250 μ g/mL.hr.

(1-38) Hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-37), trong đó hàm lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen tối đa là 120 phần trọng lượng đối với 100 phần trọng lượng của este của axit béo sorbitan polyoxyetylen trong hợp phần.

(1-39) Hợp phần tự nhũ hóa bao gồm, khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng,

a) từ 70 đến 90% trọng lượng EPA-E,

b) từ 0,5 đến 6% trọng lượng nước,

c) từ 1 đến 29% trọng lượng của chất nhũ hóa là este của axit béo sorbitan polyoxyetylen, và

d) từ 3 đến 40 phần trọng lượng lexitin đối với 100 phần trọng lượng EPA-E,

trong đó

e) hàm lượng của etanol và/hoặc rượu polyhydric tối đa là 4% trọng lượng của hàm lượng tổng của hợp phần.

(1-40) Hợp phần tự nhũ hóa bao gồm, khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng,

a) từ 70 đến 90% trọng lượng EPA-E,

b) từ 0,5 đến 6% trọng lượng nước,

c) từ 1 đến 29% trọng lượng của chất nhũ hóa là este của axit béo sorbitan

polyoxyetylen, và

d) từ 3 đến 40 phần trọng lượng lexitin đối với 100 phần trọng lượng EPA-E, trong đó

e) hàm lượng của etanol tối đa là 4% trọng lượng của hàm lượng tổng của hợp phần, và

f) hàm lượng của rượu polyhydric tối đa là 4% trọng lượng của hàm lượng tổng của hợp phần.

Khía cạnh thứ hai của sáng chế là chế phẩm tự nhũ hóa được đóng gói như được mô tả dưới đây.

(2-1) Chế phẩm tự nhũ hóa giữ hợp phần tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (1-1) đến (1-40), trong đó hợp phần tự nhũ hóa được đóng gói thành viên nang cứng và/hoặc viên nang mềm.

(2-2) Chế phẩm tự nhũ hóa theo mục (2-1), mà biểu hiện độ cứng đủ ngay sau khi tạo ra nó.

(2-3) Chế phẩm tự nhũ hóa theo (2-1) hoặc (2-2), trong đó chế phẩm có độ cứng 18kgf hoặc nhiều hơn ngay sau khi tạo ra nó.

(2-4) Chế phẩm tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (2-1) đến (2-3), trong đó chế phẩm không được trải qua sự hao hụt về độ cứng của nó là 6kgf hoặc nhiều hơn khi chế phẩm được bịt kín trong khối nhôm được bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 1 tuần và được so sánh với chế phẩm trước khi bảo quản.

(2-5) Chế phẩm tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (2-1) đến (2-4), trong đó chế phẩm có độ cứng là 20kgf hoặc nhiều hơn khi chế phẩm được bịt kín trong khối nhôm được bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 1 tuần.

(2-6) Chế phẩm tự nhũ hóa theo bất kỳ một trong các mục từ (2-1) đến (2-5), trong đó, khi chế phẩm được bịt kín trong khối nhôm được bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 1 tuần, chế phẩm giữ lại 60% hoặc nhiều hơn độ cứng của nó trước khi bảo quản.

(2-7) Chế phẩm theo (2-1) ít nhất là một hợp phần được chọn từ nhóm bao gồm tác

nhân trị liệu cho chứng rối loạn mỡ máu (chứng bệnh tăng cholesterol trong máu, cholesterol LDL cao, chứng cholesterol không có HDL cao, cholesterol VLDL cao, cholesterol HDL thấp, chứng tăng triglyxerit trong máu, chứng tăng apobetalipoprotein, chứng apo A-I hypolipoprotein, và tương tự), tác nhân trị liệu cho chứng tăng triglyxerit trong máu ngay sau ăn, tác nhân chống xơ vữa động mạch, thuốc ức chế kết tụ tiểu cầu, tác nhân trị liệu cho suy tuần hoàn ngoại vi, tác nhân để ngăn ngừa sự xuất hiện của biến cố tim mạch, tác nhân trị liệu cho các bệnh viêm (bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (sau đây được gọi tắt là NAFLD), viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (sau đây được gọi tắt là NASH), và tương tự), ức chế sự tiến triển và tác nhân trị liệu cho chứng mất trí nhớ (chứng mất trí nhớ kiểu Alzheimer, bệnh lú lẫn não mạch, chứng mất trí nhớ hỗn hợp, và tương tự), tác nhân chống ung thư, và tác nhân trị liệu cho các bệnh trung tâm (trầm cảm lâm sàng, trạng thái trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, ám ảnh sợ xã hội, rối loạn hoảng sợ, và tương tự).

Khía cạnh thứ ba của sáng chế là phương pháp để tạo ra hợp phần tự nhũ hóa như được mô tả dưới đây.

(3-1) Phương pháp để tạo ra hợp phần tự nhũ hóa bao gồm bước hỗn hợp các thành phần sau đây từ a) đến d) theo thứ tự bất kỳ, trong khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng,

a) từ 70 đến 90% trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA $\omega 3$, các muối được dụng của nó, và este của nó,

b) từ 0,5 đến 6% trọng lượng nước,

c) từ 1 đến 29% trọng lượng của chất nhũ hóa là este của axit béo sorbitan polyoxyetylen, và

d) từ 3 đến 40 phần trọng lượng lexitin đối với 100 phần trọng lượng của ít nhất một từ nhóm chỉ bao gồm axit béo đa không no $\omega 3$ hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm axit béo đa không no $\omega 3$, các muối được dụng của nó, và este của nó,

sao cho

e) hàm lượng của etanol và/hoặc rượu polyhydric tối đa là 4% trọng lượng của hàm

lượng tổng của hợp phần.

(3-2) Phương pháp để tạo ra hợp phần tự nhũ hóa bao gồm bước hỗn hợp các thành phần sau đây từ a) đến d) theo thứ tự bất kỳ, trong khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng,

a) từ 70 đến 90% trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA $\omega 3$, các muối được dụng của nó, và este của nó,

b) từ 0,5 đến 6% trọng lượng nước,

c) từ 1 đến 29% trọng lượng của chất nhũ hóa là este của axit béo sorbitan polyoxyetylen, và

d) từ 3 đến 40 phần trọng lượng lexitin đối với 100 phần trọng lượng của ít nhất một từ nhóm chỉ bao gồm axit béo đa không no $\omega 3$ hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm axit béo đa không no $\omega 3$, các muối được dụng của nó, và este của nó,

sao cho

e) hàm lượng của etanol tối đa là 4% trọng lượng của hàm lượng tổng của hợp phần, và

f) hàm lượng của rượu polyhydric tối đa là 4% trọng lượng của hàm lượng tổng của hợp phần.

(3-3) Phương pháp để tạo ra hợp phần tự nhũ hóa theo (3-1) hoặc (3-2) còn bao gồm các bước hỗn hợp các phần a), b), và/hoặc c) bằng cách làm nóng ở nhiệt độ 70°C hoặc cao hơn.

Khía cạnh thứ tư của sáng chế là chế phẩm như được mô tả dưới đây cho việc dùng hợp phần tự nhũ hóa bằng phương pháp cụ thể.

(4-1) Chế phẩm để dùng cho hợp phần tự nhũ hóa qua đường miệng hoặc chế phẩm tự nhũ hóa được đóng gói theo bất kỳ một trong các mục ở trên từ (1-1) đến (1-40) và từ (2-1) đến (2-7) làm thuốc hoặc thuốc thú y trong điều kiện đối hoặc ở thời gian ngủ.

(4-2) Chế phẩm để dùng cho hợp phần tự nhũ hóa qua đường miệng hoặc chế phẩm tự nhũ hóa được đóng gói được tạo ra bằng phương pháp theo bất kỳ một trong các

mục ở trên từ (3-1) đến (3-3) làm thuốc hoặc thuốc thú y trong điều kiện đối hoặc ở thời gian ngủ.

(4-3) Chế phẩm theo (4-1) hoặc (4-2) là ít nhất một phần được chọn từ nhóm bao gồm tác nhân trị liệu cho chứng rối loạn mỡ máu (chứng bệnh tăng cholesterol trong máu, cholesterol LDL cao, chứng cholesterol không có HDL cao, cholesterol VLDL cao, cholesterol HDL thấp, chứng tăng triglycerit trong máu, chứng tăng apobetalipoprotein, chứng apo A-I hypolipoprotein, và tương tự), tác nhân trị liệu để chứng tăng triglycerit trong máu ngay sau ăn, tác nhân chống xơ vữa động mạch, thuốc ức chế kết tụ tiểu cầu, tác nhân trị liệu cho suy tuần hoàn ngoại vi, tác nhân để ngăn ngừa sự xuất hiện của biến cố tim mạch, tác nhân trị liệu cho các bệnh viêm (NAFLD, NASH, và tương tự), tác nhân chống ung thư, và tác nhân phòng ngừa, tác nhân trị liệu và ức chế sự tiến triển cho các bệnh trung tâm (trầm cảm lâm sàng, trạng thái trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, ám ảnh sợ xã hội, rối loạn hoảng sợ, và tương tự).

(4-4) Chế phẩm theo bất kỳ một trong các mục ở trên từ (4-1) đến (4-3) được dùng mỗi ngày một lần.

(4-5) Phương pháp cho việc dùng và/hoặc sử dụng chế phẩm theo bất kỳ một trong các mục ở trên từ (4-1) đến (4-4).

(4-6) Phương pháp để làm tăng nồng độ PUFA $\omega 3$ trong huyết thanh dùng qua đường miệng theo bất kỳ một trong các mục từ (4-1) đến (4-4).

Khía cạnh thứ năm của sáng chế là sự phòng ngừa, ức chế sự tiến triển, hoặc phương pháp trị liệu cho ít nhất một bệnh được chọn từ nhóm được mô tả dưới đây.

(5-1) Phòng ngừa, ức chế sự tiến triển, và các phương pháp điều trị cho ít nhất một bệnh được chọn từ nhóm bao gồm các chứng rối loạn mỡ máu (chứng bệnh tăng cholesterol trong máu, cholesterol LDL cao, chứng cholesterol không có HDL cao, cholesterol VLDL cao, cholesterol HDL thấp, chứng tăng triglycerit trong máu, chứng tăng apobetalipoprotein, chứng apo A-I hypolipoprotein, và tương tự), chứng tăng triglycerit trong máu ngay sau ăn, xơ cứng động mạch, tăng sự ngưng kết tiểu cầu, suy tuần hoàn ngoại vi, sự xuất hiện của các biến cố về tim mạch, các bệnh viêm (NAFLD, NASH, và tương tự), chứng mất trí nhớ (chứng mất trí nhớ kiểu

Alzheimer, bệnh lú lẫn não mạch, chứng mất trí nhớ hỗn hợp, và tương tự), bệnh ung thư, và các bệnh trung tâm (trầm cảm lâm sàng, trạng thái trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, ám ảnh sợ xã hội, rối loạn hoảng sợ, và tương tự),

trong đó ít nhất một hợp phần được chọn từ các hợp phần tự nhũ hóa và các chế phẩm tự nhũ hóa được đóng gói theo các mục từ (1-1) đến (1-40), từ (2-1) đến (2-7), và từ (3-1) đến (3-3) được đưa vào người bệnh qua đường miệng làm thuốc hoặc thuốc thú y.

(5-2) Các phương pháp theo (5-1) trong đó hợp phần tự nhũ hóa hoặc chế phẩm tự nhũ hóa được đóng gói được đưa vào qua đường miệng làm thuốc hoặc thuốc thú y trong điều kiện đói hoặc ở thời gian ngủ.

(5-3) Phương pháp theo (5-1) hoặc (5-2) trong đó hợp phần tự nhũ hóa hoặc chế phẩm tự nhũ hóa được đóng gói được dùng làm thuốc hoặc thuốc thú y mỗi ngày một lần.

Khía cạnh thứ sáu của sáng chế là hợp phần tự nhũ hóa như được mô tả dưới đây.

(6-1) Hợp phần tự nhũ hóa trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa được đưa vào chó săn thỏ giống đực qua đường miệng mà đã đói trong khoảng thời gian ít nhất là 18 giờ tương ứng với 600mg của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA $\omega 3$, các muối được dụng của nó, và este của nó, nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ $\omega 3$ trong máu trước khi dùng hợp phần) ít nhất là 50 $\mu\text{g/mL}$, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 2 giờ sau khi dùng ít nhất là 30 $\mu\text{g/mL.hr}$; nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa ít nhất là 50 $\mu\text{g/mL}$, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 2 giờ sau khi dùng ít nhất là 50 $\mu\text{g/mL.hr}$; nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa ít nhất là 60 $\mu\text{g/mL}$, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 2 giờ sau khi dùng ít nhất là 60 $\mu\text{g/mL.hr}$; hoặc nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa ít nhất là 70 $\mu\text{g/mL}$, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 2 giờ sau khi dùng ít nhất là 70 $\mu\text{g/mL.hr}$.

(6-2) Hợp phần tự nhũ hóa trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa được đưa vào khi đuôi dài giống được qua đường miệng mà đã để đói trong khoảng ít nhất 12 giờ lượng tương ứng là 45mg/kg trọng lượng cơ thể của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA ω 3, các muối được dụng của nó, và este của nó, nồng độ PUFA ω 3 trong máu tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ ω 3 trong máu trước khi dùng hợp phần) ít nhất là 50 μ g/mL, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 12 giờ sau khi dùng ít nhất là 400 μ g/mL.hr; hoặc nồng độ PUFA ω 3 trong máu tối đa ít nhất là 70 μ g/mL, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 12 giờ sau khi dùng ít nhất là 500 μ g/mL.hr.

(6-3) Hợp phần tự nhũ hóa trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa được đưa vào người qua đường miệng trước các bữa ăn lượng tương ứng là với 1800mg của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA ω 3, các muối được dụng của nó, và este của nó, nồng độ PUFA ω 3 trong máu tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ ω 3 trong máu trước khi dùng hợp phần) ít nhất là 50 μ g/mL, và/hoặc nồng độ PUFA ω 3 trong máu 2 giờ sau khi dùng ít nhất là 10 μ g/mL.

(6-4) Hợp phần tự nhũ hóa trong đó, khi hợp phần tự nhũ hóa được đưa vào người qua đường miệng trước các bữa ăn lượng tương ứng là 1800mg của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA ω 3, các muối được dụng của nó, và este của nó, nồng độ PUFA ω 3 trong máu tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ ω 3 trong máu trước khi dùng hợp phần) ít nhất là 10 μ g/mL, và/hoặc diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 72 giờ sau khi dùng ít nhất là 250 μ g/mL.hr.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế bao gồm lượng nhỏ nước thay vì etanol và rượu polyhydric trong hợp phần này. Khả năng tương thích của hợp phần được cải thiện bởi hợp phần này, và lượng chất nhũ hóa đã sử dụng cũng có thể được giảm, và do đó, tính an toàn cho động vật (bao gồm con người) theo đó được cải thiện. Ngoài ra, PUFA ω 3 sẽ bao gồm hàm lượng cao hơn, và điều này có khả năng giảm lượng chất nhũ hóa đã sử dụng, và do đó việc tuân thủ được cải thiện.

Sự bao gồm nước trong hợp phần cũng có khả năng làm hợp phần không sử dụng hoặc có sử dụng giảm ở mức tối thiểu etanol hoặc các polyhydric, và do đó, ngăn việc làm mềm màng viên nang, và sự biến dạng viên nang.

Ít nhất một hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế ưu việt về khả năng tương thích (về bề ngoài), khả năng tự nhũ tương, độ phân tán của hợp phần, độ bền của nhũ tương, và khả năng hấp thụ, và sẽ được hấp thụ nhanh chóng ngay cả nếu hợp phần được dùng trước khi bữa ăn hoặc sau khi ăn bữa ăn ít chất béo để ngăn cản sự tăng trong huyết thanh TG sau bữa ăn, hoặc hợp phần được dùng vào lúc đi ngủ để ngăn cản sự thiếu hụt axit béo thiết yếu ở thời gian lấy thuốc ức chế lipaza.

Hợp phần tự nhũ hóa có khả năng không những bảo quản ở nhiệt độ trong phòng mà còn bảo quản dưới các điều kiện nhiệt độ thấp (ví dụ, 5°C) và nhiệt độ cao (ví dụ, 40°C) mà không gây ra sự phân tách hoặc vẩn đục của hợp phần, là, với bề ngoài tốt.

Hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế có ít nhất một đặc tính, tốt hơn là ít nhất có hai đặc tính, và tốt hơn nữa là có tất cả các đặc tính hiệu quả như được nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây.

Sáng chế đề cập đến hợp phần tự nhũ hóa bao gồm từ 70 đến 90% trọng lượng theo tổng trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PUFA $\omega 3$, các muối được dụng của nó, và este của nó, từ 1 đến 29% trọng lượng của chất nhũ hóa đặc biệt, và từ 3 đến 40 phần trọng lượng lexitin đối với 100 phần trọng lượng của PUFA $\omega 3$, muối được dụng của nó, hoặc este của nó, trong đó hợp phần hàm lượng thấp hoặc không có hàm lượng của etanol hoặc rượu polyhydric. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm tự nhũ hóa có hợp phần tự nhũ hóa này được đóng gói vào đó, và chế phẩm, phương pháp sản xuất, và phương pháp sử dụng của nó.

Trong sáng chế, "PUFA $\omega 3$ " là axit béo có đa số các liên kết đôi cacbon - cacbon trong phân tử, và liên kết đôi đầu tiên là ở vị trí thứ ba từ đầu về phía nhóm methyl. Các ví dụ điển hình bao gồm axit γ -linolenic, EPA, DHA, axit eicosatrienoic, axit stearidonic, axit eicosatetraenoic, axit clupanodonic, axit tetracosapentaenoic, và axit nisinic. Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ "PUFA $\omega 3$," "EPA," "DHA," và

"axit béo" như được sử dụng trong sáng chế không chỉ bao gồm PUFA $\omega 3$, EPA, DHA, và axit béo mà còn các muối được dụng và các este của chúng, tương ứng.

PUFA $\omega 3$ đã sử dụng trong sáng chế có thể là tổng hợp, bán tổng hợp, PUFA $\omega 3$ tự nhiên, hoặc dầu tự nhiên chứa PUFA $\omega 3$ này. Các ví dụ của PUFA $\omega 3$ tự nhiên bao gồm phân chiết ra từ dầu tự nhiên chứa PUFA $\omega 3$, dầu tự nhiên được tinh chế thô chứa PUFA $\omega 3$, và dầu tự nhiên tinh khiết chứa PUFA $\omega 3$ được tạo ra bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các PUFA $\omega 3$ bán tổng hợp ví dụ bao gồm các PUFA $\omega 3$ được tạo ra bằng phương pháp vi sinh vật hoặc tương tự và các PUFA $\omega 3$ hoặc các PUFA $\omega 3$ tự nhiên mà đã phải chịu xử lý hóa học như là este hóa hoặc trao đổi este. Theo sáng chế, các PUFA $\omega 3$ có thể được sử dụng một mình hoặc hỗn hợp của hai hay nhiều dạng.

Theo sáng chế, EPA và DHA tốt hơn là các ví dụ của các PUFA $\omega 3$, và EPA tốt hơn nữa. Các ví dụ của các muối được dụng của PUFA $\omega 3$ bao gồm các muối vô cơ như các muối natri và các muối kali, các muối hữu cơ như các muối benzylamin và các muối diethylamin, các muối với axit amino bazơ như các muối arginin và các muối lysin, và các este ví dụ bao gồm các alkyl este như etyl este, và các este như monoglycerit, diglycerit và triglycerit (TG). Các ví dụ tốt hơn bao gồm este etyl và este TG, và được ưu tiên hơn nữa là etyl este. Cụ thể hơn, các ví dụ tốt hơn bao gồm EPA-E, este TG của EPA, DHA-E, và este TG của DHA, và trong số này, được ưu tiên hơn nữa là EPA-E và DHA-E, và được ưu tiên hơn nhất là EPA-E.

PUFA $\omega 3$ được sử dụng cho nguyên liệu đầu của hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế không được giới hạn cụ thể về độ tinh khiết của nó, và độ tinh khiết là đặc trưng sao cho hàm lượng của PUFA $\omega 3$ trong tổng lượng axit béo của hợp phần của sáng chế tốt hơn là ít nhất 50% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất 70% theo trọng lượng, vẫn tốt hơn là ít nhất 80% theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 90% theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 96,5% theo trọng lượng, và tốt nhất là ít nhất 98% theo trọng lượng. PUFA $\omega 3$ chứa EPA ở độ tinh khiết cao, ví dụ, PUFA $\omega 3$ với hàm lượng EPA của ít nhất 50% trọng lượng đối với PUFA $\omega 3$ tốt hơn là, và hàm lượng tốt hơn nữa là ít nhất 60% theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 70% theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 80% theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 90% theo trọng lượng, và tốt nhất là ít nhất 98% theo trọng lượng.

Mặt khác, các hợp phần sáng chế tốt hơn là có độ tinh khiết cao của các PUFA $\omega 3$ theo tổng lượng axit béo, tốt hơn nữa là, độ tinh khiết cao của EPA + DHA là các PUFA $\omega 3$, và tốt nhất là, độ tinh khiết cao của EPA về căn bản không có DHA hoặc hàm lượng của DHA thấp, ví dụ, ít hơn 1,0% theo trọng lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 0,5% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nhỏ 0,2% trọng lượng DHA.

Ví dụ, khi EPA-E và DHA-E được sử dụng, tỷ lệ hợp phần EPA-E / DHA-E và hàm lượng của (EPA-E + DHA-E) đối với tổng lượng axit béo không được giới hạn cụ thể miễn là độ tinh khiết của EPA-E trong hợp phần của sáng chế nằm trong khoảng được mô tả ở trên. Tuy nhiên, tỉ lệ hợp phần của EPA-E / DHA-E tốt hơn là ít nhất 0,8, tốt hơn nữa là ít nhất 1,0, và tốt nhất là ít nhất 1,2.

Hợp phần của sáng chế cũng có thể chứa axit béo đa không no trừ PUFA $\omega 3$ như axit linoleic, axit γ linolenic, hoặc axit dihomogamma-linolenic hoặc muối được dụng hoặc este của chúng. Tuy nhiên, hàm lượng của axit arachidonic hoặc muối được dụng hoặc este của chúng tốt hơn là thấp, tốt hơn nữa là ít hơn 2% theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là ít hơn 1% theo trọng lượng, và tốt nhất là, hợp phần về cơ bản không có axit arachidonic và muối được dụng và este của chúng.

Theo hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế, hàm lượng của PUFA $\omega 3$ là từ 70 đến 90% theo trọng lượng, tốt hơn là từ 70 đến 86% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 72 đến 85% theo trọng lượng, và vẫn tốt hơn nữa là từ 74 đến 84% theo trọng lượng. Các PUFA $\omega 3$ có thể được sử dụng một mình hoặc là hỗn hợp của hai hay nhiều dạng. Khi hỗn hợp của hai hay nhiều PUFA $\omega 3$ được sử dụng, hàm lượng tổng hỗn hợp là từ 70 đến 90% trọng lượng theo hợp phần tự nhũ hóa.

PUFA $\omega 3$ đã sử dụng có thể là viên nang mềm chứa EPA-E ở độ tinh khiết cao (ít nhất 96,5% theo trọng lượng) (tên sản phẩm, Epadel; được sản xuất bởi Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.) có giá trị trên thị trường Nhật Bản làm tác nhân trị liệu cho ASO và chứng tăng triglycerit trong máu hoặc EPA-E tinh khiết cao chứa viên nang mềm (tên sản phẩm, VASCEPA; Amarin) có giá trị trên thị trường U.S. làm tác nhân trị liệu cho chứng tăng triglycerit trong máu. PUFA $\omega 3$ đã sử dụng cũng có thể là hỗn hợp EPA-E và DHA-E, ví dụ, Lovaza (nhãn hiệu đã được đăng ký) (viên nang mềm chứa khoảng 46,5% trọng lượng EPA-E và khoảng 37,5% trọng lượng DHA-E từ GlaxoSmithKline) có giá trị trên thị trường U.S. làm tác nhân trị

liệu cho chứng tăng triglyxerit trong máu hoặc LOTRIGA (nhãn hiệu đã được đăng ký) (viên nang mềm chứa khoảng 46,5% trọng lượng EPA-E và khoảng 37,5% trọng lượng DHA-E từ Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.) có giá trị trên thị trường Nhật Bản. Hỗn hợp EPA và DHA đã sử dụng có thể là, ví dụ, Epanova (nhãn hiệu đã được đăng ký) (viên nang mềm chứa khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng axit tự do EPA và khoảng từ 15 đến 25% trọng lượng axit tự do DHA từ AstraZeneca) có giá trị trên thị trường U.S. làm tác nhân trị liệu cho chứng tăng triglyxerit trong máu.

Các dầu cá được tinh chế cũng có thể được sử dụng cho PUFA ω 3. Việc sử dụng monoglyxerit, diglyxerit, và các dẫn xuất TG và hỗn hợp của chúng làm PUFA ω 3 cũng là các phương án tốt hơn. Các sản phẩm khác chứa PUFA ω 3 có giá trị trên thị trường, ví dụ, Incromega F2250, F2628, E2251, F2573, TG2162, TG2779, TG2928, TG3525, và E5015 (Croda International PLC, Yorkshire, England), và EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, EPAX7010EE, K85TG, K85EE, và K80EE (Pronova Biopharma, Lysaker, Norway). Các sản phẩm này có thể được mua và được sử dụng cho hợp phần của sáng chế.

Trong sáng chế, “este của axit béo sorbitan polyoxyetylen” là ete polyoxyetylen của este axit béo trong đó phần của các nhóm hydroxy của sorbitol khan đã este hóa với axit béo. Các hợp chất khác với các axit béo khác nhau có giá trị trên thị trường, và các ví dụ bao gồm polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat (NIKKOL TL-10, polysorbat 20, Tween 20), polyoxyetylen (20) sorbitan monopalmitat (NIKKOL TP-10V, Polysorbate 40, Tween 40), polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat (NIKKOL TS-10MV, polysorbat 60, Tween 60), polyoxyetylen (20) sorbitan tristearat (NIKKOL TS-30V, polysorbat 65), polyoxyetylen (20) sorbitan monoisostearat (NIKKOL TI-10V), polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (NIKKOL TO-10MV, polysorbat 80, Tween 80), và polyoxyetylen (20) sorbitan trioleat (NIKKOL TO-30V, polysorbat 85), và được ưu tiên hơn là polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat, polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat, và polyoxyetylen (20) sorbitan trioleat, và được ưu tiên hơn nữa là polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat.

Các hợp chất này có thể được sử dụng một mình hoặc trong sự hỗn hợp của hai hay nhiều hợp chất. Thuật ngữ “este của axit béo sorbitan polyoxyetylen” được

sử dụng trong sáng chế nghĩa là tất cả các hợp chất này.

Hàm lượng của este của axit béo sorbitan polyoxyetylen theo hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế không được giới hạn cụ thể miễn là các ưu điểm của sáng chế không bị tác động bất lợi. Hàm lượng nói chung là từ 1 đến 29% theo trọng lượng, tốt hơn là từ 3 đến 20% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 5 đến 15% theo trọng lượng, và tốt nhất là từ 5 đến 9% trọng lượng khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng.

Trong sáng chế, “dầu thầu dầu polyoxyetylen” là hợp chất được điều chế bằng cách bổ sung sự trùng hợp etylen oxit vào dầu thầu dầu. Các hợp chất khác nhau với độ trung bình khác nhau về sự trùng hợp etylen oxit có giá trị trên thị trường. Các ví dụ của chúng bao gồm NIKKOL CO-3 (Nikko Chemicals Co., Ltd.) số mol etylen oxit trung bình là 3, NIKKOL CO-10 (Nikko Chemicals Co., Ltd.) số mol etylen oxit trung bình là 10, EMALLEX C-20 (Nippon Nhũ tương Co., Ltd.) số mol etylen oxit trung bình là 20, EMALLEX C-30 (Nippon Nhũ tương Co., Ltd.) số mol etylen oxit trung bình là 30, Kolliphor EL (BASF) (dầu thầu dầu 35 polyoxyl) số mol etylen oxit trung bình là 35, EMALLEX C-40 (Nippon Nhũ tương Co., Ltd.) số mol etylen oxit trung bình là 40, và EMALLEX C-50 (Nippon Nhũ tương Co., Ltd.) số mol etylen oxit trung bình là 50, và được ưu tiên hơn là Kolliphor EL. Các hợp chất này có thể được sử dụng một mình hoặc trong sự hỗn hợp của hai hay nhiều hợp chất. Thuật ngữ “dầu thầu dầu polyoxyetylen” được sử dụng trong sáng chế nghĩa là các hợp chất này trừ khi có ghi chú khác.

Hàm lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen theo hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế không được giới hạn cụ thể miễn là các ưu điểm của sáng chế không bị tác động bất lợi. Hàm lượng nói chung là từ 1 đến 20% theo trọng lượng, tốt hơn là từ 2 đến 15% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 3 đến 10% theo trọng lượng, và tốt nhất là từ 5 đến 9% trọng lượng khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng. Hơn nữa, dầu thầu dầu polyoxyetylen tốt hơn là được sử dụng với lượng sao cho dầu thầu dầu polyoxyetylen được sử dụng đạt đến 150 phần theo trọng lượng, tốt hơn là đạt đến 140 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là đạt đến 130 phần theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là đạt đến 120 phần theo trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là đạt đến 110 phần theo trọng lượng, và tốt nhất là đạt đến 100 phần trọng

lượng đối với 100 phần trọng lượng của este của axit béo sorbitan polyoxyetylen trong hợp phần. Tỷ lệ số lượng của este của axit béo sorbitan polyoxyetylen với dầu thầu dầu polyoxyetylen được chứa trong hợp phần là 100 phần theo trọng lượng: từ 5 đến 150 phần theo trọng lượng, tốt hơn là 100 phần theo trọng lượng: từ 10 đến 140 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là 100 phần theo trọng lượng: từ 20 đến 130 phần theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là 100 phần theo trọng lượng: từ 30 đến 120 phần theo trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là 100 phần theo trọng lượng: từ 50 đến 110 phần theo trọng lượng, và tốt nhất là 100 phần theo trọng lượng: từ 80 đến 120 phần theo trọng lượng.

Trong sáng chế, “dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen” là hợp chất được điều chế bằng cách bổ sung sự trùng hợp etylen oxit vào dầu thầu dầu đã hydro hóa mà thu được bằng cách bổ sung hydro vào dầu thầu dầu. Các hợp chất khác nhau với độ trung bình khác nhau về sự trùng hợp của etylen oxit có giá trị trên thị trường. Các ví dụ của chúng bao gồm polyoxyetylen (20) dầu thầu dầu đã hydro hóa (NIKKOL HCO-20, Nikko Chemicals Co., Ltd.), polyoxyetylen (40) dầu thầu dầu đã hydro hóa (NIKKOL HCO-40, Nikko Chemicals Co., Ltd.), polyoxyetylen (50) dầu thầu dầu đã hydro hóa (NIKKOL HCO-50, Nikko Chemicals Co., Ltd.), polyoxyetylen (60) dầu thầu dầu đã hydro hóa (NIKKOL HCO-60, Nikko Chemicals Co., Ltd.), và polyoxyetylen (100) dầu thầu dầu đã hydro hóa (NIKKOL HCO-100, Nikko Chemicals Co., Ltd.), và được ưu tiên hơn là polyoxyetylen (60) dầu thầu dầu đã hydro hóa. Các hợp chất này có thể được sử dụng một mình hoặc trong sự hỗn hợp của hai hay nhiều hợp chất. Thuật ngữ “dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen” được sử dụng trong sáng chế nghĩa là tất cả các hợp chất này trừ khi có ghi chú khác.

Hàm lượng của dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen theo hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế không được giới hạn cụ thể miễn là các ưu điểm của sáng chế không bị tác động bất lợi. Hàm lượng nói chung là từ 1 đến 20% theo trọng lượng, tốt hơn là từ 2 đến 15% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 3 đến 10% theo trọng lượng, và tốt nhất là từ 5 đến 9% trọng lượng khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng. Hơn nữa, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen tốt hơn được sử dụng lượng sao cho dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen được sử dụng đạt đến 150 phần theo trọng lượng, tốt hơn là đạt đến 140 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là đạt đến 130 phần theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là đạt đến

120 phần theo trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là đạt đến 110 phần theo trọng lượng, và tốt nhất là đạt đến 100 phần trọng lượng đối với 100 phần trọng lượng của este của axit béo sorbitan polyoxyetylen trong hợp phần. Tỷ lệ số lượng của este của axit béo sorbitan polyoxyetylen với dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen được chứa trong hợp phần là 100 phần trọng lượng: từ 5 đến 150 phần theo trọng lượng, tốt hơn là 100 phần trọng lượng: từ 10 đến 140 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là 100 phần trọng lượng: từ 20 đến 130 phần theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là 100 phần trọng lượng: từ 30 đến 120 phần theo trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là 100 phần trọng lượng: từ 50 đến 110 phần theo trọng lượng, và tốt nhất là 100 phần trọng lượng: từ 80 đến 120 phần theo trọng lượng.

Đặc điểm hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế là chất nhũ hóa bao gồm este của axit béo sorbitan polyoxyetylen. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chất nhũ hóa bao gồm este của axit béo sorbitan polyoxyetylen và dầu thầu dầu polyoxyetylen và/hoặc dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen. Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, chất nhũ hóa bao gồm este của axit béo sorbitan polyoxyetylen và dầu thầu dầu. Hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế cũng có thể chứa chất nhũ hóa trừ este của axit béo sorbitan polyoxyetylen và dầu thầu dầu polyoxyetylen, trong khi hàm lượng của chất nhũ hóa này tối đa là 20 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là đạt đến 10 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa ngay cả khi ít hơn 5 phần theo trọng lượng, và tốt nhất là về cơ bản không phần trọng lượng khi tổng hàm lượng của chất nhũ hóa trong hợp phần là 100 phần theo trọng lượng. Chất nhũ hóa bổ sung không được giới hạn cụ thể miễn là nó đáp ứng ít nhất một trong các nhu cầu như được nêu trên, và các chất nhũ hóa bổ sung ví dụ bao gồm s este orbitan axit béo, este glyxerin axit béo, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, este propylen glycol axit béo, glyxerit polyglyco hóa no, polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, este sucroza axit béo, este polyetylen glycol axit béo, và tocopherol-polyetylen glycol-suxinat (TPGS).

Tổng hàm lượng của chất nhũ hóa theo hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế không được giới hạn cụ thể miễn là các ưu điểm của sáng chế không bị tác động bất lợi. Tổng hàm lượng của chất nhũ hóa đặc trưng từ 1 đến 29% theo trọng lượng, tốt hơn là từ 3 đến 27% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 5 đến 27% theo trọng lượng,

vẫn tốt hơn nữa là từ 5 đến 24% theo trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 10 đến 20% trọng lượng khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng. Ngoài ra, tổng hàm lượng của chất nhũ hóa tốt hơn là từ 8 đến 27% theo trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 10 đến 27% theo trọng lượng. Đối với 100 phần trọng lượng PUFA $\omega 3$, tổng hàm lượng của chất nhũ hóa là từ 5 đến 45 phần theo trọng lượng, tốt hơn là từ 10 đến 45 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 5 đến 35 phần theo trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 15 đến 20 phần theo trọng lượng.

Hợp phần và chế phẩm của sáng chế chứa lượng nhỏ nước. Bổ sung nước vào hợp phần chứa chất béo kỵ nước nói chung được hiểu là mất khả năng tương thích. Sự có mặt của nước trong chính hợp phần dẫn đến khả năng tương thích được cải thiện của hợp phần, và việc sử dụng rượu polyhydric và etanol trở thành không cần thiết. Mặt khác, sản phẩm có vẻ bề ngoài tốt mà không có vấn đề về sự phân tách hoặc vẩn đục của hợp phần có thể được tạo ra mà không sử dụng rượu polyhydric hoặc etanol.

Lượng nhỏ nước có thể được bổ sung trong thời gian chế phẩm của hợp phần tự nhũ hóa, và nước trong viên nang màng gelatin có thể được chuyển vào hợp phần tự nhũ hóa sau khi việc đóng gói của hợp phần tự nhũ hóa trong viên nang.

Ngoài ra, hợp phần không có rượu polyhydric và etanol không gây ra cho viên nang bị làm mềm hoặc bị biến dạng sau khi đóng gói, cũng không có tác dụng phụ của etanol trên người bệnh không dung nạp rượu dùng hợp phần.

Nước được sử dụng tốt hơn với lượng từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 4% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 3% theo trọng lượng, và tốt nhất là từ 1 đến 3% trọng lượng khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng. Ngoài ra, nước tốt hơn được chứa lượng là 0,5% trọng lượng hoặc nhiều hơn nhưng ít hơn 3% theo trọng lượng, và tốt hơn nữa là 0,5% trọng lượng hoặc nhiều hơn nhưng ít hơn 1,5% theo trọng lượng.

Trong sáng chế, “lexitin” là kiểu của glyxerophospholipit, và các ví dụ bao gồm lexitin đậu tương, lexitin đậu tương lên men, lexitin đậu tương được hydro hóa, lexitin lòng đỏ trứng, phospholipit hydro hóa, phospholipit từ sữa, lysolexitin, phosphatidyl cholin, và phosphatidyl serin. Được ưu tiên hơn là lexitin đậu tương,

lexitin đậu tương lên men, lexitin đậu tương được hydro hóa, và lexitin lòng đỏ trứng, và được ưu tiên hơn nữa là lexitin đậu tương. Các hợp chất này có thể được sử dụng một mình hoặc trong sự hỗn hợp của hai hay nhiều hợp chất. Thuật ngữ “lexitin” được sử dụng trong sáng chế nghĩa là tất cả glyxerophospholipit này trừ khi có ghi chú khác. Trong sáng chế, chất nhũ hóa không bao gồm lexitin.

Các lexitin khác nhau có giá trị trên thị trường, và các sản phẩm này ví dụ bao gồm lexitin đậu tương được tinh chế (Nisshin Oilio), lexitin lòng đỏ trứng được tinh chế (Asahi Kasei Pharma Corporation), và lexitin lòng đỏ trứng PL-100M (Kewpie Corporation), và cũng có thể sử dụng các sản phẩm này. Các lexitin đậu tương ví dụ bao gồm BASIS LP-20B (Nisshin Oil Mills, Ltd.) và Chất béo S45 và S20 (chất béo), và các lexitin zymolytic ví dụ bao gồm BASIS LP-20E (Nisshin Oil Mills, Ltd.) và Phospholipon RLPC20 (Chất béo). Các sản phẩm này có giá trị trên thị trường khác nhau có thể được sử dụng trong hợp phần.

Lượng lexitin được bổ sung theo hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế không được giới hạn cụ thể. Tuy nhiên, lượng lexitin đã bổ sung là đặc trưng từ 3 đến 40 phần theo trọng lượng, tốt hơn là từ 3 đến 30 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 3 đến 25 phần theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 3 đến 20 phần theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 3,2 đến 17 phần theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 3,5 đến 15 phần theo trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 3,7 đến 17 phần trọng lượng đối với 100 phần trọng lượng PUFA $\omega 3$. Ngoài ra, lượng lexitin được bổ sung tốt hơn là từ 3 đến 15 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 3 đến 12 phần theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 3 đến 10 phần theo trọng lượng, và tốt nhất là từ 5 đến 10 phần theo trọng lượng.

Lexitin tốt hơn được sử dụng lượng là từ 2,1 đến 36% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 2,1 đến 20% theo trọng lượng, ngay cả khi tốt hơn nữa là từ 2,1 đến 15% theo trọng lượng, và tốt nhất là từ 2,1 đến 10% trọng lượng khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng.

Lượng lexitin tốt hơn là từ 10 đến 75 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 11 đến 60 phần theo trọng lượng, ngay cả khi tốt hơn nữa là từ 20 đến 55 phần theo trọng lượng, và tốt nhất là từ 25 đến 35 phần trọng lượng khi tổng hàm lượng của chất nhũ hóa trong hợp phần tự nhũ hóa là 100 phần theo trọng lượng. Lượng lexitin

được ưu tiên hơn là từ 10 đến 150 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là 20 đến 120 phần theo trọng lượng, ngay cả khi tốt hơn nữa là từ 40 đến 90 phần theo trọng lượng, và tốt nhất là từ 50 đến 70 phần trọng lượng khi tổng hàm lượng của este của axit béo sorbitan polyoxyetylen trong hợp phần tự nhũ hóa là 100 phần theo trọng lượng.

Trong sáng chế, “rượu polyhydric” là hợp chất polyol có cấu trúc hydrocacbon béo mạch vòng hoặc mạch thẳng trong đó hai hoặc nhiều mỗi nguyên tử cacbon được thay thế với một nhóm hydroxyl. Các rượu polyhydric này ví dụ bao gồm các rượu bậc hai như etylen glycol, propylen glycol, trimetylen glycol, 1,2-butylen glycol, tetrametylen glycol, 1,3-butylen glycol, 2,3-butylen glycol, và pentametylen glycol; các rượu bậc ba như glyxerin, trimetylolpropan, và 1,2,6-hexane triol; và rượu polyhydric polymers như dietylen glycol, dipropylen glycol trietylen glycol, polyetylen glycol, polypropylen glycol, và polyglyxerin, và được ưu tiên hơn là propylen glycol hoặc glyxerin. Glyxerin cũng bao gồm glyxerin cô đặc. Thuật ngữ “rượu polyhydric” được sử dụng trong sáng chế nghĩa là tất cả các hợp chất polyol means trừ khi có ghi chú khác.

Hàm lượng của rượu polyhydric theo hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế là lượng mà viên nang không bị biến dạng khi hợp phần được thêm vào viên nang. Ví dụ, hàm lượng của rượu polyhydric trong hợp phần tốt hơn là không nhiều hơn 4% trọng lượng khi tổng hợp phần là 100% theo trọng lượng. Hàm lượng của rượu polyhydric trong hợp phần tốt hơn là đạt đến 4% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là đạt đến 3% theo trọng lượng, ngay cả khi tốt hơn nữa là đạt đến 2% theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là đạt đến 1% theo trọng lượng, và tốt nhất là 0% theo trọng lượng.

Hàm lượng của etanol theo hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế nên là lượng mà làm thay đổi chất lượng không được gây ra trong suốt sự đóng gói, phân phối, hoặc bảo quản, và không gây ra biến chất của hỗn hợp trong viên nang. Ngoài ra, hàm lượng etanol không nên vượt quá liều lượng thuốc cho phép dựa trên kinh nghiệm hàng ngày. Ví dụ, hàm lượng của etanol trong hợp phần tốt hơn là không nhiều hơn 4% trọng lượng khi tổng lượng hợp phần là 100% theo trọng lượng. Hàm lượng của etanol trong hợp phần tốt hơn là đạt đến 4% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là đạt đến 3% theo trọng lượng, ngay cả khi tốt hơn nữa là đạt đến 2% theo trọng

lượng, vẫn tốt hơn nữa là đạt đến 1% theo trọng lượng, và tốt nhất là 0% theo trọng lượng.

Khi etanol và rượu polyhydric được bổ sung vào hợp phần tự nhũ hóa, tổng hàm lượng của etanol và rượu polyhydric tốt hơn là không nhiều hơn 4% trọng lượng khi hàm lượng tổng hợp phần là 100% theo trọng lượng. Theo phương án được ưu tiên, hợp phần về cơ bản là không chứa etanol hoặc rượu polyhydric. Tổng hàm lượng của etanol và rượu polyhydric trong hợp phần tốt hơn là đạt đến 4% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là đạt đến 3% theo trọng lượng, ngay cả khi tốt hơn nữa là đạt đến 2% theo trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là đạt đến 1% theo trọng lượng, và tốt nhất là 0% theo trọng lượng.

Nồng độ etanol tốt hơn có thể được xác định thích hợp dựa trên nồng độ PUFA $\omega 3$ của hợp phần tự nhũ hóa và liều lượng hàng ngày của hợp phần tự nhũ hóa. Khi hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế được đưa vào qua đường miệng với liều lượng hàng ngày là 1800mg theo PUFA $\omega 3$, và chế phẩm chứa PUFA $\omega 3$, ví dụ, ở 75% trọng lượng được điều chế, liều lượng etanol sẽ không vượt quá 3,26mg là liều lượng tối đa hàng ngày được mô tả trong “Dictionary of Pharmaceutical Additives” khi nồng độ etanol tối đa là 0,135% theo trọng lượng.

Đối với hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế chứa PUFA $\omega 3$ này và chất nhũ hóa, phương án được ưu tiên hơn là hỗn hợp chứa 1) EPA-E và/hoặc DHA-E, 2) nước, 3) este của axit béo sorbitan polyoxyetylen làm chất nhũ hóa, và 4) lexitin. Khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng, EPA-E và/hoặc DHA-E 1) là từ 70 đến 90% theo trọng lượng, nước 2) là từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng, chất nhũ hóa bao gồm polyoxyetylen sorbitan 3) là từ 1 đến 29% trọng lượng (ngoài ra không bao gồm lexitin), và lexitin 4) là từ 3 đến 40 phần trọng lượng đối với 100 phần trọng lượng EPA-E và/hoặc DHA-E. Phương án được ưu tiên khác là hỗn hợp chứa 1) EPA-E và/hoặc DHA-E, 2) nước, 3) este của axit béo sorbitan polyoxyetylen và 4) dầu thầu dầu polyoxyl, cả chất nhũ hóa, và 5) lexitin. Khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng, EPA-E và/hoặc DHA-E 1) là từ 70 đến 90% theo trọng lượng, nước 2) là từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng, chất nhũ hóa bao gồm polyoxyetylen sorbitan 3) và dầu thầu dầu polyoxyl 4) (ngoài ra không bao gồm lexitin) là từ 1 đến 29% theo trọng lượng, và lexitin 5) là từ

3 đến 40 phần trọng lượng đối với 100 phần trọng lượng EPA-E và/hoặc DHA-E. Phương án được ưu tiên khác là hỗn hợp chứa 1) ít nhất một hợp chất được chọn từ PUFA $\omega 3$ và các muối được dụng và các este của chúng, 2) nước, 3) este của axit béo sorbitan polyoxyetylen và dầu thầu dầu polyoxyetylen, cả chất nhũ hóa, và 4) lexitin. Khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng, ít nhất một hợp chất được chọn từ PUFA $\omega 3$ và các muối được dụng và các este của chúng 1) là từ 70 đến 90% theo trọng lượng, nước 2) là từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng, chất nhũ hóa bao gồm este của axit béo sorbitan polyoxyetylen và dầu thầu dầu polyoxyetylen 3) là từ 5 đến 24% theo trọng lượng, mà dầu thầu dầu polyoxyetylen tối đa là 120 phần trọng lượng đối với 100 phần trọng lượng của este của axit béo sorbitan polyoxyetylen, và lexitin 4) là từ 3 đến 40 phần trọng lượng đối với 100 phần trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ PUFA $\omega 3$ và các muối được dụng và các este của chúng.

Hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế có thể được chứa trong viên nang. Viên nang đã chọn có thể là viên nang cứng hoặc viên nang mềm, và tốt hơn là, viên nang đã sử dụng là viên nang mềm. Viên nang mềm không được giới hạn cụ thể về hình dạng của nó, và tốt hơn là, viên nang mềm là viên nang mềm loại khuôn quay hoặc viên nang liền một mảnh.

Trong viên nang mềm của sáng chế, màng viên nang không cần thiết phải giới hạn cho hợp phần của nó, và các thành phần chính ví dụ bao gồm gelatin, carageenan, pectin, pullulan, natri arginat, tinh bột, hypromelloza, hydroxypropyl cellulosa, và các thành phần khác đã được biết đến. Được ưu tiên hơn là gelatin. Loại gelatin đã sử dụng không được giới hạn cụ thể, và các gelatin ví dụ bao gồm gelatin đã xử lý axit, gelatin đã xử lý kiềm, gelatin lưỡng tính, gelatin bị biến đổi hóa học, và các gelatin khác đã được biết đến, mà có thể được sử dụng một mình hoặc trong hỗn hợp của hai hay nhiều hợp chất. Gelatin đã sử dụng tốt hơn là gelatin đã xử lý axit hoặc gelatin đã xử lý kiềm. Nguồn gốc gelatin không cần thiết được giới hạn, và gelatin đã sử dụng có thể có nguồn gốc từ xương gia súc, da gia súc, xương, da lợn, vây cá, hoặc da cá, và tốt hơn là, có nguồn gốc từ xương gia súc, da gia súc, xương lợn, hoặc da lợn.

“Gelatin” đã sử dụng có thể là thành phần thường được sử dụng trong sản

xuất viên nang mềm, ví dụ, gelatin dùng trong thuốc (gelatin và gelatin được tinh chế) được định nghĩa trong Dược điển Nhật Bản xuất bản lần thứ 16. Gelatin cũng có thể là hỗn hợp của hai hay nhiều loại. Màng viên nang cũng có thể chứa các thành phần khác như tác nhân hóa dẻo.

“Tác nhân hóa dẻo” được bổ sung vào màng viên nang có thể là thành phần thường được sử dụng trong sản xuất viên nang mềm, với các ví dụ được ưu tiên hơn bao gồm rượu polyhydric như glycerin (ví dụ, glycerin cô đặc), etylen glycol, polyetylen glycol, propylen glycol, hoặc polypropylen glycol, và đường có gốc rượu như sorbitol, mannitol, hoặc xylitol. Các tác nhân hóa dẻo này có thể được sử dụng với hỗn hợp của hai hay nhiều thành phần. Đặc biệt được ưu tiên hơn là glycerin và sorbitol. Ngoài ra được ưu tiên là hỗn hợp glycerin và sorbitol. Trong trường hợp này, glycerin và sorbitol có thể được sử dụng với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:5 đến 5:1, và tốt hơn nữa là từ 1:3 đến 3:1.

Trong chế phẩm viên nang mềm, và đặc biệt, theo viên nang liền một mảnh của sáng chế, dung dịch màng viên nang tốt hơn là bao gồm gelatin và tác nhân hóa dẻo với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, và tốt hơn nữa là từ 10:1 đến 1:1.

Tỷ lệ trọng lượng giữa dung dịch màng viên nang và hỗn hợp trong viên nang đặc trưng là từ 10:1 đến 1:10, và tốt hơn là từ 3:1 đến 1:10.

Nếu mong muốn, màng viên nang cũng có thể chứa các chất phụ gia khác nhau thường được sử dụng trong màng viên nang. Các chất phụ gia này ví dụ bao gồm các axit amino, axit xitric, glycerin, sorbitol, trehaloza, và các tác nhân dẻo khác, chất khử trùng, chất nhuộm, oxit titan, và các thuốc nhuộm màu khác, và các axit hữu cơ.

Hợp phần cho màng viên nang có thể được điều chế bằng cách hòa tan gelatin, tác nhân hóa dẻo, và các chất phụ gia tùy ý trong nước ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao.

Tốt hơn là, chế phẩm tự nhũ hóa được đóng gói có hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế được đóng gói làm hỗn hợp của nó có độ cứng cao ngay sau khi sản xuất, và độ cứng này tốt hơn là được duy trì trong thời gian bảo quản. Việc mất độ cứng là

bất lợi xét về chất lượng vì việc mất độ cứng không chỉ dẫn đến sự biến dạng mà còn độ giòn và nứt viên nang và sự chảy ra của hỗn hợp. Sự làm mềm của viên nang có thể được tìm ra bằng cách đo độ cứng với dụng cụ thử độ cứng thông thường.

Chế phẩm tự nhũ hóa được đóng gói của sáng chế có độ cứng ngay sau khi sản xuất ít nhất 18kgf, tốt hơn là ít nhất 20kgf, và tốt hơn nữa là ít nhất 22kgf. Mong muốn rằng độ cứng của chế phẩm về cơ bản không giảm đi, hoặc không giảm 6kgf hoặc nhiều hơn khi chế phẩm được bảo quản trong khối nhôm được bịt kín khí ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 1 tuần được so sánh với độ cứng ngay sau khi sản xuất. Chế phẩm sáng chế có độ cứng sau khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 1 tuần ít nhất là 10kgf, tốt hơn ít nhất là 15kgf, và tốt hơn nữa ít nhất là 20kgf.

Khi độ cứng ngay sau khi sản xuất là 100%, độ cứng được duy trì sau khi bảo quản trong khối nhôm được bịt kín khí ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 1 tuần không ít hơn 60%, tốt hơn là không ít hơn 70%, tốt hơn nữa là không ít hơn 80%, ngay cả khi tốt hơn nữa là không ít hơn 85%, và tốt nhất là không ít hơn 90% của độ cứng ngay sau khi sản xuất.

Liều lượng và chu kỳ liều lượng của PUFA $\omega 3$ đã sử dụng theo hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế được làm đủ để thực hiện mong muốn hoạt tính, và có thể được điều chỉnh thích hợp tùy thuộc vào lộ trình dùng, tần suất dùng trên ngày, tính chất nghiêm trọng của các triệu chứng, trọng lượng cơ thể, tuổi, và các yếu tố khác.

Trong trường hợp dùng qua đường miệng, hợp phần có thể được dùng ở liều lượng đối với EPA-E là từ 0,1 đến 5 g/day, tốt hơn là từ 0,2 đến 3 g/day, tốt hơn nữa là từ 0,3 đến 3 g/day, và tốt nhất là từ 0,5 đến 3 g/day trong khoảng từ 1 đến 3 liều lượng được chia. Tuy nhiên, toàn bộ liều lượng có thể được dùng một lần hoặc trong nhiều liều lượng được chia. Tần suất dùng trên ngày tốt hơn là ngày một lần, hoặc ngày hai lần hoặc ba lần trong liều lượng được chia. Trong trường hợp ngày một lần dùng, ví dụ, viên nang mềm chứa 1 g EPA-E, từ 1 đến 10 viên nang, tốt hơn là từ 1 đến 8 viên nang, tốt hơn nữa là từ 1 đến 6 viên nang, ngay cả khi tốt hơn nữa là từ 1 đến 4 viên nang, và vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 viên nang có thể được dùng. Ngoài ra, viên nang mềm chứa 1 g EPA-E và viên nang mềm chứa 0,5 EPA-E có thể được kết hợp để cho phép dùng 0,5 g/liều lượng, 1,5 g/liều lượng, 2,5 g/liều lượng, 3,5 g/liều lượng, 4,5 g/liều lượng, or 5,5 g/liều lượng. Trong khi bữa ăn ảnh hưởng đến

sự hấp thụ của EPA-E, và việc dùng của EPA-E tốt hơn là được tiến hành trong bữa ăn hoặc sau bữa ăn, và tốt hơn nữa là ngay sau bữa ăn (trong vòng 30 phút sau bữa ăn), hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế có sự hấp thụ ưu việt dưới sự dễ dãi, và do đó, nó biểu hiện hiệu quả mong muốn ngay cả khi được dùng ở thời điểm khác hơn là trong, sau khi, hoặc ngay sau bữa ăn, ví dụ, trước khi hoặc ngay trước bữa ăn, giữa các bữa ăn, hoặc ở thời gian ngủ; khi được dùng cho những người bệnh với bị giảm khả năng hấp thụ đường ruột (ví dụ, những người cao tuổi, những người mắc bệnh đường ruột, những người bệnh sau khi phẫu thuật ruột, những người bệnh ung thư giai đoạn cuối, hoặc những người bệnh đang dùng thuốc ức chế lipaza); hoặc khi được dùng ở liều lượng giảm.

Đặc điểm của hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế tốt hơn trong đó nó đạt nồng độ trong máu tối đa theo chu kỳ thời gian tương tự hoặc ngắn hơn sau khi việc dùng qua đường miệng được so sánh với dung dịch gốc PUFA $\omega 3$. Ngoài ra, đặc điểm của hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế tốt hơn là trong đó nồng độ trong máu tối đa cao hơn nồng độ dung dịch gốc PUFA $\omega 3$. Hơn nữa, đặc điểm của hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế tốt hơn là trong đó nồng độ trong máu 2 giờ sau khi dùng, và diện tích phía dưới đường cong nồng độ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 2 giờ và/hoặc 72 giờ sau khi dùng là tương đương với hoặc cao hơn hoặc lớn hơn nồng độ của dung dịch gốc PUFA $\omega 3$. Đặc điểm của hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế tốt hơn là trong đó nó đạt nồng độ trong máu tối đa trong chu kỳ thời gian ngắn hơn PUFA $\omega 3$; nồng độ trong máu tối đa cao hơn nồng độ của PUFA $\omega 3$; và nồng độ trong máu 2 giờ sau khi dùng, và diện tích phía dưới đường cong nồng độ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 2 giờ và/hoặc 72 giờ sau khi dùng tất cả cao hơn hoặc lớn hơn nồng độ dung dịch gốc PUFA $\omega 3$.

Dược động học được mô tả ở trên có thể được xác nhận với các loại động vật như chó và khỉ nhưng tốt hơn là xác nhận bằng việc thử nghiệm ở người.

Theo nghiên cứu dược động học ở các loại chó săn thỏ giống đực, khi hợp phần tự nhũ hóa được đưa vào chó săn thỏ giống đực qua đường miệng mà đã dễ dãi trong khoảng ít nhất 18 giờ lượng tương ứng là 600mg PUFA $\omega 3$, nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ $\omega 3$ trong máu trước khi dùng hợp phần) tốt hơn là ít nhất 50 μ g/mL, tốt hơn nữa là ít nhất 60 μ g/mL, và đặc

biệt tốt hơn là ít nhất 70 μ g/mL, và diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 2 giờ sau khi dùng tốt hơn là ít nhất 50 μ g/mL.hr, tốt hơn nữa là ít nhất 60 μ g/mL.hr, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 70 μ g/mL.hr. Hỗn hợp của nồng độ PUFA ω 3 trong máu tối đa và diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 trong máu đối với thời gian tốt hơn là ít nhất 50 μ g/mL và ít nhất 50 μ g/mL.hr, tốt hơn nữa là ít nhất 60 μ g/mL và ít nhất 60 μ g/mL.hr, và đặc biệt tốt hơn là ít nhất 70 μ g/mL và ít nhất 70 μ g/mL.hr.

Theo nghiên cứu dược động học ở các loại khỉ đuôi dài giống đực, khi hợp phần tự nhũ hóa được đưa vào khỉ đuôi dài giống đực qua đường miệng mà đã dễ đói trong khoảng ít nhất 12 giờ lượng tương ứng là 45mg/kg trọng lượng cơ thể PUFA ω 3, nồng độ PUFA ω 3 trong máu tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ ω 3 trong máu trước khi dùng hợp phần) tốt hơn là ít nhất 50 μ g/mL, và tốt hơn nữa là ít nhất 70 μ g/mL, và diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 12 giờ sau khi dùng tốt hơn là ít nhất 400 μ g/mL.hr, và tốt hơn nữa là 500 μ g/mL.hr. Hỗn hợp của nồng độ PUFA ω 3 trong máu tối đa và diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 trong máu đối với thời gian tốt hơn là ít nhất 50 μ g/mL và ít nhất 400 μ g/mL.hr, và tốt hơn nữa là ít nhất 70 μ g/mL và ít nhất 500 μ g/mL.hr.

Theo nghiên cứu dược động học ở người, khi hợp phần tự nhũ hóa được đưa vào người qua đường miệng trước khi bữa ăn lượng tương ứng là 1800mg PUFA ω 3 hoặc EPA, nồng độ PUFA ω 3 trong máu tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ ω 3 trong máu trước khi dùng hợp phần) tốt hơn là ít nhất 50 μ g/mL, tốt hơn nữa là ít nhất 100 μ g/mL, ngay cả khi tốt hơn nữa là ít nhất 150 μ g/mL, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 200 μ g/mL, và tốt nhất là ít nhất 300 μ g/mL. Ngoài ra, nồng độ PUFA ω 3 trong máu tối đa tốt hơn là từ 10 đến 1000 μ g/mL, tốt hơn nữa là từ 20 đến 500 μ g/mL, ngay cả khi tốt hơn nữa là từ 40 đến 300 μ g/mL, vẫn tốt hơn nữa là từ 50 đến 150 μ g/mL, và tốt nhất là từ 50 đến 100 μ g/mL. Diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA ω 3 trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 72 giờ sau khi dùng tốt hơn là ít nhất 500 μ g/mL.hr, tốt hơn nữa là ít nhất 1000 μ g/mL.hr, ngay cả khi tốt hơn nữa là ít nhất 1500 μ g/mL.hr, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 2000 μ g/mL.hr, và tốt nhất là ít nhất 3000 μ g/mL.hr. Ngoài ra, diện tích phía dưới đường cong của nồng

độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian tốt hơn là từ 500 đến 4500 $\mu\text{g/mL.hr}$, tốt hơn nữa là từ 600 đến 3000 $\mu\text{g/mL.hr}$, ngay cả khi tốt hơn nữa là từ 700 đến 2500 $\mu\text{g/mL.hr}$, vẫn tốt hơn nữa là từ 800 đến 2000 $\mu\text{g/mL.hr}$, và tốt nhất là từ 1000 đến 1500 $\mu\text{g/mL.hr}$. Nồng độ huyết thanh tối đa theo thời gian tốt hơn là đạt đến 6 giờ, tốt hơn nữa là đạt đến 5 giờ, ngay cả khi tốt hơn nữa là đạt đến 3 giờ, vẫn tốt hơn nữa là đạt đến 1 giờ, và tốt nhất là đạt đến 0 giờ (ít hơn 1 giờ). Ngoài ra, nồng độ huyết thanh tối đa theo thời gian tốt hơn là từ 0,5 đến 10 giờ, tốt hơn nữa là từ 1 đến 8 giờ, ngay cả khi tốt hơn nữa là từ 1,5 đến 7 giờ, vẫn tốt hơn nữa là từ 2 đến 5 giờ, và tốt nhất là từ 2,5 đến 4 giờ. Thời gian bán hủy trong huyết thanh tốt hơn là ít nhất 10 giờ, tốt hơn nữa là ít nhất 20 giờ, ngay cả khi tốt hơn nữa là ít nhất 30 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 40 giờ, và tốt nhất là ít nhất 50 giờ. Ngoài ra, thời gian bán hủy trong huyết thanh tốt hơn là từ 0 đến 150 giờ, tốt hơn nữa là từ 10 đến 120 giờ, ngay cả khi tốt hơn nữa là từ 30 đến 100 giờ, vẫn tốt hơn nữa là từ 25 đến 75 giờ, và tốt nhất là từ 25 đến 50 giờ.

Theo nghiên cứu dược động học ở người, khi hợp phần tự nhũ hóa được đưa vào người qua đường miệng trước khi, ngay sau khi, hoặc sau bữa ăn lượng tương ứng là 3600mg PUFA $\omega 3$ hoặc EPA, nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ $\omega 3$ trong máu trước khi dùng hợp phần) tốt hơn là ít nhất 50 $\mu\text{g/mL}$, tốt hơn nữa là ít nhất 100 $\mu\text{g/mL}$, ngay cả khi tốt hơn nữa là ít nhất 150 $\mu\text{g/mL}$, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 200 $\mu\text{g/mL}$, và tốt nhất là ít nhất 300 $\mu\text{g/mL}$. Ngoài ra, nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu tối đa tốt hơn là từ 10 đến 1000 $\mu\text{g/mL}$, tốt hơn nữa là từ 20 đến 500 $\mu\text{g/mL}$, ngay cả khi tốt hơn nữa là từ 50 đến 400 $\mu\text{g/mL}$, vẫn tốt hơn nữa là từ 100 đến 300 $\mu\text{g/mL}$, và tốt nhất là từ 150 đến 200 $\mu\text{g/mL}$. Diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 72 giờ sau khi dùng tốt hơn là ít nhất 500 $\mu\text{g/mL.hr}$, tốt hơn nữa là ít nhất 1000 $\mu\text{g/mL.hr}$, ngay cả khi tốt hơn nữa là ít nhất 1500 $\mu\text{g/mL.hr}$, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 2000 $\mu\text{g/mL.hr}$, và tốt nhất là ít nhất 3000 $\mu\text{g/mL.hr}$. Ngoài ra, diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian tốt hơn là từ 500 đến 5000 $\mu\text{g/mL.hr}$, tốt hơn nữa là từ 1000 đến 4700 $\mu\text{g/mL.hr}$, ngay cả khi tốt hơn nữa là từ 1500 đến 4500 $\mu\text{g/mL.hr}$, vẫn tốt hơn nữa là từ 2000 đến 4000 $\mu\text{g/mL.hr}$, và tốt nhất là từ 2500 đến 3500 $\mu\text{g/mL.hr}$. Nồng độ huyết thanh tối đa

theo thời gian tốt hơn là đạt đến 6 giờ, tốt hơn nữa là đạt đến 5 giờ, ngay cả khi tốt hơn nữa là đạt đến 3 giờ, vẫn tốt hơn nữa là đạt đến 1 giờ, và tốt nhất là đạt đến 0 giờ. Ngoài ra, nồng độ huyết thanh tối đa theo thời gian tốt hơn là từ 0,5 đến 10 giờ, tốt hơn nữa là từ 1 đến 8 giờ, ngay cả khi tốt hơn nữa là từ 1,5 đến 7 giờ, vẫn tốt hơn nữa là từ 2 đến 6 giờ, và tốt nhất là từ 3 đến 5 giờ. Thời gian bán hủy trong huyết thanh tốt hơn là ít nhất 10 giờ, tốt hơn nữa là ít nhất 20 giờ, ngay cả khi tốt hơn nữa là ít nhất 30 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 40 giờ, và tốt nhất là ít nhất 50 giờ. Ngoài ra, thời gian bán hủy trong huyết thanh tốt hơn là từ 0 đến 150 giờ, tốt hơn nữa là từ 10 đến 120 giờ, ngay cả khi tốt hơn nữa là từ 30 đến 100 giờ, vẫn tốt hơn nữa là từ 25 đến 75 giờ, và tốt nhất là từ 25 đến 50 giờ.

Theo trường hợp nghiên cứu dược động học ở người, các phạm sau đây vì có thể được áp dụng trừ các phạm vi được mô tả ở trên. Đặc biệt, khi hợp phần tự nhũ hóa được đưa vào qua đường miệng trước khi, ngay sau khi, hoặc sau bữa ăn lượng tương ứng là 1800mg EPA, nồng độ huyết thanh PUFA $\omega 3$ tối đa (được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ $\omega 3$ trong máu trước khi dùng hợp phần) không được giới hạn cụ thể, và có thể nằm trong phạm vi được chọn từ, ví dụ, từ 10 đến 50, từ 50 đến 100, từ 100 đến 150, từ 150 đến 200, từ 200 đến 250, từ 250 đến 300, từ 300 đến 350, từ 350 đến 400, từ 400 đến 450, từ 450 đến 500, từ 500 đến 600, từ 600 đến 700, từ 700 đến 800, từ 800 đến 900, từ 900 đến 1000, từ 10 đến 30, từ 20 đến 40, từ 30 đến 50, từ 40 đến 60, từ 50 đến 70, từ 60 đến 80, từ 70 đến 90, từ 80 đến 100, từ 90 đến 110, từ 100 đến 120, từ 110 đến 130, từ 120 đến 140, từ 130 đến 150, từ 140 đến 160, từ 150 đến 170, từ 160 đến 180, từ 170 đến 190, từ 180 đến 200, từ 190 đến 210, 200 đến 220, 220 đến 240, 240 đến 260, 260 đến 280, 280 đến 300, từ 10 đến 20, 15 đến 25, từ 20 đến 30, 25 đến 35, từ 30 đến 40, 35 đến 45, từ 40 đến 50, 45 đến 55, từ 50 đến 55, 53 đến 58, 55 đến 60, 58 đến 63, từ 60 đến 65, từ 63 đến 68, từ 65 đến 70, từ 68 đến 73, từ 70 đến 75, từ 73 đến 78, từ 75 đến 80, từ 78 đến 83, từ 80 đến 85, từ 83 đến 88, từ 85 đến 90, từ 88 đến 93, từ 90 đến 95, từ 93 đến 98, từ 95 đến 100, từ 98 đến 103, từ 100 đến 105, từ 103 đến 108, từ 105 đến 110, từ 108 đến 113, từ 110 đến 115, từ 113 đến 118, từ 115 đến 120, từ 118 đến 123, từ 120 đến 125, từ 123 đến 128, từ 125 đến 130, từ 128 đến 133, từ 130 đến 135, từ 133 đến 138, từ 135 đến 140, từ 138 đến 143, từ 140 đến 145, từ 143 đến 148, từ 145 đến

150, từ 150 đến 160, từ 155 đến 165, từ 160 đến 170, từ 165 đến 175, từ 170 đến 180, từ 175 đến 185, từ 180 đến 190, từ 185 đến 195, từ 190 đến 200, từ 195 đến 205, từ 200 đến 210, từ 205 đến 215, từ 210 đến 220, từ 215 đến 225, từ 220 đến 230, từ 225 đến 235, từ 230 đến 240, từ 235 đến 245, và từ 240 đến 250 $\mu\text{g/mL}$, và khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng trước khi, ngay sau khi, hoặc sau bữa ăn lượng tương ứng là 3600mg EPA, nồng độ huyết thanh PUFA $\omega 3$ tối đa có thể nằm trong phạm vi được chọn từ, ví dụ, từ 10 đến 50, từ 50 đến 100, từ 100 đến 150, từ 150 đến 200, từ 200 đến 250, từ 250 đến 300, từ 300 đến 350, từ 350 đến 400, từ 400 đến 450, từ 450 đến 500, từ 500 đến 600, từ 600 đến 700, từ 700 đến 800, từ 800 đến 900, từ 900 đến 1000, từ 10 đến 30, từ 20 đến 40, từ 30 đến 50, từ 40 đến 60, từ 50 đến 70, từ 60 đến 80, từ 70 đến 90, từ 80 đến 100, từ 90 đến 110, từ 100 đến 120, từ 110 đến 130, từ 120 đến 140, từ 130 đến 150, từ 140 đến 160, từ 150 đến 170, từ 160 đến 180, từ 170 đến 190, từ 180 đến 200, từ 190 đến 210, từ 200 đến 220, từ 220 đến 240, từ 240 đến 260, từ 260 đến 280, từ 280 đến 300, từ 10 đến 20, từ 15 đến 25, từ 20 đến 30, từ 25 đến 35, từ 30 đến 40, 35 đến 45, từ 40 đến 50, từ 45 đến 55, từ 50 đến 55, từ 53 đến 58, từ 55 đến 60, từ 58 đến 63, từ 60 đến 65, từ 63 đến 68, từ 65 đến 70, từ 68 đến 73, từ 70 đến 75, từ 73 đến 78, từ 75 đến 80, từ 78 đến 83, từ 80 đến 85, từ 83 đến 88, từ 85 đến 90, từ 88 đến 93, từ 90 đến 95, từ 93 đến 98, từ 95 đến 100, từ 98 đến 103, từ 100 đến 105, từ 103 đến 108, từ 105 đến 110, từ 108 đến 113, từ 110 đến 115, từ 113 đến 118, từ 115 đến 120, từ 118 đến 123, từ 120 đến 125, từ 123 đến 128, từ 125 đến 130, từ 128 đến 133, từ 130 đến 135, từ 133 đến 138, từ 135 đến 140, từ 138 đến 143, từ 140 đến 145, từ 143 đến 148, từ 145 đến 150, từ 150 đến 160, từ 155 đến 165, từ 160 đến 170, từ 165 đến 175, từ 170 đến 180, 175 đến 185, từ 180 đến 190, từ 185 đến 195, từ 190 đến 200, từ 195 đến 205, từ 200 đến 210, từ 205 đến 215, từ 210 đến 220, từ 215 đến 225, từ 220 đến 230, từ 225 đến 235, từ 230 đến 240, từ 235 đến 245, và từ 240 đến 250 $\mu\text{g/mL}$.

Khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng trước khi, ngay sau khi, hoặc sau bữa ăn lượng tương ứng là 1800mg EPA, diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 72 giờ sau khi dùng có thể nằm trong phạm vi được chọn từ, ví dụ, từ 500 đến 1500, từ 1000 đến 2000, từ 1500 đến 2500, từ 2000 đến 3000, từ 2500 đến 3500, từ 3000 đến 4000, từ 500 đến 1000,

từ 750 đến 1250, từ 1000 đến 1500, từ 1250 đến 1750, từ 1500 đến 2000, từ 1750 đến 2250, từ 2000 đến 2500, từ 2250 đến 2750, từ 2500 đến 3000, từ 2750 đến 3250, từ 3000 đến 3500, từ 3250 đến 3750, từ 3500 đến 4000, từ 3750 đến 4250, từ 4000 đến 4500, từ 4250 đến 4750, từ 4500 đến 5000, từ 500 đến 700, từ 600 đến 800, từ 700 đến 900, từ 800 đến 1000, từ 900 đến 1100, từ 1000 đến 1200, từ 1100 đến 1300, từ 1200 đến 1400, từ 1300 đến 1500, từ 1400 đến 1600, từ 1500 đến 1700, từ 1600 đến 1800, từ 1700 đến 1900, từ 1800 đến 2000, từ 1900 đến 2100, từ 2000 đến 2200, từ 2100 đến 2300, từ 2200 đến 2400, từ 2300 đến 2500, từ 2400 đến 2600, từ 2500 đến 2700, từ 2600 đến 2800, từ 2700 đến 2900, từ 2800 đến 3000, từ 2900 đến 3100, từ 3000 đến 3200, từ 3100 đến 3300, từ 3200 đến 3400, từ 3300 đến 3500, từ 3400 đến 3600, từ 3500 đến 3700, từ 3600 đến 3800, từ 3700 đến 3900, từ 3800 đến 4000, từ 3900 đến 4100, từ 4000 đến 4200, từ 4100 đến 4300, từ 4200 đến 4400, từ 4300 đến 4500, từ 500 đến 600, từ 550 đến 650, từ 600 đến 700, từ 650 đến 750, từ 700 đến 800, từ 750 đến 850, từ 800 đến 900, từ 850 đến 950, từ 900 đến 1000, từ 950 đến 1050, từ 1000 đến 1100, từ 1050 đến 1150, từ 1100 đến 1200, từ 1150 đến 1250, từ 1200 đến 1300, từ 1250 đến 1350, từ 1300 đến 1400, từ 1350 đến 1450, từ 1400 đến 1500, từ 1450 đến 1550, từ 1500 đến 1600, từ 1550 đến 1650, từ 1600 đến 1700, từ 1650 đến 1750, từ 1700 đến 1800, từ 1750 đến 1850, từ 1800 đến 1900, từ 1850 đến 1950, từ 1900 đến 2000, từ 1950 đến 2050, từ 2000 đến 2100, từ 2050 đến 2150, từ 2100 đến 2200, từ 2150 đến 2250, từ 2200 đến 2300, từ 2250 đến 2350, từ 2300 đến 2400, từ 2350 đến 2450, từ 2400 đến 2500, từ 2450 đến 2550, từ 2500 đến 2600, từ 2550 đến 2650, từ 2600 đến 2700, từ 2650 đến 2750, từ 2700 đến 2800, từ 2750 đến 2850, từ 2800 đến 2900, từ 2850 đến 2950, từ 2900 đến 3000, từ 2950 đến 3050, từ 3000 đến 3100, từ 3150 đến 3250, từ 3200 đến 3300, từ 3250 đến 3350, từ 3300 đến 3400, từ 3350 đến 3450, từ 3400 đến 3500, từ 3500 đến 3600, từ 3600 đến 3700, từ 3700 đến 3800, từ 3800 đến 3900, từ 3900 đến 4000, từ 4000 đến 4100, từ 4100 đến 4200, từ 4200 đến 4300, từ 4300 đến 4400, và từ 4400 đến 4500 $\mu\text{g/mL.hr}$, và khi hợp phân tự nhũ hóa được dùng trước khi, ngay sau khi, hoặc sau bữa ăn lượng tương ứng là 3600mg EPA, diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian có thể nằm trong phạm vi được chọn từ, ví dụ, từ 500 đến 1500, từ 1000 đến 2000, từ 1500 đến 2500, từ 2000 đến 3000, từ 2500 đến 3500, từ 3000 đến 4000, từ 500 đến 1000, từ 750 đến 1250, từ 1000 đến 1500, từ

1250 đến 1750, từ 1500 đến 2000, từ 1750 đến 2250, từ 2000 đến 2500, từ 2250 đến 2750, từ 2500 đến 3000, từ 2750 đến 3250, từ 3000 đến 3500, từ 3250 đến 3750, từ 3500 đến 4000, từ 3750 đến 4250, từ 4000 đến 4500, từ 4250 đến 4750, từ 4500 đến 5000, từ 500 đến 700, từ 600 đến 800, từ 700 đến 900, từ 800 đến 1000, từ 900 đến 1100, từ 1000 đến 1200, từ 1100 đến 1300, từ 1200 đến 1400, từ 1300 đến 1500, từ 1400 đến 1600, từ 1500 đến 1700, từ 1600 đến 1800, từ 1700 đến 1900, từ 1800 đến 2000, từ 1900 đến 2100, từ 2000 đến 2200, từ 2100 đến 2300, từ 2200 đến 2400, từ 2300 đến 2500, từ 2400 đến 2600, từ 2500 đến 2700, từ 2600 đến 2800, từ 2700 đến 2900, từ 2800 đến 3000, từ 2900 đến 3100, từ 3000 đến 3200, từ 3100 đến 3300, từ 3200 đến 3400, từ 3300 đến 3500, từ 3400 đến 3600, từ 3500 đến 3700, từ 3600 đến 3800, từ 3700 đến 3900, từ 3800 đến 4000, từ 3900 đến 4100, từ 4000 đến 4200, từ 4100 đến 4300, từ 4200 đến 4400, từ 4300 đến 4500, từ 500 đến 600, từ 550 đến 650, từ 600 đến 700, từ 650 đến 750, từ 700 đến 800, từ 750 đến 850, từ 800 đến 900, từ 850 đến 950, từ 900 đến 1000, từ 950 đến 1050, từ 1000 đến 1100, từ 1050 đến 1150, từ 1100 đến 1200, từ 1150 đến 1250, từ 1200 đến 1300, từ 1250 đến 1350, từ 1300 đến 1400, từ 1350 đến 1450, từ 1400 đến 1500, từ 1450 đến 1550, từ 1500 đến 1600, từ 1550 đến 1650, từ 1600 đến 1700, từ 1650 đến 1750, từ 1700 đến 1800, từ 1750 đến 1850, từ 1800 đến 1900, từ 1850 đến 1950, từ 1900 đến 2000, từ 1950 đến 2050, từ 2000 đến 2100, từ 2050 đến 2150, từ 2100 đến 2200, từ 2150 đến 2250, từ 2200 đến 2300, từ 2250 đến 2350, từ 2300 đến 2400, từ 2350 đến 2450, từ 2400 đến 2500, từ 2450 đến 2550, từ 2500 đến 2600, từ 2550 đến 2650, từ 2600 đến 2700, từ 2650 đến 2750, từ 2700 đến 2800, từ 2750 đến 2850, từ 2800 đến 2900, từ 2850 đến 2950, từ 2900 đến 3000, từ 2950 đến 3050, từ 3000 đến 3100, từ 3150 đến 3250, từ 3200 đến 3300, từ 3250 đến 3350, từ 3300 đến 3400, từ 3350 đến 3450, từ 3400 đến 3500, từ 3500 đến 3600, từ 3600 đến 3700, từ 3700 đến 3800, từ 3800 đến 3900, từ 3900 đến 4000, từ 4000 đến 4100, từ 4100 đến 4200, từ 4200 đến 4300, từ 4300 đến 4400, và từ 4400 đến 4500 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$.

Khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng trước khi, ngay sau khi, hoặc sau bữa ăn lượng tương ứng là từ 1800mg đến 3600mg EPA, nồng độ huyết thanh tối đa theo thời gian có thể nằm trong phạm vi được chọn từ, ví dụ, từ 0 đến 2, từ 1 đến 3, từ 2 đến 4, từ 3 đến 5, từ 4 đến 6, từ 5 đến 7, từ 6 đến 8, từ 7 đến 9, từ 8 đến 10, từ 0 đến

1, từ 0,5 đến 1,5, từ 1 đến 2, từ 1,5 đến 2,5, từ 2 đến 3, từ 2,5 đến 3,5, từ 3 đến 4, từ 3,5 đến 4,5, từ 4 đến 5, từ 4,5 đến 5,5, từ 5 đến 6, từ 5,5 đến 6,5, từ 6 đến 7, từ 6,5 đến 7,5, từ 7 đến 8, từ 7,5 đến 8,5, từ 8 đến 9, từ 8,5 đến 9,5, từ 9 đến 10, từ 0 đến 0,5, từ 0,3 đến 0,8, từ 0,5 đến 1, từ 0,8 đến 1,3, từ 1 đến 1,5, từ 1,3 đến 1,8, từ 1,5 đến 2, từ 1,8 đến 2,3, từ 2 đến 2,5, từ 2,3 đến 2,8, từ 2,5 đến 3, từ 2,8 đến 3,3, từ 3 đến 3,5, từ 3,3 đến 3,8, từ 3,5 đến 4, từ 3,8 đến 4,3, từ 4 đến 4,5, từ 4,3 đến 4,8, từ 4,5 đến 5, từ 4,8 đến 5,3, từ 5 đến 5,5, từ 5,3 đến 5,8, từ 5,5 đến 6, từ 5,8 đến 6,3, từ 6 đến 6,5, từ 6,3 đến 6,8, từ 6,5 đến 7, từ 6,8 đến 7,3, từ 7 đến 7,5, từ 7,3 đến 7,8, từ 7,5 đến 8, từ 7,8 đến 8,3, từ 8 đến 8,5, từ 8,3 đến 8,8, từ 8,5 đến 9, từ 8,8 đến 9,3, từ 9 đến 9,5, từ 9,3 đến 9,8, và từ 9,5 đến 10 giờ.

Khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng trước khi, ngay sau khi, hoặc sau bữa ăn lượng tương ứng là từ 1800mg đến 3600mg EPA, thời gian bán hủy trong huyết thanh có thể nằm trong phạm vi được chọn từ, ví dụ, từ 0 đến 50, từ 25 đến 75, từ 50 đến 100, từ 75 đến 125, từ 100 đến 150, từ 125 đến 175, từ 150 đến 200, từ 0 đến 20, từ 10 đến 30, từ 20 đến 40, từ 30 đến 50, từ 40 đến 60, từ 50 đến 70, từ 60 đến 80, từ 70 đến 90, từ 80 đến 100, từ 90 đến 110, từ 100 đến 120, từ 110 đến 130, từ 120 đến 140, từ 130 đến 150, từ 0 đến 10, từ 5 đến 15, từ 10 đến 20, từ 15 đến 25, từ 20 đến 30, từ 25 đến 35, từ 30 đến 40, từ 35 đến 45, từ 40 đến 50, từ 45 đến 55, từ 50 đến 60, từ 55 đến 65, từ 60 đến 70, từ 65 đến 75, từ 70 đến 80, từ 75 đến 85, từ 80 đến 90, từ 85 đến 95, từ 90 đến 100, từ 95 đến 105, từ 100 đến 110, từ 105 đến 115, và từ 110 đến 120 giờ.

Sáng chế có thể được nêu cụ thể bởi sự liên hợp của hai hay nhiều nồng độ được chọn từ nồng độ huyết thanh PUFA $\omega 3$ tối đa, diện tích phía dưới đường cong của nồng độ PUFA $\omega 3$ trong máu đối với thời gian từ lúc dùng đến 72 giờ sau khi dùng, nồng độ huyết thanh tối đa theo thời gian, và thời gian bán hủy trong huyết thanh như được nêu trên.

Hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế cũng có thể chứa các chất phụ gia như chất trợ nhũ hóa, chất ổn định, chất khử trùng, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa. Các chất trợ nhũ hóa ví dụ bao gồm các axit béo chứa từ 12 đến 22 nguyên tử cacbon như axit stearic, axit oleic, axit linoleic, axit palmitic, axit linolenic, và axit myristic và các muối của chúng. Các chất ổn định ví dụ bao gồm axit phosphatidic

axit, axit ascorbic, glyxerin, và các xetanol. Các chất khử trùng ví dụ bao gồm etyl paraoxybenzoat và propyl paraoxybenzoat. Các chất hoạt động bề mặt bao gồm các este sucroza axit béo, các este sorbitan axit béo, các este glyxerin axit béo, các este của axit béo sorbitan polyoxyetylen, các ete polyoxyetylen alkyl, các este polyoxyetylen axit béo, các ete polyoxyetylen alkyl phenyl, và các ete polyoxyetylen polyoxypropylen alkyl. Các chất chống oxi hóa ví dụ bao gồm các chất chống oxi hóa hòa tan dầu như toluen hydroxy butyl hóa, anisol hydroxy butyl hóa, propyl galat, propyl galat, quinon được dụng, astaxanthin, và α -tocopherol.

Ngoài ra, chất mang thích hợp hoặc chất trung gian, chất tạo màu, hương vị, và tùy ý, dầu thực vật và chất phụ gia như dung môi hữu cơ không độc hoặc chất hòa tan không độc, chất nhũ hóa, chất ngưng tụ (ví dụ, dung dịch Tween 80 và gum arabic), chất đẳng trương, chất điều chỉnh độ pH, chất ổn định, chất hiệu chỉnh, chất làm hương liệu, chất bảo quản, chất chống oxi hóa, hoặc chất trợ xúc tác hấp thụ thông thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được kết hợp thích hợp với hợp phần của sáng chế để điều chế chế phẩm phù hợp.

Cụ thể hơn là, vì PUFA $\omega 3$ không được bão hòa cao, nên lượng hữu hiệu của chất chống oxi hóa hòa tan dầu, ví dụ, ít nhất là một thành phần được chọn từ butyl hóa hydroxytoluen, butyl hóa hydroxyanisol, propyl galat, propyl galat, quinon được dụng, astaxanthin, và α -tocopherol tốt hơn là được hợp thành trong hợp phần.

Vì hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế cũng được sử dụng cho cho ứng dụng chế phẩm, tốt hơn là có vẻ bề ngoài tốt, khả năng tự nhũ tương, độ phân tán của hợp phần, độ bền của nhũ tương, và độ bền bảo quản. Về bề ngoài của hợp phần tự nhũ hóa là hợp phần sao cho không bị tách nhau, vẩn đục, đóng rắn, hoặc kết tủa, nhưng trong suốt. Hợp phần có vẻ bề ngoài kém có thể không phù hợp về được, và hợp phần này có thể không đủ với đặc tính được yêu cầu như khả năng tự nhũ tương.

Đối với nhiệt độ bảo quản, hợp phần tự nhũ hóa và chế phẩm được điều chế bằng cách đóng gói hợp phần này tốt hơn là trong suốt ở cả nhiệt độ thấp và nhiệt độ cao xét về việc sử dụng của nó trong khu vực lạnh hoặc môi trường nóng

Trong trường hợp hợp phần tự nhũ hóa có khả năng tự nhũ hóa tốt, độ phân tán của hợp phần tốt, và độ bền của nhũ tương cao, hợp phần nhanh chóng phân tán

khi tiếp xúc với nước để tạo thành vi nhũ tương có nhũ tương đường kính giọt thích hợp. Khả năng hấp thụ của dầu như EPA-E được đề cập đến kích thước của đường kính giọt nhũ tương, và mức độ của khả năng hấp thụ khi dùng với động vật có thể được ước lượng bằng cách đo đường kính giọt nhũ tương.

Trong sáng chế, “đường kính giọt trung bình” là trị số của đường kính trung bình theo thể tích trong các giọt của hợp phần đã nhũ hóa được đo bằng cách sử dụng thiết bị phân tích kích thước hạt (ví dụ, Nanotorac được sản xuất bởi Nikkiso Co., Ltd.) với nước được sử dụng cho môi trường phân tán theo phương pháp đo tiêu chuẩn (ví dụ, thiết lập thời điểm không trong thời gian 30 giây, thời gian đo là 30 giây, trung bình của 3 lần đo này). Đường kính giọt trung bình khi hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế được phân tán trong nước hoặc tương tự không được giới hạn cụ thể miễn là nó đạt đến 2 μm , và sản phẩm có độ phân tán nhũ tương tốt, độ bền của nhũ tương tốt, hoặc khả năng hấp thụ tốt, và đường kính giọt trung bình đặc trưng đạt đến 1,5 μm , tốt hơn nữa là đạt đến 1,0 μm , vẫn tốt hơn nữa là đạt đến 0,5 μm , và tốt nhất là đạt đến 0,3 μm .

Hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế có thể được sử dụng bằng sự liên hợp với thành phần hữu hiệu thứ hai. Thành phần hữu hiệu thứ hai có thể là thành phần được chọn thích hợp tùy thuộc vào kiểu mong muốn và tính nghiêm trọng của bệnh miễn là không tác động bất lợi đến các ưu điểm của các PUFA $\omega 3$. Các thành phần hữu hiệu thứ hai này ví dụ bao gồm thuốc điều trị cho chứng tăng triglycerit trong máu, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc trị tiểu đường, thuốc chống oxy hóa, các thuốc cải thiện lưu lượng trong máu, các dẫn xuất axit mật, các thuốc trị liệu cho NAFLD và NASH, và các chất ức chế sự tiến triển và các thuốc trị liệu cho chứng mất trí nhớ.

Theo các thành phần hữu hiệu thứ hai được ưu tiên, các thuốc trị liệu ví dụ cho chứng tăng triglycerit trong máu bao gồm polyenephosphatidylcholin, dầu đậu tương không hóa xà phòng (soysterol), gamma-oryzanol, riboflavin butyrat, dextran sulfat natri lưu huỳnh 18, pantethin, và elastaza, cũng như các thuốc nhóm hạ mỡ máu như pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, và cerivastatin, các thuốc nhóm fibrat như simfibrat, clofibrat, clinofibrat, bezafibrat, và fenofibrat, các thuốc nhóm ức chế lipaza như orlistat, và cetilistat, các thuốc nhóm resin như colestyramin, và colestimit, và ezetimib.

Thuốc chống tăng huyết áp ví dụ bao gồm các thuốc kháng thụ thể angiotensin II như irbesartan, olmesartan medoxomil, candesartan cilexetil, telmisartan, valsartan, và losartan kali, các chất ức chế men chuyển angiotensin như alacepril, imidapril hydroclorua, enalapril maleat, captopril, quinapril hydroclorua, cilazapril hydrat, temocapril hydroclorua, delapril hydroclorua, trandolapril, benazepril hydroclorua, perindopril, và lisinopril hydrat, các thuốc đối kháng canxi như azenidipin, amlodipin besylat, aranidipin, efonidipin hydroclorua, cilnidipin, nicardipin hydroclorua, nifedipin, nimodipin, nitrendipin, nilvadipin, barnidipin hydroclorua, felodipin, benidipin, và manidipin, thuốc chẹn alpha như tolazolin, và phentolamin, thuốc chẹn beta như atenolol, metoprolol, acebutolol, propranolol, pindolol, carvedilol, và labetalol hydroclorua, các thuốc tác dụng chủ vận trên thụ thể alpha như clonidin, và metyldopa, và các thuốc lợi tiểu như eplerenon, hydrochlorothiazid, và furosemid.

Thuốc trị tiểu đường ví dụ bao gồm các thuốc ức chế alpha-glucosidaza như acarbose, voglibose, và miglitol, các thuốc hạ đường huyết sulfonylurea như gliclazid, glibenclamide, glimepirid, và tolbutamide, các thuốc tăng tiết insulin có tác dụng ngắn như nateglinid, và mitiglinid, các thuốc hạ đường huyết nhóm biguanid như metformin hydroclorua, và buformin hydroclorua, các thuốc ức chế nhóm dipeptidyl phosphatase 4 như sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, linagliptin, teneligliptin, anagliptin, và saxagliptin, các thuốc nhóm thiazolidin như pioglitazon hydroclorua, và rosiglitazon maleat, các thuốc dẫn xuất glucagon-like peptide 1 như exenatid, và liraglutid, và các chất ức chế vận chuyển đồng natri-glucose như ipragliflozin, dapagliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin, canagliflozin, và empagliflozin.

Các chất chống oxy hóa ví dụ bao gồm các vitamin như axit ascorbic (vitamin C), tocopherol (vitamin E), và tocopherol nicotinat, n-acetylcystein, và probucol.

Các thuốc cải thiện lưu lượng trong máu ví dụ bao gồm cilostazol, ticlopidin hydroclorua, alprostadil, limaprost, beraprost natri, sarpogrelat hydroclorua, argatroban, naftidrofuryl, isoxsuprin hydroclorua, batroxobin, dihydroergotoxin mesilat, tolazolin hydroclorua, hepronicat, và chiết xuất Simotsuto.

Dẫn xuất axit mật ví dụ bao gồm axit ursodeoxycholic, axit

chenodeoxycholic, bột mật, axit deoxycholic, axit cholic, chiết xuất mật, mật gấu, bezoar phương Đông, và axit dehydrocholic. Ngoài ra, các ví dụ được ưu tiên của dẫn xuất axit mật bao gồm biotin (vitamin B7), cyanocobalamin (vitamin B12), axit pantothenic axit (vitamin B5), axit folic (vitamin B9), thiamin (vitamin B1), vitamin A, vitamin D, vitamin K, tyrosin, pyridoxin (vitamin B6), các axit amin mạch nhánh như leuxin, isoleuxin, và valin, canxi, sắt, kẽm, đồng, và magie, cũng như các thành phần của thức ăn để sử dụng theo quy định về sức khỏe và thực phẩm với các yêu cầu về chức năng dinh dưỡng như protein đậu tương, chitosan, alginate natri khối lượng phân tử thấp, chất xơ thực phẩm có nguồn gốc từ các vỏ hạt mã đề, đậu nành peptit với liên kết phospholipit, este sterol thực vật, este stanol thực vật, diacylglycerol, sản phẩm phân giải protein, và catechin của trà.

Các tác nhân trị liệu ví dụ cho NAFLD và NASH bao gồm các thuốc hạ mỡ máu như pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, và cerivastatin, các thuốc kháng thụ thể angiotensin II như irbesartan, olmesartan medoxomil, candesartan cilexetil, telmisartan, valsartan, và losartan kali, các thuốc hạ đường huyết thuộc nhóm biguanid như metformin hydroclorua, và buformin hydroclorua, và các thuốc nhóm thiazolidin như pioglitazone hydroclorua, và rosiglitazone maleat như được nêu trên, cũng như các phối tử thụ thể farnesoid X (sau đây được gọi tắt là FXR) như aspirin, axit ursodeoxycholic, axit chenodeoxycholic, và axit obeticholic.

Các chất ức chế sự tiến triển và các thuốc trị liệu cho chứng mất trí nhớ ví dụ bao gồm các chất ức chế men cholinesterase như donepezil hydroclorua, và galantamin hydrobromua, chất ức chế thụ thể NMDA như memantine hydroclorua, các thuốc kháng tiểu cầu như aspirin, clopidogrel sulfat, cilostazol, và ticlopidin hydroclorua, và các chất ức chế nhân tố Xa như rivaroxaban, và apixaban. Ngoài ra, các thuốc trị liệu cho chứng tăng triglycerit trong máu, các chứng tăng huyết áp, thuốc trị tiểu đường, các thuốc chống oxy hóa, các thuốc cải thiện lưu lượng trong máu, và tương tự như được nêu trên cũng có thể được sử dụng làm các thuốc ức chế sự tiến triển và các thuốc trị liệu cho chứng mất trí nhớ.

Để thực hiện các hoạt tính được lý của PUFA ω 3, hợp phân tự nhũ hóa của sáng chế tốt hơn là có ít nhất một merit được chọn từ vẻ bề ngoài tốt, khả năng tự

nhũ hóatốt, độ phân tán của hợp phân cao, độ bền của nhũ tương cao, độ bền bảo quản cao (bao gồm độ bền ở nhiệt độ thấp và cao), khả năng hấp thụ cao, đặc biệt là khả năng hấp thụ cao và tốc độ hấp thụ cao trong các điều kiện đói, và thuận tiện cho việc dùng chế phẩm hoặc việc tuân thủ.

Hợp phân tự nhũ hóa của sáng chế được thích nghi tốt cho việc sử dụng làm thuốc trị liệu để điều trị các bệnh khác nhau của động vật, đặc biệt các loại động vật có vú, có nghĩa là, is usable as, ví dụ, tác nhân trị liệu cho chứng rối loạn mỡ máu (chứng bệnh tăng cholesterol trong máu, chứng cholesterol LDL cao, chứng cholesterol không có HDL cao, chứng cholesterol VLDL cao, chứng cholesterol HDL thấp, chứng tăng triglycerit trong máu, chứng tăng apobetalipoprotein, chứng apo A-I hypolipoprotein, và tương tự), thuốc trị liệu cho chứng tăng triglycerit trong máu ngay sau ăn, chống xơ vữa động mạch, thuốc ức chế kết tụ tiểu cầu, tác nhân trị liệu cho suy tuần hoàn ngoại vi, tác nhân để ngăn ngừa sự xuất hiện của biến cố tim mạch, tác nhân trị liệu cho các bệnh viêm (NAFLD, NASH, và tương tự), ức chế sự tiến triển và thuốc trị liệu cho chứng mất trí nhớ (chứng mất trí nhớ kiểu Alzheimer, bệnh lú lẫn não mạch, chứng mất trí nhớ hỗn hợp, và tương tự), thuốc chống ung thư, và thuốc trị liệu cho các bệnh trung tâm (trầm cảm lâm sàng, trạng thái trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, ám ảnh sợ xã hội, rối loạn hoảng sợ, và tương tự). Trong việc điều trị các bệnh được nêu trên, tần suất của việc dùng trên ngày không được giới hạn cụ thể và tốt hơn là một lần mỗi ngày, hoặc hai hoặc ba lần mỗi ngày theo liều lượng được chia, tốt hơn nữa là một lần hoặc hai lần mỗi ngày, và ngay cả khi tốt hơn nữa là một lần mỗi ngày.

Hợp phân tự nhũ hóa của sáng chế đặc biệt hữu hiệu trong sự cải thiện hoặc điều trị hoặc ngăn cản thứ yếu chứng rối loạn mỡ máu và chứng tăng triglycerit trong máu ngay sau ăn và trong việc ngăn cản sự tiến triển đối với hội chứng chuyển hóa, tai biến mạch máu não, và chỗ loét và hoại tử ở các chi và phần thân. Các loài động vật có vú ví dụ bao gồm người, các loài động vật nuôi như gia súc, ngựa, và lợn, và động vật nuôi trong gia đình như chó, mèo, thỏ, chuột cống, và chuột nhắt, và được ưu tiên hơn là người. Cụ thể hơn là, hợp phân tự nhũ hóa của sáng chế được kỳ vọng vào sự thể hiện tác dụng cải thiện hoặc trị liệu cho chứng rối loạn mỡ máu và chứng tăng triglycerit trong máu ngay sau ăn ở những người bệnh với sự đau đớn do

chứng rối loạn mỡ máu từ sự tăng lipid trong máu, kháng insulin biểu hiện hoặc sự đau đớn từ sự tăng huyết áp, như những người bệnh có hội chứng chuyển hóa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tiếp theo, sáng chế được mô tả chi tiết hơn bằng cách dựa vào các Ví dụ sau đây và các Ví dụ so sánh mà không giới hạn phạm vi của sáng chế bằng phương thức bất kỳ.

Ví dụ 1

Cân 0,09 g nước, 0,53 g polyoxyetylen (20) sorbitan oleat, 0,39 g lexitin đậu tương, và 4,0 g EPA-E, được đóng kín, và được trộn với nhiệt độ đến khoảng 70°C để do đó điều chế hợp phần tự nhũ hóa. Hợp phần tự nhũ hóa được bật kín trước khi làm sạch với nitơ, và bảo quản ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi tiến hành đánh giá. Dạng bào chế của hợp phần tự nhũ hóa được thể hiện trong Bảng 1.

Các ví dụ từ 2 đến 11 và Các ví dụ so sánh 1 và 2

Các hợp phần tự nhũ hóa của Các ví dụ từ 2 đến 11 và các hợp phần của Các ví dụ so sánh 1 và 2 được điều chế và bảo quản bằng cách lặp lại phương pháp của Ví dụ 1 sao cho các tỷ lệ của hợp phần như được thể hiện trong Bảng 1. Dạng bào chế của các hợp phần tự nhũ hóa và các hợp phần được thể hiện trong Bảng 1.

Các ví dụ so sánh 3 và 4

Các hợp phần của Các ví dụ so sánh 3 và 4 được điều chế và bảo quản bằng cách lặp lại phương pháp của Ví dụ 1 sao cho các tỷ lệ của hợp phần như được thể hiện trong Bảng 1. Dạng bào chế của hợp phần được thể hiện trong Bảng 1.

Đóng gói các hợp phần tự nhũ hóa và các hợp phần của Các ví dụ so sánh được tạo ra bằng phương pháp như được nêu trên ở viên nang mềm chứa gelatin làm thành phần chính của nó.

Ví dụ thử nghiệm 1 <Sự đánh giá về vẻ bề ngoài >

Sau khi tạo ra các hợp phần tự nhũ hóa và các hợp phần của Các ví dụ so sánh bằng phương pháp sản xuất như được nêu trên, các hợp phần được cho phép để lắng, và sau khi khoảng 1 giờ, vẻ bề ngoài của chúng được đánh giá. Khi hợp phần đồng nhất do khả năng tương thích tốt, hợp phần được đánh giá “trong suốt.” Hợp phần

được đánh giá “tách nhau” khi sự phân tách được quan sát, và “đục” khi độ mờ đục được quan sát.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ thử nghiệm 2 <Sự đánh giá về khả năng tự nhũ tương>

Các hợp phần tự nhũ hóa và các hợp phần của Các ví dụ so sánh được tạo ra bằng phương pháp sản xuất như được nêu trên được đánh giá về khả năng tự nhũ hóa bằng cách bổ sung 10 μ L mỗi giọt hợp phần vào 5mL nước tinh khiết hoặc dung dịch đầu tiên trong thử nghiệm hòa tan của Dược điển của Nhật Bản ở nhiệt độ 37°C ống nghiệm. Hợp phần mà được nhũ hóa tự phát chỉ bằng cách bổ sung theo kiểu nhỏ giọt được đánh giá là “tốt”, và trường hợp mà không thành nhũ tương chỉ bằng cách bổ sung theo kiểu nhỏ giọt được đánh giá là “kém.” Hợp phần được khuấy nhẹ sau đó dưới điều kiện thích hợp, và đặc tính được đánh giá. Đối với độ phân tán của hợp phần, hợp phần được đánh giá là “tốt” khi được phân tán và là “kém” khi hợp phần để một phần không bị phân tán thành khối. Đối với độ bền của nhũ tương, hợp phần được đánh giá là “tốt” khi quan sát là chưa tách dầu, và là “kém” khi quan sát là tách dầu. Cần lưu ý rằng các hợp phần mà không được đánh giá là “trong suốt” là không được đánh giá do các hợp phần này có thành phần không đồng nhất được hiểu là không thích hợp để đánh giá.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ thử nghiệm 3 <Sự đánh giá về đường kính giọt nhũ tương>

Đường kính giọt trung bình (đường kính trung bình theo thể tích) của vật liệu được nhũ hóa được đánh giá bằng cách sử dụng khoảng 1,5mL hợp phần được nhũ hóa thu được ở Ví dụ thử nghiệm 2 sử dụng thiết bị phân tích kích thước hạt (Nanotorac, được sản xuất bởi Nikkiso Co., Ltd.) với nước được sử dụng cho môi trường phân tán.

Ví dụ thử nghiệm 4 <Sự đánh giá về vẻ bề ngoài sau khi bảo quản các điều kiện khắc nghiệt>

Các hợp phần mà được đánh giá “trong suốt” hoặc “đục” in Ví dụ thử nghiệm 1 được cho phép để và bảo quản qua đêm (trong khoảng 12 giờ) ở nhiệt độ 5°C hoặc

40°C trước khi vẽ bề ngoài của các hợp phần được đánh giá. Khi hợp phần đồng nhất do khả năng tương thích tốt, hợp phần được đánh giá “trong suốt”. Hợp phần được đánh giá “tách nhau” khi sự phân tách được quan sát, và “đục” khi độ mờ đục được quan sát.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ thử nghiệm 5 <Dược động học ở loài chó săn thỏ>

Hợp phần hoặc viên nang được điều chế được đưa vào 6 con chó săn thỏ giống đực qua đường miệng (ở độ tuổi từ 2 đến 6 năm với trọng lượng cơ thể nằm trong khoảng từ 8 đến 13 kg, 3 con chó săn thỏ Marshall và 3 con chó săn thỏ Nosan) trong các điều kiện để đối, và nồng độ EPA trong máu được đánh giá. Các loài động vật thử nghiệm được để đói trong khoảng 18 giờ hoặc lâu hơn trước khi dùng, và mỗi động vật được dùng với hợp phần lượng tương ứng là 600mg EPA-E. Máu được chọn trước khi dùng, và trong khoảng 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, và 24 giờ sau khi dùng, và huyết thanh được tách ra để đo nồng độ EPA huyết tương bằng LC/MS/MS (phương pháp tách mẫu bằng phương pháp sắc ký lỏng và tách các thành phần còn lại phép đo phổ khối). Nhóm đối chứng được dùng với dung dịch gốc EPA-E được đóng gói ở dạng viên nang.

Bảng 1 thể hiện nồng độ trong máu tối đa (Cmax) được tính từ các kết quả thử nghiệm, diện tích phía dưới đường cong nồng độ trong máu đối với thời gian từ 0 đến 2 giờ (AUC₀₋₂), và diện tích phía dưới đường cong nồng độ trong máu đối với thời gian từ 0 đến 24 giờ (AUC₀₋₂₄). Theo sự tính toán của mỗi tham số, trị số được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ EPA trong máu trước khi dùng hợp phần.

Ví dụ thử nghiệm 6 <Dược động học ở khỉ cái đuôi dài>

Hợp phần của Ví dụ 14 được đưa vào 6 con khỉ cái đuôi dài qua đường miệng (ở độ tuổi từ 2 đến 5 tuổi với trọng lượng cơ thể nằm trong khoảng từ 2,70 đến 4,65 kg, từ Hamri Co., Ltd.) trong các điều kiện để đối, và nồng độ EPA trong máu được đánh giá. Các loài động vật thử nghiệm được để đói trong khoảng 12 giờ hoặc lâu hơn trước khi dùng, và mỗi động vật được dùng với hợp phần tự nhũ hóa lượng tương ứng là 45mg/kg EPA-E. Nhóm đối chứng được dùng với dung dịch gốc EPA-E được đóng gói ở dạng viên nang. Máu được chọn trước khi dùng, và trong khoảng

1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, và 72 giờ sau khi dùng, và huyết thanh được phân tách để đo nồng độ EPA huyết tương bằng LC/MS/MS. Các kết quả thử nghiệm được dùng để tính nồng độ trong máu tối đa (C_{max}), diện tích phía dưới đường cong nồng độ trong máu đối với thời gian từ 0 đến 12 giờ (AUC_{0-12}), và diện tích phía dưới đường cong nồng độ trong máu đối với thời gian từ 0 đến 72 giờ (AUC_{0-72}). Theo sự tính toán của mỗi tham số, trị số được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi nồng độ EPA trong máu trước khi dùng hợp phần.

Theo các loài động vật được dùng với hợp phần của Ví dụ 14, sự tăng theo các tham số nồng độ trong máu như C_{max} và AUC_{0-12} được xác nhận được so sánh với nhóm đối chứng. Mặt khác, được xác nhận rằng, khi hợp phần tự nhũ hóa của Ví dụ 14 được dùng, lượng EPA được hấp thụ tăng, và ngoài ra, sự hấp thụ EPA nhanh chóng sau khi dùng qua đường miệng.

Ví dụ thử nghiệm 7 < về bề ngoài của viên nang >

Các viên nang mềm thu được trong Các ví dụ được kiểm tra bằng mắt với màu sắc và hình dạng của viên nang và đặc tính của hỗn hợp trong viên nang sau khi hoàn thành sự làm đầy và làm khô.

Các viên nang với sự thay đổi về “màu sắc”, sự biến dạng, sự nén xuống, hoặc tương tự về “hình dạng”, và vẩn đục, tách ra, hoặc tương tự về “đặc tính của hỗn hợp của viên nang” được đánh giá là “kém”, và các viên nang mà không có những vấn đề này được đánh giá “bình thường.”

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1. Trong Bảng 1 dưới đây, “-” nghĩa là thành phần tương ứng không được bổ sung hoặc nghĩa là các điểm tương ứng không được đo.

Bảng 1

Thành phần	Vi dụ 1	Vi dụ 2	Vi dụ 3	Vi dụ 4	Vi dụ 5	Vi dụ 6	Vi dụ 7	Vi dụ 8	Vi dụ 9	Vi dụ 10	Vi dụ 11	Vi dụ so sánh 1	Vi dụ so sánh 2	Vi dụ so sánh 3	Vi dụ so sánh 4	Vi dụ so sánh 5 dùng dịch EPA-E (đối chứng việc bỏ bột)
Vỏ bọc	Có	Có	Có	—	Có	Có	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eryl eicosapentaenoat	80	75	80	80	80	83	80	80	80	80	83	80	80	75,2	80	—
Nước tinh khiết	1,7	1,1	1,2	1,2	2	1	1,2	1,2	4	2	2	—	8	—	1,2	—
Polyoxyetylen (20)	10,5	10,8	7,2	6,5	5,8	8,5	11,1	13,1	5,1	—	8	7,2	3,8	5,8	—	—
Polyoxyetylen sorbitan trioleat	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5,8	—	—	—	—	—	—
Dẫn thân dầu 35 polyoxyl	—	10,8	7,2	7,9	5,8	4,5	3,3	1,3	5,1	5,8	—	7,2	3,8	5,8	14,4	—
Dẫn thân dầu hyđro hóa polyoxyetylen 60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	—	—	—	—	—
Lexitin đậu tương	7,8	2,4	4,4	4,4	6,4	3	4,4	4,4	5,8	6,4	3	5,6	4,4	6,5	4,4	—
Propylen glycol	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6,7	—	—
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Vi dụ thử nghiệm 1	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Độ phân tách	Độ phân tách	Trong suốt	Độ đục	—
Đặc tính tự nhũ hóa	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	—	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	—	—	Tốt	Tốt	—
Độ phân tán của chất phẩm	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	—	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	—	—	Tốt	Tốt	—
Độ bền nhũ tương	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	—	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	—	—	Tốt	Tốt	—
Nước tinh khiết 37°C (mm)	0,44	0,34	0,27	—	0,35	0,25	—	—	0,28	—	—	—	—	0,15	—	—
Dung dịch được đun Nhớt Bản I 37°C (mm)	0,36	0,29	0,22	—	0,57	0,29	—	—	0,32	—	—	—	—	0,18	—	—
Bảo quản ở nhiệt độ 5°C	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	—	—	Trong suốt	Độ đục	—
Bảo quản ở nhiệt độ 40°C	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	—	—	Độ phân tách	Độ đục	—
Vi dụ thử nghiệm 4 (Vỏ bọc ngoài)	104,7	—	128,7	—	80	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	18,4
Vi dụ thử nghiệm 5	94	—	97,8	—	60,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11,3
Vi dụ thử nghiệm 6	617,8	—	1036,3	—	566,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	76,6
Vi dụ thử nghiệm 6 (Vỏ bọc ngoài viên nang)	Bình thường	Bình thường	Bình thường	—	Bình thường	Bình thường	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Ví dụ 1 là hợp phần chứa este của axit béo sorbitan polyoxyetylen làm chất nhũ hóa duy nhất cùng với hàm lượng nhất định của lexitin và nước, và như được thể hiện trong Bảng 1, hợp phần này có vẻ bề ngoài tốt cũng như khả năng tự nhũ hóa ưu việt. Kết quả này chỉ ra rằng các ưu điểm của sáng chế được thực hiện bởi hợp phần chứa lexitin trong đó este của axit béo sorbitan polyoxyetylen là chất nhũ hóa duy nhất.

Các ví dụ từ 2 đến 10 là các hợp phần chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa bổ sung. Các hợp phần này cũng được bộc lộ vẻ bề ngoài tốt cũng như khả năng tự nhũ hóa ưu việt như được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ 11 là hợp phần chứa dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen as chất nhũ hóa bổ sung. Hợp phần này cũng được bộc lộ vẻ bề ngoài tốt cũng như khả năng tự nhũ hóa ưu việt như được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ so sánh 1 là hợp phần không chứa nước, và hợp phần này trở nên được phân tách. Ví dụ so sánh 2 là hợp phần chứa 8% trọng lượng nước, và hợp phần này cũng trở nên được phân tách.

Trong sáng chế, nước được sử dụng thay vì bổ sung etanol hoặc rượu polyhydric do đó cải thiện khả năng tương thích của hợp phần. Hợp phần trở nên được phân tách do khả năng tương thích hợp khi không bổ sung nước, trong khi hợp phần vẫn được phân tách ngay cả khi việc sử dụng nước khi lượng nước quá nhiều đối với lượng hợp phần. Trong khi đó, sự phân tách không xảy ra ở Các ví dụ từ 1 đến 6 chứa từ 1 đến 4% trọng lượng nước. Các kết quả này chỉ ra rằng sự có mặt của lượng nước xác định (xấp xỉ từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng) là quan trọng đối với vẻ bề ngoài tốt.

Ví dụ so sánh 3 là hợp phần không chứa nước nhưng chứa rượu polyhydric. Đối với trường hợp Ví dụ 1, hợp phần này có vẻ bề ngoài tốt cũng như khả năng tự nhũ hóa tốt.

Tuy nhiên, hợp phần của Ví dụ so sánh 3 được phân tách sau khi bảo quản qua đêm ở nhiệt độ 40°C. Điều này chứng minh sự quan trọng của việc bổ sung lượng cụ thể (xấp xỉ từ 0,5 đến 6% theo trọng lượng) của nước vào hợp phần xét về sự cải thiện vẻ bề ngoài và tương tự.

Ví dụ so sánh 4 là hợp phần chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen làm chất nhũ hóa và không chứa este của axit béo sorbitan polyoxyetylen. Hợp phần này có vẻ bề ngoài đục.

Điều này chứng minh sự quan trọng của việc bổ sung este của axit béo sorbitan polyoxyetylen làm chất nhũ hóa xét về sự cải thiện về bề ngoài.

Các ví dụ 1, 3, và 5 thể hiện các động học khi hợp phần tự nhũ hóa được dùng vào các loài động vật để bị đói.

Trong các loài động vật có các hợp phần tự nhũ hóa này được dùng trong trạng thái đói, các trị số Cmax và AUC₀₋₂ mà là các tham số của tốc độ hấp thụ cao hơn nhóm đối chứng (để đói) đáng kể như được dùng với dung dịch gốc EPA-E. Cụ thể hơn là, được xác nhận rằng, khi các hợp phần tự nhũ hóa của Các ví dụ được dùng, lượng EPA được hấp thụ cho đến 24 giờ sau khi dùng qua đường miệng được tăng lên, và ngoài ra, sự hấp thụ EPA nhanh chóng đặc biệt là sau khi việc dùng qua đường miệng được so sánh với nhóm đối chứng. Do đó, hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế sẽ là hợp phần được chọn cho chế phẩm tự nhũ hóa có khả năng về sự nhanh chóng và tính rõ ràng về sự tăng nồng độ EPA trong máu với sự nhanh chóng và hữu hiệu hoạt tính được lý ngay cả khi dùng vào trước bữa ăn, trước khi ngủ, hoặc các điều kiện để đói khác.

Các chế phẩm dạng viên nang tự nhũ hóa của Các ví dụ 2-1 và 2-2 và chế phẩm dạng viên nang của Ví dụ so sánh 2-3

Các hợp phần tự nhũ hóa và hợp phần của Ví dụ so sánh 2-3 được điều chế và bảo quản bằng cách lặp lại cách tiến hành của Ví dụ 1 sao cho các tỷ lệ của hợp phần như được thể hiện trong Bảng 2. Dạng bào chế của các hợp phần tự nhũ hóa được thể hiện trong Bảng 2.

Làm đầy 375mg hợp phần tự nhũ hóa vào viên nang ở Các ví dụ 2-1 và 2-2, và làm đầy 441mg hợp phần tự nhũ hóa vào viên nang ở Ví dụ so sánh 2-3 (300mg EPA-E ở cả hai trường hợp). Trong mỗi trường hợp, viên nang gelatin mềm có hàm lượng được cho đầy trong đó trong đó được tạo ra bằng phương pháp quay. Sự biến dạng của màng viên nang không được chú ý để chế phẩm dạng viên nang tự nhũ hóa được điều chế phương pháp này.

Các tỷ lệ của hợp phần của các hỗn hợp được đóng gói được thể hiện trong Bảng 2.

Ví dụ thử nghiệm 8 (Độ cứng của viên nang)

Các chế phẩm dạng viên nang của Các ví dụ 2-1 và 2-2 và Ví dụ so sánh 2-3 được đo theo độ cứng. Các chế phẩm sau khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối khoảng 75% trong thời gian 1, 2, và 4 tuần cũng được đo theo độ cứng.

Các kết quả ở giai đoạn ban đầu và các kết quả sau khi bảo quản ở 40°C trong thời gian là 1, 2, và 4 tuần được thể hiện trong Bảng 2. Chế phẩm ở giai đoạn ban đầu là chế phẩm mà đã bảo quản ở nhiệt độ trong phòng sau khi sự bào chế của nó cho đến khi sự đánh giá của độ cứng. Các viên nang không bị ảnh hưởng bởi độ ẩm do mỗi chế phẩm được đặt trong ống nhôm được bịt kín và bảo quản ở 40°C.

Bảng 2

Thành phần		Ví dụ 2-1 % trọng lượng	Ví dụ 2-2 % trọng lượng	Ví dụ 2-3 % trọng lượng
Etyl eicosapentaenoat		80,0	80,0	68,0
Nước tinh khiết		2,0	1,8	—
Polyoxyetylen (20) sorbitan oleat		5,8	5,8	7,1
Dầu thầu dầu 35 polyoxyl		5,8	5,8	7,1
Lexitin đậu tương		6,4	6,4	9,5
Lexitin Zymolytic		—	0,2	—
Tocopherol		—	—	—
Natri erythorbat		—	—	—
Propylen glycol		—	—	8,3
Tổng		100,0	100,0	100,0
Ví dụ thử nghiệm 7 về độ cứng (kgf)	Giai đoạn ban đầu	28,9	24,7	15,7
	40°C, 1 tuần	25,5	22,3	9,1
	40°C, 2 tuần	24,5	20,5	8,9
	40°C, 4 tuần	27,4	22,3	8,1

Các ví dụ 2-1 và 2-2 là các chế phẩm được tạo ra bằng cách đóng gói hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế. Các viên nang này có độ cứng là 20kgf hoặc cao hơn. Mặt khác, hợp phần của Ví dụ so sánh 2-3 chứa lượng lớn (8,3% theo trọng lượng)

propylen glycol (rượu polyhydric), và độ cứng của chế phẩm dạng viên nang đã kém hơn so với Các ví dụ ở giai đoạn ban đầu. Khi độ cứng được đánh giá sau khi bảo quản trong môi trường được bịt kín ở nhiệt độ 40°C trong khoảng từ 1 đến 4 tuần, về cơ bản không có sự thay đổi được thông báo ở Các ví dụ 2-1 và 2-2, trong khi, ở Ví dụ so sánh 2-3, độ cứng đã giảm xuống 57% của độ cứng ban đầu trong 1 tuần, và đã giảm hơn nữa với thời gian.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế là ưu việt trong ít nhất một trong các khả năng tương thích (về bề ngoài), khả năng tự nhũ tương, độ phân tán của hợp phần, độ bền của nhũ tương, và khả năng hấp thụ, và nó được hấp thụ nhanh chóng ngay cả khi dùng trước bữa ăn, ngăn sự gia tăng của huyết thanh TG sau bữa ăn. Hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế hữu ích cho sự kết hợp ở các loại thực phẩm khác nhau, hoặc làm thực phẩm cho việc sử dụng chế độ ăn đặc biệt, thực phẩm với các yêu cầu về sức khỏe (thực phẩm để sử dụng theo quy định về sức khỏe hoặc thực phẩm với các yêu cầu về chức năng dinh dưỡng), thực phẩm bổ dưỡng (phần bổ sung), hoặc chế phẩm.

Hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế không có hoặc có ít hàm lượng của rượu polyhydric, và do đó, hợp phần không có vấn đề về sự làm mềm và biến dạng của viên nang trong sự phân phối hoặc bảo quản bị gây ra bởi rượu polyhydric. Mặt khác, hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế kết hợp việc làm giảm nguy cơ biến đổi chất lượng.

Hợp phần tự nhũ hóa của sáng chế có chất lượng như chế phẩm mà có thể được bảo quản trong địa điểm nóng hoặc lạnh do hợp phần không trở nên đục hoặc được phân tách ngay cả khi bảo quản ở môi trường nhiệt độ thấp hoặc cao.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm tự nhũ hóa giữ hợp phần tự nhũ hóa trong viên nang,

hợp phần tự nhũ hóa bao gồm, khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng,

a) từ 70 đến 90% trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm axit béo đa không no $\omega 3$, muối được dụng của nó, và este của nó,

b) từ 0,5 đến 6% trọng lượng nước,

c) từ 1 đến 29% trọng lượng chất nhũ hóa mà gồm este của axit béo sorbitan polyoxyetylen, nhưng ngoại trừ lecithin, và

d) từ 3 đến 25 phần trọng lượng lexitin đối với 100 phần trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm axit béo đa không no $\omega 3$, muối được dụng của nó, và este của nó,

trong đó:

e) hàm lượng của etanol và/hoặc rượu polyhydric tối đa là 4% trọng lượng của hàm lượng tổng của hợp phần,

với chế phẩm tự nhũ hóa được điều chế bằng cách đóng gói hợp phần thành viên nang cứng và/hoặc viên nang mềm.

2. Chế phẩm tự nhũ hóa theo điểm 1, trong đó màng viên nang của viên nang mềm bao gồm gelatin.

3. Chế phẩm tự nhũ hóa theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất nhũ hóa còn bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc dầu thầu dầu polyoxyetylen.

4. Chế phẩm tự nhũ hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất nhũ hóa bao gồm este của axit béo sorbitan polyoxyetylen và dầu thầu dầu polyoxyetylen.

5. Chế phẩm tự nhũ hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó rượu polyhydric là propylen glycol hoặc glycerin.

6. Chế phẩm tự nhũ hóa theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hàm lượng của etanol tối đa là 1% trọng lượng của hàm lượng tổng của hợp phần.

7. Chế phẩm tự nhũ hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hàm lượng của rượu polyhydric tối đa là 1% trọng lượng của hàm lượng tổng của hợp phần.

8. Chế phẩm tự nhũ hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 bao gồm, khi hàm lượng tổng của hợp phần tự nhũ hóa là 100% theo trọng lượng,

a) từ 70 đến 90% trọng lượng của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm axit béo đa không no $\omega 3$, muối được dụng của nó, và este của nó,

b) từ 0,5 đến 6% trọng lượng nước,

c) từ 5 đến 24% trọng lượng chất nhũ hóa mà bao gồm este của axit béo sorbitan polyoxyetylen và dầu thầu dầu polyoxyetylen, và

d) từ 3 đến 25 phần trọng lượng lexitin đối với 100 phần trọng lượng axit béo đa không no $\omega 3$, muối được dụng của nó, và este của nó,

trong đó :

e) hàm lượng của dầu thầu dầu polyoxyetylen tối đa là 120 phần trọng lượng đối với 100 phần trọng lượng este của axit béo sorbitan polyoxyetylen,

f) hàm lượng của etanol tối đa là 4% trọng lượng của hàm lượng tổng của hợp phần, và

g) hàm lượng của rượu polyhydric tối đa là 4% trọng lượng của hàm lượng tổng của hợp phần.