



(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)



1-0028297

(51)⁷ A61K 31/357; A61P 1/16; A61K 9/19; (13) B
A61K 47/43; A61K 9/08

(21) 1-2017-02239

(22) 24/12/2015

(86) PCT/CN2015/098713 24/12/2015

(87) WO/2016/110193 14/07/2016

(30) 201510001635.8 05/01/2015 CN

(45) 25/05/2021 398

(43) 25/09/2017 354A

(73) TASLY PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

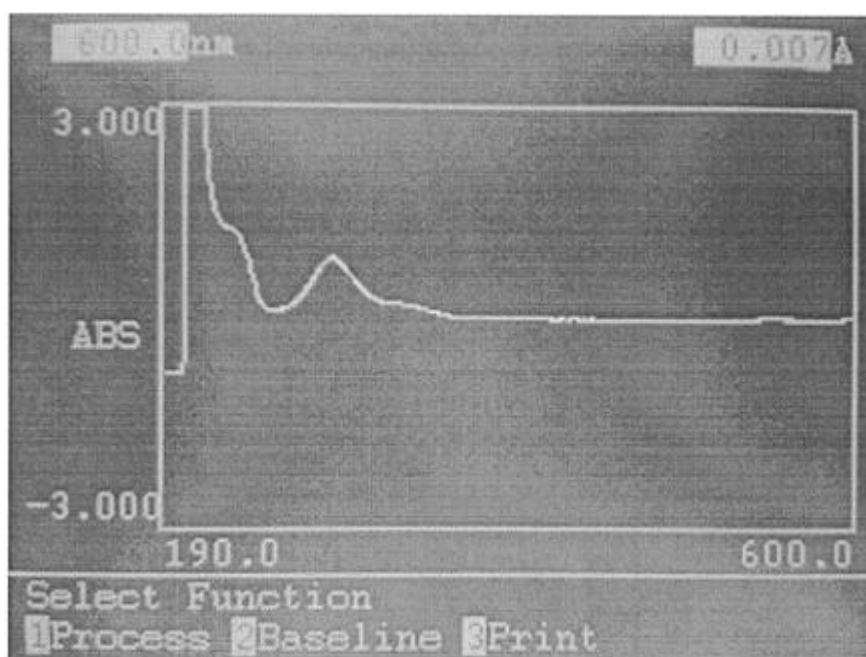
Tasly Modern TCM Garden, Pu Jihe East Road No.2, Beichen District, Tianjin
300410, China

(72) CHEN, Jianming (CN); GAO, Baoan (CN); ZHOU, Qinqin (CN); ZHOU, Shuiping
(CN); CAI, Nan (CN); ZHANG, Yuansheng (CN); WU, Chan (CN); YU, Nong
(CN); CHEN, Lina (CN); LIU, Wenli (CN).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) THUỐC TIÊM SILYBIN VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ THUỐC NÀY

(57) Sáng chế đề cập tới dược phẩm chứa silybin, sulfobutylete- β -cyclodextrin, dung môi hữu cơ dùng để tiêm và có thể chứa thêm đồng dung môi, chất chống đông vón, chất điều chỉnh pH, nước dùng để tiêm và một số chất khác và phương pháp bào chế dược phẩm này.

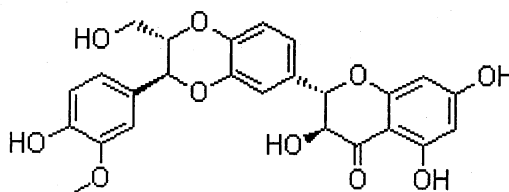


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực dược phẩm, cụ thể là thuốc tiêm silybin và phương pháp bào chế thuốc này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Silybin là hợp chất flavon được chiết xuất từ vỏ hạt của loài thảo dược thuộc họ Cúc, cụ thể là cây kế sữa (*Silybum marianum*). Hợp chất flavon kém tan trong nước và trong chất béo. Công thức cấu tạo của chất này như sau:



Silybin có tác dụng bảo vệ gan rất rõ ràng, có mức độ bảo vệ và tác dụng điều trị khác nhau đối với các loại tổn thương gan khác nhau gây ra bởi các chất độc gan như cacbon tetracloarit, thioaxetamit, hydroxycholin, phalloidin, mucronatin, v.v., và có tác dụng ức chế nhất định đối với tình trạng tăng enzyme alanin aminotransferaza gây ra bởi cacbon tetracloarit. Silybin là loại thuốc lý tưởng cho việc phục hồi những tổn thương ở gan, được sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh về gan như viêm gan cấp và mãn tính, xơ gan, xơ gan giai đoạn đầu, v.v.. Do tác dụng dược lý cao và độc tính thấp (Yu Yuecheng, Gu Changhai. Tiến trình nghiên cứu về hiệu quả dược lý của silymarin [J]. Tạp chí Dược Bệnh viện Trung Quốc, 2001, 21 (8): 493-494.), silybin đã nhận được sự quan tâm lớn cho việc nghiên cứu chất này.

Hiện nay, các chế phẩm được bán ở Trung Quốc bao gồm viên nén silybin meglumine (số đăng ký: H32026233 được nhà nước cấp phép; công ty sản xuất: Công ty trách nhiệm hữu hạn (TNHH) dược phẩm Zhongxing Giang Tô; số đăng ký: H33022182 được nhà nước cấp phép; công ty sản xuất: Công ty TNHH dược phẩm Dongri Chiết Giang) và viên nang silybin (tên hàng hóa: Shui Lin Jia; số đăng ký: H20040299 được nhà nước cấp phép; công ty sản xuất: Công ty TNHH dược phẩm Tasly Thiên Tân). Tất cả các chế phẩm đều là chế phẩm dạng uống. Silybin tan ít trong nước và chất béo (Wang

Hongchen. Nghiên cứu về tính hòa tan của Silymarin [J]. Tập san Dược phẩm Trung Quốc, 1983, 19 (12): 23-25), kết quả cho thấy sinh khả dụng theo đường miệng thấp và hiệu ứng vượt qua lần đầu tương đối cao. Theo báo cáo, sinh khả dụng tuyệt đối của silybin theo đường miệng là 0,95% (Wu JW, et al. Phân tích silybin trong huyết tương và mật của chuột cho bài tiết mật gan và sinh khả dụng đường uống thực tế của silybin [J]. J Pharm Biomed Anal, 2007, 45 (4): 635-641.), và kết quả cho thấy khi sử dụng các chế phẩm silybin dạng uống thì hiệu quả dược học của chúng giảm mạnh. Do đó, người ta muốn nâng cao hơn nữa hiệu quả của thuốc silybin bằng cách cải thiện sinh khả dụng của silybin.

Nhiều dược sỹ muốn cải thiện khả năng hòa tan của silybin bằng việc sử dụng các kỹ thuật như muối hóa, hòa tan, phân tán rắn, vv... để cải thiện khả năng hấp thụ qua đường miệng, nhưng không đạt được hiệu quả cao. Ngoài ra, Công ty TNHH Dược phẩm Tianjin Tasly đã phát triển thể bao silybin-phosphatidylcholin (tên thường gọi là viên nang silybin, tên hàng hóa: Shui Lin Jia; số đăng ký: H20040299 được nhà nước cấp phép); và thể bao silybin-phosphatidylcholin đã được bán trên thị trường. Các nghiên cứu chỉ ra rằng khả năng hòa tan và tính sinh khả dụng của thể bao silybin-phosphatidylcholin rõ ràng được cải thiện so với các chế phẩm uống silybin thông thường và tính sinh khả dụng được cải thiện 3-5 lần (Filburn CR và cộng sự. Tính sinh khả dụng của thể bao silybin-phosphatidylcholin ở chó [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2007, 30 (2): 132-138 Thể bao silybin-phosphatidylcholin [M]. Altern Med Rev, ID: Thorne Research, Inc. 2009, 14 (4): 385-390.), tuy nhiên tính sinh khả dụng này vẫn chưa đạt được mức lý tưởng. Do đó, silybin được cân nhắc phát triển thành loại thuốc tiêm để giải quyết hạn chế về tính sinh khả dụng thấp khi sử dụng qua đường miệng.

Song Yunmei và cộng sự (Chế phẩm vi nhũ tương Silybin và dược động học của chế phẩm trên thỏ [J] Tạp chí Đại học Dược Trung Quốc, 2005, 36 (5): 427.) đã phát triển chế phẩm vi nhũ tương silybin. Do khả năng hòa tan của silybin thấp nên một lượng lớn cremophor RH đã được thêm vào, song thành phần này thường gây quá mẫn và tan máu mạnh nên làm giảm độ an toàn của chế phẩm. Ngoài ra, vì silybin tan trong nước trong điều kiện kiềm, nên thuốc tiêm N-metylglucamin silybin đã được phát triển, tuy nhiên do silybin rất không ổn định trong môi trường kiềm nên thuốc tiêm có độ ổn định bảo quản kém và dễ dàng phân hủy trong thời gian dài. Vì vậy, dung dịch silybin meglumin được bào chế thành dạng thuốc tiêm bột đông khô. Mặc dù hạn chế về độ ổn định của dung dịch

silybin meglumin có thể được giải quyết, nhưng pH của dung dịch nước N-metylglucamin silybin là khoảng 11, điều này gây kích ứng cục bộ cao và gây ra nhiều tác dụng không mong muốn khi tiêm. Theo các ứng dụng lâm sàng của silybin trong những năm gần đây, silybin đã được kiểm chứng rằng có tác dụng chữa bệnh chính xác và độc tính rất thấp, và ứng dụng lâm sàng của silybin rất rộng. Vì vậy, nếu chế phẩm silybin được phát triển an toàn và tiêm được sẽ cho phép cải thiện sinh khả dụng, hiệu quả dược lý của silybin sẽ được biểu hiện đầy đủ, từ đó hiệu quả của thuốc được cải thiện đáng kể và tạo ra những lợi ích to lớn về kinh tế và xã hội.

Hợp chất thể bao cyclodextrin được tạo ra bằng cách bọc các phân tử thuốc trong cấu trúc khoang của các phân tử cyclodextrin, qua đó giải quyết vấn đề về khả năng hòa tan của loại thuốc không tan trong nước này. Tuy nhiên, các vật liệu cyclodextrin thông thường có khả năng làm tan máu hoặc gây độc tính ở thận như β -cyclodextrin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin. Sáng chế Trung Quốc số CN200410041364.0 - "Phương pháp bào chế hợp chất thể bao cyclodextrin với dịch chiết từ cây kế sữa và phương pháp bào chế loại thuốc có chứa hợp chất này" và số công bố CN159351A có các tính năng kỹ thuật chủ chốt trong việc hòa tan chất chiết silybin với cyclodextrin sử dụng etanol hoặc isopropanol, làm bay hơi dưới áp suất thấp để loại bỏ etanol hoặc isopropanol, sau đó bổ sung một số tá dược để bào chế chế phẩm dạng uống hoặc đóng gói trực tiếp dưới dạng thuốc tiêm vô trùng dạng bột. Các loại cyclodextrin được ghi trong các yêu cầu bảo hộ và bản mô tả bao gồm: β -cyclodextrin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, hydroxyetyl- β -cyclodextrin, methyl- β -cyclodextrin, glucosyl- β -cyclodextrin và sulfonyl- β -cyclodextrin. Những loại cyclodextrin này là cyclodextrin thông thường có độc tính cao và có tác dụng phụ không mong muốn, không thể áp dụng cho các chế phẩm tiêm tĩnh mạch và do đó, toàn bộ phương án thực hiện sáng chế được định hướng để bào chế thuốc dưới dạng uống và thuộc tính tương ứng của cyclodextrin không được nghiên cứu thêm. Điều này được kiểm chứng thông qua các kiểm nghiệm các loại cyclodextrin được đề cập trong sáng chế không thể được bào chế thành các thuốc tiêm silybin ổn định (Xem Ví dụ 1 của sáng chế). Đơn sáng chế Trung Quốc CN02125823.6 - "thuốc tiêm silymarin có chứa cyclodextrin hoặc các dẫn xuất của nó", số công bố CN1391894A, theo sơ đồ thực hiện được ghi trong bản mô tả, có các đặc điểm kỹ thuật chính là bổ sung silymarin vào dung dịch nước có chứa cyclodextrin, điều chỉnh độ pH của dung dịch về môi trường kiềm bằng natri hydroxit để hòa tan silybin, sau đó điều chỉnh pH của dung dịch về 6,0-6,5 bằng axit clohydric để

thu được hợp chất thể bao silymarin trong cyclodextrin, trong đó các loại cyclodextrin được sử dụng theo như các loại cyclodextrin trong đơn sáng chế (đơn sáng chế Trung Quốc số CN200410041364.0). Hợp chất được kiểm nghiệm thông qua các phép thử trong quá trình hòa tan silybin trong dung dịch kiềm natri hydroxit, màu sắc của dung dịch dần dần chuyển sang màu tối và dung dịch cuối cùng thu được chuyển thành màu vàng xanh; thông qua quá trình quét toàn bộ bước sóng, một đỉnh hấp thụ tốt hơn xảy ra ở bước sóng 326,0 nm bên cạnh sự hấp phụ tốt xảy ra ở bước sóng gốc 287,5 nm, do đó chỉ ra rằng natri hydroxit có tác dụng phân cắt một cách rõ ràng cấu trúc của silymarin. Vì vậy, chất lượng của hợp chất thể bao silymarin trong cyclodextrin được bào chế bằng cách áp dụng phương pháp theo sáng chế nêu trên có hạn chế nhất định và có thể ảnh hưởng đến tính an toàn và hiệu quả của hợp chất. Trong khi đó, thuốc tiêm dạng bột đông khô được bào chế theo sơ đồ thực hiện mất khả năng tái hòa tan hoàn toàn sau khi được đông khô (xem Ví dụ 33 của sáng chế). Ngoài ra, các loại cyclodextrin được ghi trong yêu cầu bảo hộ và bản mô tả là cyclodextrin thông thường có độc tính cao và các tác động bất lợi, và có nguy hiểm tiềm ẩn như gây tan máu hoặc gây độc cho thận.

Sulfobutylete- β -cyclodextrin (SBE- β -CD) là một β -cyclodextrin ion hóa (β -CD) do tập đoàn dược phẩm Cydex phát triển và có lợi thế về khả năng tan trong nước tốt, không gây độc cho thận và không gây tan máu so với các nguyên liệu cyclodextrin thông thường. Vì vậy, kết hợp với các đặc tính hóa lý của silybin, sáng chế lần đầu tiên sử dụng sulfobutylete- β -cyclodextrin (SBE- β -CD) để giải quyết vấn đề hòa tan silybin. Thông qua một số lượng lớn các nghiên cứu thử nghiệm, thể bao silybin sulfobutylete- β -cyclodextrin được phát triển thành công và là thuốc tiêm silybin an toàn và ổn định, qua đó về cơ bản khắc phục tính sinh khả dụng theo đường miệng thấp của silybin và cung cấp một chế phẩm cho nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất thuốc tiêm silybin an toàn và ổn định. Với các đặc tính hóa lý vốn có của silybin và khắc phục nhược điểm của các chế phẩm đã có trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, chế phẩm phù hợp tương tự được ưu tiên hơn, do vậy thuốc tiêm silylin đã được phát triển thành công.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ minh họa đường cong quét tia UV của dung dịch tham chiếu của nguyên liệu;

Fig.2 là hình thể hiện danh mục các giá trị độ hấp thụ quét tia UV của dung dịch tham chiếu của nguyên liệu;

Fig.3 là biểu đồ minh họa đường cong quét tia UV của dung dịch kiểm nghiệm theo sáng chế;

Fig.4 là hình thể hiện danh mục các giá trị độ hấp thụ quét tia UV của dung dịch kiểm nghiệm theo sáng chế;

Fig.5 là biểu đồ minh họa đường cong quét tia UV của dung dịch kiểm nghiệm theo sáng chế đối chiếu; và

Fig.6 là hình thể hiện danh mục các giá trị độ hấp thụ quét tia UV của dung dịch kiểm nghiệm theo sáng chế đối chiếu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất thuốc tiêm silybin với đặc điểm là chứa silybin, sulfobutyl ete- β -xycloclodextrin và dung môi hữu cơ dùng để tiêm, trong đó dung môi hữu cơ dùng để tiêm được sử dụng để hòa tan silybin. Silybin được bào chế dưới dạng dung dịch phân tử, sau đó trộn với dung dịch nước sulfobutyl ete- β -xycloclodextrin, nhờ đó các phân tử silybin được bọc trong các phân tử sulfobutyl ete- β -xycloclodextrin, từ đó tạo thành hợp chất thể bao silybin trong sulfobutylete- β -xycloclodextrin. Nếu các thành phần công thức không chứa dung môi hữu cơ dùng để tiêm, thể bao silybin không thể được bào chế bằng phương pháp thông thường cho việc bào chế thể bao xycloclodextrin (bổ sung trực tiếp bột thuốc vào dung dịch nước xycloclodextrin và khuấy cho đến khi dung dịch trở nên trong suốt) (xem Ví dụ 2 của sáng chế). Do đó, sự kết hợp của một dung môi hữu cơ dùng để tiêm với sulfobutyl ete- β -xycloclodextrin theo sáng chế là một trong những điều kiện cần thiết để bào chế thể bao silybin và cũng là đặc điểm chính của sáng chế.

Thuốc tiêm silybin tiêm theo sáng chế có thể bao gồm thêm đồng dung môi, trong đó đồng dung môi có thể một mặt nâng cao hơn nữa tỷ lệ hòa tan silybin, và mặt khác giúp

giải quyết vấn đề tái hòa tan của các mẫu đông khô một cách nhanh chóng và hiệu quả. Đồng dung môi phối hợp giúp cho thuốc tiêm silybin được bào chế theo sáng chế có được chất lượng đáng tin cậy hơn. Do đó, đồng dung môi cũng là một tính năng kỹ thuật quan trọng của sáng chế (xem Ví dụ 3 của sáng chế).

Sáng chế đề xuất thuốc tiêm silybin được đặc trưng bởi thuốc tiêm được bào chế từ các thành phần sau đây (theo tỷ lệ trọng lượng/thể tích):

Silybin	0,05-1,0%
Sulfobutylete- β -xyclodextrin	2-50%
Dung môi hữu cơ dùng để tiêm	0,5-10%
Đồng dung môi	0-1,0%
Chất chống đông vón	0-20%
Chất điều chỉnh pH	điều chỉnh giá trị pH nằm trong khoảng khoảng từ 2,0 đến 8,0
Nước dùng để tiêm	lượng còn lại.

Sáng chế đề xuất thuốc tiêm silybin được đặc trưng bởi thuốc tiêm được bào chế từ các thành phần sau đây (theo tỷ lệ trọng lượng/thể tích):

Silybin	0,1-0,8%
Sulfobutylete- β -xyclodextrin	2-30%
Dung môi hữu cơ dùng để tiêm	0,5-5%
Đồng dung môi	0,001-0,5%
Chất chống đông vón	0-15%
Chất điều chỉnh pH	điều chỉnh giá trị pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 7,0
Nước dùng để tiêm	lượng còn lại.

Sáng chế đề xuất thuốc tiêm silybin được đặc trưng bởi thuốc tiêm được bào chế từ các thành phần sau đây (theo tỷ lệ trọng lượng / thể tích):

Silybin	0,1-0,5%
Sulfobutylete- β -xyclodextrin	2-10%
Dung môi hữu cơ dùng để tiêm	1-5%
Đồng dung môi	0,005-0,5%
Chất chống đóng vón	3-10%
Chất điều chỉnh pH	điều chỉnh giá trị pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 6,0
Nước dùng để tiêm	lượng còn lại.

Trong dung dịch thuốc tiêm silybin theo sáng chế, tỷ lệ phần trăm của các thành phần khác nhau được tính bằng tỷ lệ phần trăm trọng lượng/thể tích, tức là hàm lượng chất tan chứa trong dung dịch trên một đơn vị thể tích, cụ thể là, bao gồm, nhưng không giới hạn g/ml, kg/l, v.v., hàm lượng chất tan có thể được tăng lên hoặc giảm xuống với tỷ lệ thành phần không đổi.

Trong dung dịch thuốc tiêm silybin, dung môi hữu cơ dùng để tiêm được chọn từ một hoặc nhiều chất thuộc nhóm gồm: polyetylen glycol 200, polyetylen glycol 300, polyetylen glycol 400, polyetylen glycol 600, cồn etylic tuyệt đối và propylen glycol; và tốt nhất là polyetylen glycol 400.

Đồng dung môi được lựa chọn từ một hoặc nhiều chất thuộc nhóm bao gồm: distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 (DSPE-MPEG2000), distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 5000 (DSPE-MPEG5000), Tween 80, cremophor RH (EL35) và poloxamer 188; và tốt nhất là distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000.

Chất chống đông vón được lựa chọn từ một hoặc nhiều chất thuộc nhóm bao gồm: mannitol, lactoza, dextran 20, dextran 40, dextran 70, sacaroza, xylitol, sorbitol và trehaloza; và mannitol, lactoza và tốt nhất là dextran 40.

Chất điều chỉnh pH được lựa chọn từ một hoặc nhiều chất thuộc nhóm bao gồm: axit xitric, axit clohydric, axit axetic băng, axit phosphoric, dinatri hydro phosphat, natri dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, kali dihydrophosphat, dinatri xitrat, trinatri xitrat và natri axetat; giá trị pH được điều chỉnh về nằm trong khoảng từ 2 đến 8 và tốt hơn là được điều chỉnh về nằm trong khoảng từ 2 đến 7; và tốt nhất giá trị pH là nằm trong khoảng từ 2,5 đến 6,0.

Thuốc tiêm silybin theo sáng chế được đặc trưng bởi thuốc tiêm silybin ở dạng dung dịch tiêm silybin.

Thuốc tiêm silybin theo sáng chế được đặc trưng bởi thuốc tiêm silybin ở dạng bột đông khô dùng để tiêm.

Thuốc tiêm silybin theo sáng chế có dạng dung dịch trong suốt không màu hoặc thuốc tiêm dạng bột rắn màu trắng đông khô.

Phương pháp bào chế thuốc tiêm silybin dạng dung dịch theo sáng chế được đặc trưng bởi bao gồm các bước sau đây: cân một lượng xác định silybin và dung môi hữu cơ dùng để tiêm, và bao gồm đồng dung môi nếu cần thiết, trộn chúng lại với nhau, sau đó gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 70°C để hòa tan hỗn hợp, thu được pha hữu cơ; cân một lượng xác định sulfobutylete- β -cyclodextrin và cùng một lượng nước dùng để tiêm, và khuấy hỗn hợp để hoà tan chúng, để thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ để thu được dung dịch thuốc; điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc nằm trong khoảng từ 2 đến 8 bằng cách sử dụng chất điều chỉnh pH; thêm 0,05% trọng lượng/thể tích-0,5 trọng lượng/thể tích cacbon hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp thụ trong 15-60 phút, sau đó lọc dung dịch thông qua thanh titan cỡ 1 μm để loại bỏ cacbon và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng dung dịch.

Tốt nhất là, phương pháp bào chế dung dịch thuốc tiêm silybin theo sáng chế bao gồm các bước sau đây: cân một lượng xác định silybin và dung môi hữu cơ dùng để tiêm, và thêm đồng dung môi nếu cần thiết; trộn chúng lại với nhau, sau đó gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 70°C để hỗn hợp tan ra, để thu được pha hữu cơ; cân cùng một lượng xác định sulfobutylete- β -cyclodextrin và nước dùng để tiêm, và khuấy hỗn hợp để hoà tan chúng, và thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc nằm trong khoảng từ 2 đến 8 bằng cách sử dụng chất điều chỉnh pH; thêm 0,1% trọng lượng/thể tích đến 0,3% trọng lượng/thể tích cacbon hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp thụ trong vòng 30-45 phút, sau đó lọc dung dịch thông qua thanh titan cỡ 1 μm để loại bỏ cacbon và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng dung dịch.

Phương pháp bào chế silybin dạng bột đông khô dùng để tiêm theo sáng chế được đặc trưng bởi bao gồm các bước sau đây: cân một lượng xác định silybin và dung môi hữu cơ dùng để tiêm, thêm đồng dung môi nếu cần thiết; trộn chúng lại với nhau, sau đó gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 70°C để hỗn hợp tan ra, để thu được pha hữu cơ; cân một lượng sulfobutylete- β -cyclodextrin và chất chống đông vón theo quy định rồi đổ chúng vào một lượng nước dùng để tiêm thích hợp và khuấy để hoà tan chúng, để thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ để thu được dung dịch thuốc; điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc nằm trong khoảng từ 2 đến 8 bằng cách sử dụng chất điều chỉnh pH; thêm 0,05% trọng lượng/thể tích đến 0,5% trọng lượng/thể tích cacbon hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp thụ trong vòng 15-60 phút, sau đó lọc dung dịch qua thanh titan cỡ 1 μm để loại bỏ cacbon và loại bỏ vi khuẩn qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Tốt nhất là, phương pháp bào chế silybin dạng bột đông khô dùng để tiêm theo sáng chế bao gồm các bước sau đây: cân một lượng xác định silybin và dung môi hữu cơ dùng để tiêm, thêm đồng dung môi nếu cần thiết; trộn chúng lại với nhau, sau đó gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C để hỗn hợp tan ra, thu được pha hữu cơ; cân một lượng sulfobutylete- β -cyclodextrin và chất chống đông vón theo quy định rồi đổ chúng vào một lượng nước dùng để tiêm thích hợp và khuấy để hoà tan chúng,

thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ để thu được dung dịch thuốc; điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc nằm trong khoảng từ 2,5 đến 6,0 bằng cách sử dụng chất điều chỉnh pH; thêm 0,1% trọng lượng/thể tích đến 0,3% trọng lượng/thể tích cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30-45 phút, sau đó lọc dung dịch qua thanh titan cỡ 1 μm để loại bỏ cacbon và loại bỏ vi khuẩn qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Thuốc tiêm silybin theo sáng chế được đặc trưng bởi, kết hợp được tính chất hóa lý của silybin, thành phần công thức và liều lượng bào chế phù hợp, theo đó thuốc tiêm silylin được phát triển thành công. Thuốc tiêm silybin có đặc tính an toàn, ổn định và khả năng dung nạp thuốc cao, và về cơ bản khắc phục được nhược điểm sinh khả dụng thấp của các chế phẩm uống silybin hiện có, do đó hy vọng sẽ tiếp tục nâng tác dụng dược lý của silybin đến mức tối đa và đặt nền móng cho nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng silybin.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các phương án hay ví dụ thực hiện dưới đây, các ví dụ thực hiện chỉ nhằm mục đích minh họa mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Nghiên cứu so sánh các loại xyclodextrin

Các loại xyclodextrin được ghi trong đơn sáng chế Trung Quốc số CN200410041364.0 bao gồm: β -cyclodextrin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, hydroxyetyl- β -cyclodextrin, methyl- β -cyclodextrin, glucosyl- β -cyclodextrin và sulfonyl- β -cyclodextrin. Xyclodextrin được chấp nhận trong sáng chế là sulfobutylete- β -cyclodextrin và là một chất mang đặc trưng cho sáng chế. Trong các kiểm nghiệm đối chiếu, thuốc tiêm silybin có chứa các loại xyclodextrin khác nhau được bào chế tương ứng bằng cách thông qua thành phần công thức, liều lượng công thức và quá trình bào chế giống nhau. Độ ổn định được kiểm chứng ở nhiệt độ phòng trong một tuần, và độ ổn định của thể bao của thuốc tiêm được quan sát với thời gian khác nhau, tức là, thời gian kết tủa thuốc được coi là một chỉ số nghiên cứu để sàng lọc các loại xyclodextrin.

(1) Phương pháp thử nghiệm

Cân 20g silybin, 1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 200g polyetylen glycol 400, trộn chúng lại với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 55°C để hòa tan chúng, thu được pha hữu cơ; cân 50g mỗi loại xyclodextrin tương ứng và cho vào 1000ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan chúng, thu được các pha nước khác nhau tương ứng với mỗi loại xyclodextrin (khi việc bào chế được thực hiện theo tỷ lệ, β -cyclodextrin không thể hòa tan hoàn toàn trong nước, và do đó β -cyclodextrin không tan bị loại bỏ); khuấy và trộn pha hữu cơ với các pha nước để thu được khoảng 2 mg/ml các dung dịch thể bao mỗi loại, sử dụng bộ lọc 0,22 μ m để loại bỏ vi khuẩn và lọc các dung dịch thể bao; đổ các dịch lọc vào trong mỗi lọ 5 ml để thu được các thuốc tiêm silybin có chứa sáu loại xyclodextrin khác nhau.

Để thuốc tiêm ở nhiệt độ phòng trong một tuần, và đánh giá độ ổn định tương ứng của thể bao của thuốc tiêm theo thời gian, tức là, nghiên cứu ảnh hưởng của các loại xyclodextrin khác nhau đối với độ ổn định của thể bao silybin.

(2) Kết quả thử nghiệm

Bảng 1: Kết quả nghiên cứu về tính bao giữ silybin ổn định sử dụng các loại xyclodextrin khác nhau

Loại Xyclodextrin	1 ngày	2 ngày	3 ngày	4 ngày	5 ngày	7 ngày
Hydroxypropyl- β -cyclodextrin	Chất lỏng trong suốt	Chất lỏng trong suốt	Đục nhẹ	Đục rõ	Đục rõ	Kết tủa
Hydroxyetyl- β -cyclodextrin	Chất lỏng trong suốt	Chất lỏng trong suốt	Chất lỏng trong suốt	Đục nhẹ	Đục rõ	Kết tủa
Metyl- β -cyclodextrin	Chất lỏng trong suốt	Đục nhẹ	Đục rõ	Kết tủa	Kết tủa	Kết tủa
Glucosyl- β -cyclodextrin	Chất lỏng trong suốt	Chất lỏng trong suốt	Chất lỏng trong suốt	Đục nhẹ	Đục rõ	Kết tủa
Sulfonyl- β -cyclodextrin	Chất lỏng trong suốt	Chất lỏng trong suốt	Chất lỏng trong suốt	Đục nhẹ	Đục rõ	Đục rõ
Sulfobutyl ete - β -cyclodextrin	Chất lỏng trong suốt	Chất lỏng trong suốt	Chất lỏng trong suốt	Chất lỏng trong suốt	Chất lỏng trong suốt	Chất lỏng trong suốt

Phân tích kết quả

Thuốc tiêm silybin có chứa các loại cyclodextrin khác nhau được bào chế theo các điều kiện của quá trình bào chế và liều lượng công thức giống nhau có độ ổn định hoàn toàn khác nhau ở nhiệt độ phòng. Các loại cyclodextrin ghi trong đơn sáng chế Trung Quốc số CN200410041364.0 không thể dùng để bào chế các dung dịch hợp chất thể bao silybin ổn định, do độ ổn định chỉ được giữ trong 2-4 ngày, tuy nhiên dung dịch hợp chất thể bao silybin được bào chế từ sulfobutylete- β -cyclodextrin không có thay đổi rõ ràng trong ít nhất một tuần, và thực sự là dung dịch khá ổn định ở nhiệt độ phòng. Điều này được kiểm nghiệm thông qua một số lượng lớn các thử nghiệm mà sulfobutylete- β -cyclodextrin là một vật liệu mang tương đối tối ưu cho silybin. Vì vậy, sự lựa chọn tốt nhất theo sáng chế là sử dụng các sulfobutylete- β -cyclodextrin để thực hiện bao giữ silybin.

Ví dụ 2: Ảnh hưởng của dung môi hữu cơ dùng để tiêm đến chất lượng thuốc tiêm silybin

(1) Ảnh hưởng của việc không có dung môi hữu cơ dùng để tiêm đến chất lượng thuốc tiêm silybin

Cân tương ứng 100g, 200 g, 300g, 400g và 500g sulfobutylete- β -cyclodextrin, và lần lượt hòa tan chúng đến 1000ml bằng nước dùng để tiêm, để thu được dung dịch nước chứa 10%, 20%, 30%, 40 % và 50% sulfobutylete- β -cyclodextrin; sau đó cân tương ứng 1 g silybin, đưa vào mỗi dung dịch nước chứa hàm lượng sulfobutylete- β -cyclodextrin khác nhau, khuấy hỗn hợp, và quan sát trạng thái các dung dịch qua thời gian; bằng cách xem xét các chỉ số về trạng thái và đặc tính của dung dịch, tiến hành đánh giá chất lượng của hợp chất thể bao silybin trong sulfobutylete- β -cyclodextrin mà không chứa dung môi hữu cơ dùng để tiêm. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2: Ảnh hưởng của việc không có dung môi hữu cơ dùng để tiêm đến chất lượng thuốc tiêm silybin

Thời gian				
Hàm lượng của sulfobutylete- β -cyclodextrin	2 giờ	6 giờ	12 giờ	24 giờ

10%	Đục nặng	Đục nặng	Đục nặng	Đục nặng
20%	Đục nặng	Đục nặng	Đục nặng	Đục nặng
30%	Đục nặng	Đục nặng	Đục nặng	Đục nặng
40%	Đục nặng	Đục nặng	Đục nặng	Đục nặng
50%	Đục nặng	Đục nặng	Đục nặng	Đục nặng

Phân tích kết quả

Silybin được hòa trực tiếp vào dung dịch sulfobutylete- β -xyclodextrin, và hỗn hợp được khuấy để làm cho nó hoà tan theo phương pháp thông thường. Kết quả chỉ ra rằng khi nồng độ sulfobutylete- β -xyclodextrin nằm trong khoảng 10-50%, khả năng dung nạp thuốc chỉ là 1 mg/ml, và dù hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ thì dung dịch vẫn còn đục mà không có thêm bất kỳ sự hòa tan nào. Vì vậy, có thể thấy rằng các đặc tính hóa lý của silybin là tương đối đặc trưng, và một hợp chất thể bao silybin trong xyclodextrin không thể được bào chế bằng phương pháp bổ sung trực tiếp.

(2) Ảnh hưởng của dung môi hữu cơ dùng để tiêm đến chất lượng thuốc tiêm silybin

Cân tương ứng 100g, 200g, 300g, 400g và 500g sulfobutylete- β -xyclodextrin, và lần lượt hòa tan chúng đến 1000 ml bằng nước dùng để tiêm, để thu được dung dịch nước chứa 10%, 20%, 30%, 40 % và 50% sulfobutylete- β -xyclodextrin; cân 6g silybin và 120g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 55°C để hòa tan chúng, để thu được pha hữu cơ; cân tương ứng 21 g pha hữu cơ và cho vào mỗi pha nước tương ứng có chứa các hàm lượng sulfobutylete- β -xyclodextrin khác nhau, khuấy hỗn hợp và quan sát các trạng thái dung dịch qua thời gian; và bằng cách xem xét các chỉ số về trạng thái và đặc tính của dung dịch, có thể đánh giá tình trạng thể bao silybin trong sulfobutylete- β -xyclodextrin với dung môi hữu cơ dùng để tiêm. Kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3: Ảnh hưởng của dung môi hữu cơ dùng để tiêm đến chất lượng thuốc tiêm silybin

Thời gian Hàm lượng của sulfobutylete- β - xyclodextrin	2 giờ	6 giờ	12 giờ	24 giờ
10%	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng
20%	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng
30%	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng
40%	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng
50%	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng	Chất lỏng cơ bản trong suốt với vài hạt mịn lơ lửng

Phân tích kết quả

Silybin được hòa tan trong dung môi hữu cơ dùng để tiêm; và sau đó, được bơm vào dung dịch sulfobutylete- β -xyclodextrin để bào chế hợp chất thể bao. So với độ đục nặng của hợp chất thể bao không chứa dung môi hữu cơ dùng để tiêm thì sự trở nên trong suốt

của trạng thái dung dịch chứa hợp chất thể bao có dung môi hữu cơ dùng để tiêm rõ ràng tăng đáng kể. Rõ ràng là dung môi hữu cơ dùng để tiêm trong công thức có thể được bao bọc silybin tốt hơn trong các phân tử sulfobutylete- β -cyclodextrin, do đó cải thiện đáng kể hiệu quả bao giữ silybin trong sulfobutylete- β -cyclodextrin. Mặc dù có một lượng thuốc trong dung dịch không được bọc, tuy nhiên vấn đề này được giải quyết thông qua việc bổ sung một lượng đồng dung môi thích hợp (xem Ví dụ 3). Vì vậy, dung môi hữu cơ dùng để tiêm trong công thức phải được làm cho phù hợp để kết hợp với đặc tính hóa lý đặc trưng của silybin. Đây là một trong những tính năng kỹ thuật quan trọng của sáng chế, nếu không, việc bọc silybin sẽ không thể xảy ra.

Ví dụ 3: Ảnh hưởng của đồng dung môi đối với việc bào chế thuốc tiêm silybin

Một mặt, đồng dung môi trong công thức được sử dụng để giải quyết vấn đề mà việc bao silybin không hoàn chỉnh khi bào chế hợp chất thể bao, đó là hiện tượng một số hạt mịn lơ lửng trong dung dịch được đề cập trong Ví dụ 2. Mặt khác, việc bổ sung đồng dung môi có thể đảm bảo rằng một mẫu đông khô có các đặc tính tái hòa tan tốt. Do đó, đồng dung môi phối hợp giúp cho thuốc tiêm silybin được bào chế theo sáng chế có chất lượng đáng tin cậy hơn. Trong thử nghiệm đối chiếu, với các thành phần và liều lượng các chất trong công thức giống nhau, thí nghiệm nghiên cứu ảnh hưởng của việc có và không có sự bổ sung đồng dung môi đến chất lượng của thuốc tiêm silybin, được giải thích bằng việc dùng đồng dung môi, tức là distearoyl phosphatidylethanolamin-polyetylen glycol 2000 (DSPE -MPEG2000) làm ví dụ.

(1) Phương pháp bào chế thuốc tiêm silybin mà không chứa đồng dung môi và kết quả

Cân 2 g silybin và 20 g polyetylen glycol 400, trộn chúng lại với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 50 g sulfobutylete- β -cyclodextrin và 50 g mannitol, hòa tan chúng đến 1000 ml bằng cách thêm nước dùng để tiêm, và khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; khuấy và trộn pha hữu cơ với pha nước để thu được dung dịch thể bao; loại bỏ vi khuẩn bằng cách sử dụng bộ lọc cỡ 0,22 μ m, lọc dung dịch thể bao và đo các chất trung gian, tức là quan sát các trạng thái dung dịch và tỷ lệ phần trăm lượng thuốc đã được đánh dấu trước và sau khi lọc bằng cách lấy mẫu; đổ vào trong mỗi lọ 5ml, đông khô và hàn kín. Sau khi đông khô, thêm nước dùng để

tiêm để tái hòa tan; quan sát trạng thái dung dịch bằng bộ tách sóng quang, và lọc dung dịch tái hòa tan bằng bộ lọc cỡ 0,22 μm ; sau đó đo hàm lượng phần trăm thuốc đã được đánh dấu trong dung dịch sau lọc. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4: Kết quả của thuốc tiêm silybin mà không có đồng dung môi

Mục	Các trạng thái của dung dịch	Tỷ lệ phần trăm lượng thuốc đã đánh dấu
Dung dịch thể bao trước khi lọc	Chất lỏng trong suốt về cơ bản với vài hạt mịn lơ lửng	99,76%
Dung dịch thể bao sau khi lọc	Chất lỏng hoàn toàn trong suốt	97,07%
Sau khi đông khô và tái hòa tan	Hỗn dịch rõ ràng của các hạt mịn có màu trắng sữa	95,33%

Phân tích kết quả

Khi không có đồng dung môi, một số loại thuốc không thể được bọc hoàn toàn trong quá trình bào chế; và việc loại bỏ vi khuẩn và việc lọc không được đều bởi sự có mặt của một lực cản tương đối lớn, và do đó thuốc được giữ lại. Tất cả điều này không có lợi cho sản xuất đại trà. Hơn nữa, việc tái hòa tan hoàn toàn sau khi đông khô không thể xảy ra.

(2) Bào chế dung dịch thể bao có chứa đồng dung môi

Cân 2g silybin, 0,1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng lại với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 50g sulfobutylete- β -xyclodextrin và 50g mannitol, hòa tan chúng đến 1000ml bằng cách thêm nước dùng để tiêm, và khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; khuấy và trộn pha hữu cơ với pha nước để thu được dung dịch thể bao; loại bỏ các vi khuẩn bằng việc sử dụng bộ lọc cỡ 0,22 μm , lọc dung dịch thể bao và đo các chất trung gian, tức là quan sát các trạng thái dung dịch và tỷ lệ phần trăm lượng thuốc đã được đánh dấu trước và sau khi lọc bằng cách lấy mẫu; đổ vào trong mỗi lọ 5ml, đông khô và hàn kín. Sau khi đông khô, thêm nước dùng để tiêm để tái hòa tan; quan sát trạng thái dung dịch bằng bộ tách sóng quang, và lọc dung dịch tái hòa tan bằng bộ lọc

cỡ 0,22 μm ; sau đó đo hàm lượng phần trăm thuốc đã được đánh dấu trong dung dịch sau lọc. Kết quả được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5: Kết quả của thuốc tiêm silybin có chứa đồng dung môi

Mục	Các trạng thái của dung dịch	Tỷ lệ phần trăm lượng thuốc đã đánh dấu
Dung dịch thể bao trước khi lọc	Chất lỏng hoàn toàn trong suốt	100,04%
Dung dịch thể bao sau khi lọc	Chất lỏng hoàn toàn trong suốt	99,92%
Sau khi đông khô và tái hòa tan	Chất lỏng hoàn toàn trong suốt	99,78%

Phân tích kết quả

Sau khi bổ sung thêm đồng dung môi, thuốc đã hoàn toàn được bao giữ trong quá trình bào chế, việc loại bỏ vi khuẩn và lọc được tiến hành trôi chảy, không có sự biến đổi rõ ràng nào xảy ra ở hàm lượng của thuốc trước và sau khi lọc. Sau khi được đông khô, thuốc có thể tái hòa tan hoàn toàn. Vì vậy, việc bổ sung đồng dung môi vào trong công thức bào chế là đặc điểm kỹ thuật quan trọng của sáng chế.

Ví dụ 4: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 0,1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 40g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 60g mannitol cho vào 800 ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi

khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 5: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 0,1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 40g sulfobutylete- β -cyclodextrin, cho vào 900ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc, điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric; thêm 1 g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin.

Ví dụ 6: Thuốc tiêm silybin

Cân 10g silybin, 10g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 100g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 60°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 300g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 50g xylitol và 50g sorbitol và 100g mannitol cho vào 350ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 8,00 bằng cách sử dụng kali dihydrophosphat và dikali hydrophosphat; thêm 5g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 15 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 7: Thuốc tiêm silybin

Cân 8g silybin, 5g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 50g polyetylen glycol 50, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 70°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 200g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 50g sacaroza và 100g mannitol cho vào 550ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước;

trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 7,00 bằng cách sử dụng kali dihydrophosphat và dikali hydrophosphat; thêm 3g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 20 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đổ vào lọ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 8: Thuốc tiêm silybin

Cân 5g silybin, 3g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 50°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 100g sulfobutyle- β -cyclodextrin, 40g trehaloza và 60g mannitol vào 700ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 2,00 bằng cách sử dụng axit clohydric và axit xitric; thêm 2 g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 9: Thuốc tiêm silybin

Cân 0,5g silybin, 0,01g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 5g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 40°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 20g sulfobutyle- β -cyclodextrin, cho vào 950ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 6,00 bằng cách sử dụng axit phosphoric và dikali hydrophosphat; thêm 0,5g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 60 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin.

Ví dụ 10: Thuốc tiêm silybin

Cân 1g silybin, 10g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 50°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 30g sulfobutylete- β -xyclodextrin, 40 g mannitol cho vào 900 ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000 ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 2,50 bằng cách sử dụng axit clohydric và axit xitric; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 40 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μ m và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μ m; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 11: Thuốc tiêm silybin

Cân 1g silybin, 0,05g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 10g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 20g sulfobutylete- β -xyclodextrin, 20g lactoza và 10g dextran 70 cho vào 900ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 5,00 bằng cách sử dụng axit phosphoric và kali dihydrophosphat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μ m và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μ m; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 12: Thuốc tiêm silybin

Cân 1g silybin, 0,2g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 10g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 20g sulfobutylete- β -xyclodextrin, 20g lactoza và 10g dextran 20 cho vào 900 ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000 ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 4,50 bằng cách sử dụng axit axetic băng và natri axetat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua

thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 13: Thuốc tiêm silybin

Cân 1g silybin, 0,1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20g cồn etylic tuyệt đối, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 30g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 40g mannitol cho vào 900ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric và axit trinatri citrar; thêm 1 g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 14: Thuốc tiêm silybin

Cân 1g silybin, 0,1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20g polyetylen glycol, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 30g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 40g mannitol cho vào 900ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric và trinatri xitrat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 15: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 40g cồn etylic tuyệt đối, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 40g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 60g lactoza cho vào 800ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu

cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric và dinatri hydrophosphat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 16: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 40g propylen glycol, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 40g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 60g lactoza cho vào 800ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric và dinatri hydrophosphat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 17: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 0,2g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 50g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 50g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 60g dextran 40 cho vào 800ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric và axit trinatri xitrat; thêm 1 g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 18: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 0,4g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 30g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 30g dextran 40 và 20g lactoza vào 850ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,00 bằng cách sử dụng axit xitric; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μ m và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μ m; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 19: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 0,1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 30g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 40g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 60g mannitol cho vào 850ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,00 bằng cách sử dụng axit xitric và trinati xitrat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μ m và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μ m; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 20: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 0,5g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 40g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 50g mannitol cho vào 850ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 4,00 bằng cách sử dụng axit xitric và trinati xitrat; thêm 1 g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ

1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 21: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 10g Tween 80 và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 40g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 70g mannitol cho vào 850ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 4,00 bằng cách sử dụng axit xitric và trinati xitrat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 22: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 10g dầu thầu dầu polyoxyetylát và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 110g sulfobutylete- β -cyclodextrin cho vào 850ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 4,00 bằng cách sử dụng axit xitric và trinati xitrat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin.

Ví dụ 23: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 10g poloxame 188 và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 40g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 20g lactoza và 40g mannitol cho vào 800ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 5,0 bằng cách sử dụng axit

phosphoric và natri dihydrophosphat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 24: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 5g Tween 80 và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 450g sulfobutylete- β -xyclodextrin cho vào 400ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 5,0 bằng cách sử dụng axit phosphoric và dinatri hydrophosphat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin.

Ví dụ 25: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 5g dầu thầu dầu polyoxyetylát, 5g propylen glycol và 15g cồn etylic tuyệt đối, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 100g sulfobutylete- β -xyclodextrin, cho vào 850ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin.

Ví dụ 26: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 0,2g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20g polyetylen glycol 200, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 40g sulfobutylete- β -xyclodextrin, 60g mannitol cho vào 850ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất

pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,0 bằng cách sử dụng axit xitric và trinati xitrat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 27: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 0,1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20g polyetylen glycol 300, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 60°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 40g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 50g mannitol cho vào 850ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric và natri xitrat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 28: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 0,1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 30g polyetylen glycol 600, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 50g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 60g mannitol cho vào 800ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric và trinati xitrat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 29: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 0,05g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 50g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 30 g mannitol cho vào 850ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric và trinati xitrat; thêm 1 g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μ m và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μ m; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 30: Thuốc tiêm silybin

Cân 3g silybin, 2g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20 g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 60°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 80g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 40g dextran 40 và 60g mannitol cho vào 750ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric; thêm 1 g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 50 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μ m và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μ m; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 31: Thuốc tiêm silybin

Cân 3g silybin, 3 g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000, 25g propyl glycol và 5g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 50g sulfobutylete- β -cyclodextrin, 60g mannitol cho vào 800ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 40 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1

µm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 µm; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 32: Thuốc tiêm silybin

Cân 3g silybin, 1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 30g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 60g sulfobutylete-β-xyclodextrin, 60g mannitol cho vào 800ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric và trinatri xitrat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 µm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 µm; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 33: Thuốc tiêm silybin

Cân 4g silybin, 1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000, 10g cồn etylic tuyệt đối, 10g propylen glycol và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 80g sulfobutylete-β-xyclodextrin và 100g mannitol cho vào 750ml nước dùng để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 6,00 bằng cách sử dụng natri dihydrophosphat và dikali hydrophosphat; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 µm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 µm; đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

Ví dụ 34: Thuốc tiêm silybin

Cân 2g silybin, 0,1g distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000 và 20g polyetylen glycol 400, trộn chúng với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở 55°C để hòa tan, thu được pha hữu cơ; cân 500g sulfobutylete-β-xyclodextrin cho vào 400ml nước dùng

để tiêm, khuấy hỗn hợp để hòa tan, thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước, và pha loãng với nước dùng để tiêm vừa đủ đến 1000ml để thu được dung dịch thuốc. Điều chỉnh giá trị pH của dung dịch thuốc đến 3,50 bằng cách sử dụng axit xitric; thêm 1g cacbon hoạt tính dùng cho thuốc tiêm để thực hiện hấp thụ trong 30 phút, sau đó lọc dung dịch để loại bỏ cacbon thông qua thanh titan cỡ 1 μm và loại bỏ vi khuẩn thông qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; đóng gói nhỏ và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin.

Ví dụ 35: Nghiên cứu độ ổn định pha loãng của thuốc tiêm silybin

Thuốc tiêm silybin được bào chế theo Ví dụ 4, Ví dụ 6, Ví dụ 9, Ví dụ 13, Ví dụ 17 và Ví dụ 32, trong đó thuốc tiêm dạng bột đông khô đã được tái hòa tan về nồng độ dung dịch trước khi đông khô bằng dung dịch muối đẳng trương. Các dung dịch tái hòa tan của thuốc tiêm silybin và thuốc tiêm dạng bột đông khô đã được pha loãng gấp 10 lần với dung dịch muối đẳng trương để có dung dịch pha loãng. Dung dịch pha loãng được đặt ở nhiệt độ phòng, lấy mẫu ở các thời gian khác nhau và lọc bằng bộ lọc cỡ 0,45 μm , để xác định sự thay đổi của hàm lượng silybin trong dung dịch sau lọc ở mỗi thời gian tương ứng để nghiên cứu độ ổn định pha loãng của thuốc tiêm silybin.

Điều kiện sắc ký: Octadexylsilan silica liên kết hóa học được sử dụng làm chất làm đầy cột sắc ký; metanol-nước-axit axetic băng (48: 52: 1) được sử dụng làm pha di động; nhiệt độ cột là 40°C; và bước sóng phát hiện ở 288 nm.

Phương pháp xác định: Lấy chính xác 1ml dung dịch pha loãng và pha loãng thành 10ml với pha di động để sử dụng làm dung dịch kiểm tra; lấy chính xác 10 μl dung dịch kiểm tra và tiêm vào cột sắc ký lỏng, và diện tích đỉnh được ghi lại. Bằng cách lấy diện tích đỉnh sắc ký tại 0 giờ là 100%, sự thay đổi tỷ lệ phần trăm diện tích đỉnh sắc ký theo thời gian được tính toán, và kết quả được thể hiện trong bảng 6:

Bảng 6. Kết quả nghiên cứu độ ổn định pha loãng của thuốc tiêm silybin

Mẫu	0 giờ	8 giờ	12 giờ	16 giờ	20 giờ	24 giờ
Ví dụ 4	100%	100,2%	100,4%	99,8%	99,6%	98,8%

Ví dụ 6	100%	99,7%	100,1%	99,6%	99,2%	99,5%
Ví dụ 9	100%	99,9%	99,7%	100,3%	100,0%	99,2%
Ví dụ 13	100%	99,9%	100,2%	100,1%	99,8%	99,6%
Ví dụ 17	100%	101,0%	100,3%	100,7%	99,7%	100,1%
Ví dụ 32	100%	100,5%	99,6%	98,9%	99,7%	99,1%

Kết quả cho thấy, sự ổn định pha loãng của thuốc tiêm silybin theo sáng chế trong dung dịch muối đẳng trương trước khi dùng thuốc lâm sàng là hơn 24 giờ, do đó có thể đáp ứng đầy đủ các yêu cầu về y học lâm sàng.

Ví dụ 36: Thực hiện kiểm nghiệm phương pháp bào chế ghi trong đơn sáng chế Trung Quốc số CN02125823.6

Đơn sáng chế Trung Quốc CN02125823.6 với tiêu đề "thuốc tiêm silymarin có chứa xyclodextrin hoặc các chất dẫn xuất của nó" và số công bố CN1391894A, theo sơ đồ thực hiện được ghi trong bản mô tả, có các tính năng kỹ thuật chính của việc bổ sung silymarin vào dung dịch nước có chứa xyclodextrin, điều chỉnh độ pH của dung dịch về môi trường kiềm bằng natri hydroxit để hòa tan silybin, và sau khi hòa tan, điều chỉnh pH của dung dịch về 6,0-6,5 bằng axit clohydric để thu được hợp chất thể bao silymarin/yclodextrin. Trong quá trình kiểm tra, silymarin được thay thế bằng silybin, và việc kiểm tra được thực hiện đúng theo sơ đồ thực hiện được mô tả trong Ví dụ 1 của sáng chế.

(1) Phương pháp bào chế (giống như trong Ví dụ 1 của sáng chế ban đầu)

Hòa tan 3 g hydroxypropyl- β -yclodextrin trong 10 ml nước dùng để tiêm, thêm 300 mg silybin, điều chỉnh pH về giá trị 10 bằng dung dịch NaOH 1N, khuấy liên tục trong 5 giờ để hòa tan silybin, điều chỉnh pH về giá trị 6,5 bằng dung dịch HCl 1N, và thực hiện việc lọc, loại bỏ vi khuẩn, đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín để thu được thuốc tiêm silybin dạng bột đông khô.

(2) Hiện tượng trong thí nghiệm và kết quả

① Sự đổi màu

Trong quá trình điều chỉnh pH về giá trị 10 bằng dung dịch NaOH và khuấy để làm cho dung dịch silybin hoà tan, dung dịch dần dần thay đổi từ dung dịch màu trắng ban đầu sang dung dịch màu vàng xanh và cuối cùng là dung dịch màu vàng đậm. Tuy nhiên, đối với phương pháp bào chế theo sáng chế, hiện tượng đổi màu không xảy ra trong toàn bộ quá trình bào chế.

② Kiểm tra sự phân huỷ silybin gây ra bởi NaOH

Khi dung dịch NaOH được sử dụng để điều chỉnh pH về giá trị 10 để hòa tan silybin, dung dịch thu được cho thấy có sự thay đổi đáng kể về màu sắc. Việc phân tích các nguyên nhân chỉ ra rằng có thể NaOH, là bazơ mạnh, có tác động phá hủy cấu trúc của silybin, do đó làm thay đổi màu sắc của dung dịch. Vì vậy, chúng tôi thực hiện quét tia cực tím qua dung dịch kiểm để nghiên cứu xem liệu các đỉnh hấp thụ mới có xuất hiện hay không, theo đó xác định xem NaOH có tác động phá hủy đến silybin hay không.

Dung dịch tham chiếu của nguyên liệu:

Lấy một lượng thích hợp thuốc silybin nguyên chất, hòa tan và pha loãng với metanol để thu được dung dịch tham chiếu của nguyên liệu;

Dung dịch thử nghiệm của sáng chế đối chiếu:

Một lượng thích hợp dung dịch thuốc nêu trên, trong đó dung dịch NaOH được sử dụng để điều chỉnh pH làm hoà tan silybin, được pha loãng với nước để lấy dung dịch thử nghiệm của sáng chế đối chiếu.

Dung dịch thử nghiệm theo sáng chế:

Dung dịch thuốc theo Ví dụ 4 của sáng chế được lấy và pha loãng với nước để thu được một dung dịch thử nghiệm theo sáng chế.

Mỗi dung dịch nêu trên được quét ở các bước sóng trong khoảng 190-600 nm. Kết quả cho thấy cả dung dịch tham chiếu của nguyên liệu và dung dịch thử nghiệm theo sáng chế đều có sự hấp thụ tối đa ở bước sóng 287,5 nm và hầu như không có sự hấp thụ ở các bước sóng khác (xem Fig.1-4); Tuy nhiên, ngoài khả năng hấp thụ tương đối lớn ở bước

sóng 287,5 nm, dung dịch thử nghiệm của sáng chế đối chiếu cũng có một đỉnh hấp thụ lớn hơn ở bước sóng 326,0 nm (xem Fig.5 và 6). Điều này chỉ ra rằng dưới tác dụng của NaOH, cấu trúc của silybin trong dung dịch thử nghiệm của sáng chế đối chiếu thay đổi đáng kể, trong khi chất lượng của dung dịch được bào chế theo sáng chế là ổn định. Do đó, có một số vấn đề về chất lượng của hợp chất thể bao silymarin/xyclodextrin được bào chế theo đơn sáng chế trên có thể ảnh hưởng đến tính an toàn và hiệu quả của silybin.

③ Không thể thực hiện sự tái hòa tan hoàn toàn

Mẫu đông khô lại được hòa tan lại với nước, natri clorua, glucoza để làm thuốc tiêm tương ứng: thuốc tiêm với nước, thuốc tiêm với natri clorua 0,9% và thuốc tiêm với glucoza 5%. Các kết quả cho thấy rằng tất cả các dung dịch tái hòa tan xuất hiện độ đục, và độ đục trở nên đáng kể sau khi các dung dịch được để lâu và có kết tủa xuất hiện. Tuy nhiên, đặc tính tái hòa tan của thuốc tiêm silylin theo sáng chế sau khi đông khô là tốt. Vì vậy, có sự khác biệt rõ ràng giữa sáng chế và sáng chế được đề cập nêu trên.

Tóm lại, đối với đơn sáng chế Trung Quốc CN02125823.6 với tiêu đề "thuốc tiêm silymarin có chứa xyclodextrin hoặc các chất dẫn xuất của nó" và số công bố CN1391894A thì quy trình thực hiện ghi trong bản mô tả có tính khả thi thấp và các loại xyclodextrin được chọn chưa phải là sự phù hợp nhất đối với silybin (xem Ví dụ 1 của sáng chế). Do đó, không thể thu được thuốc tiêm silybin an toàn và ổn định.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm chứa silybin, sulfobutylete- β -cyclodextrin và dung môi hữu cơ dùng để tiêm, và chất điều chỉnh pH, trong đó chất điều chỉnh pH không phải là NaOH và HCl.
2. Dược phẩm theo điểm 1, còn chứa thêm đồng dung môi được chọn từ một hoặc nhiều chất thuộc nhóm bao gồm: distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000, distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 5000, polysorbat 80, dầu thầu dầu được polyoxyl hydro hóa, và poly(etylen glycol)-khối-poly(propylen glycol)-khối-poly(etylen glycol).
3. Dược phẩm theo 1, chứa các thành phần sau đây theo tỷ lệ phần trăm trọng lượng/thể tích:

silybin	0,05-1,0%
sulfobutylete- β -cyclodextrin	2-50%
dung môi hữu cơ dùng để tiêm	0,5-10%
đồng dung môi	0-1,0%
chất chống đóng vón	0-20%
chất điều chỉnh pH	điều chỉnh giá trị pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 8,0
nước dùng để tiêm	lượng đủ.

4. Dược phẩm theo điểm 3, chứa các thành phần sau đây theo tỷ lệ phần trăm trọng lượng/thể tích:

silybin	0,1-0,8%
sulfobutylete- β -cyclodextrin	2-30%
dung môi hữu cơ dùng để tiêm	0,5-5%
đồng dung môi	0,001-0,5%

chất chống đông vón	0-15%
chất điều chỉnh pH	điều chỉnh giá trị pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 7,0
nước dùng để tiêm	lượng đủ.

5. Dược phẩm theo điểm 4, chứa các thành phần sau đây theo tỷ lệ phần trăm trọng lượng/thể tích:

silybin	0,1-0,5%
sulfobutylete- β -xyclodextrin	2-10%
dung môi hữu cơ dùng để tiêm	1-5%
đồng dung môi	0,005-0,5%
chất chống đông vón	3-10%
chất điều chỉnh pH	điều chỉnh giá trị pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 6,0
nước dùng để tiêm	lượng đủ.

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dung môi hữu cơ dùng để tiêm được chọn từ một hoặc nhiều chất thuộc nhóm bao gồm: polyetylen glycol 200, polyetylen glycol 300, polyetylen glycol 400, polyetylen glycol 600 và propylen glycol.

7. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó chất chống đông vón được chọn từ một hoặc nhiều chất thuộc nhóm bao gồm: mannitol, lactoza, dextran 20, dextran 40, dextran 70, sucroza, xylitol, sorbitol và trehaloza.

8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất điều chỉnh pH được chọn từ một hoặc nhiều chất thuộc nhóm bao gồm: axit xitric, axit clohydric, axit axetic băng, axit phosphoric, dinatri hydro phosphat, natri dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, kali dihydrophosphat, dinatri xitrat, trinatri xitrat và natri axetat, trong đó pH được điều chỉnh ở mức nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này là dung dịch silybin thích hợp dùng để tiêm.

10. Phương pháp bào chế dược phẩm theo điểm 9, trong đó bao gồm các bước sau đây: trộn silybin và dung môi hữu cơ với nhau, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng 40 đến 70°C để hỗn hợp tan ra, trộn sulfobutylete- β -cyclodextrin và nước để thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước để thu được dung dịch thuốc; thêm chất điều chỉnh pH để điều chỉnh pH của dung dịch thuốc về nằm trong khoảng từ 2 đến 8; thêm nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng/thể tích cacbon hoạt tính, lọc dung dịch thông qua thanh titan cỡ 1 μm sau đó qua bộ lọc cỡ 0,22 μm .

11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này ở dạng chế phẩm được làm đông khô dùng để tiêm, trong đó dung môi hữu cơ dùng để tiêm được lựa chọn là polyetylen glycol hoặc propylen glycol.

12. Phương pháp bào chế dược phẩm theo điểm 11, trong đó bao gồm các bước sau đây: trộn silybin và dung môi hữu cơ dùng để tiêm, gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong không 40 đến 70°C để hòa tan, thu được một pha hữu cơ; trộn sulfobutylete- β -cyclodextrin và chất chống đông vón để thu được pha nước; trộn đồng nhất pha hữu cơ với pha nước để thu được dung dịch thuốc; thêm chất điều chỉnh pH để điều chỉnh pH của dung dịch thuốc về nằm trong khoảng từ 2 đến 8; xử lý dung dịch thuốc với nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng/thể tích cacbon hoạt tính, lọc dung dịch qua thanh titan cỡ 1 μm , lọc qua bộ lọc cỡ 0,22 μm ; và đóng gói nhỏ, đông khô và hàn kín.

13. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dung môi hữu cơ dùng để tiêm là polyetylen glycol 400.

14. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó đồng dung môi là distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000.

15. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó chất chống đông vón là mannitol hoặc lactoza hoặc dextran 40.

16. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó chất điều chỉnh pH điều chỉnh pH ở mức nằm trong khoảng từ 2 đến 7.

17. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó chất điều chỉnh pH điều chỉnh pH ở mức nằm trong khoảng từ 2,5 đến 6.

18. Phương pháp theo điểm 10, trong đó bao gồm thêm bước bổ sung chất đồng dung môi vào pha hữu cơ, trong đó chất đồng dung môi được lựa từ một hoặc nhiều chất thuộc nhóm bao gồm: distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000, distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 5000, polysorbat 80, dầu thầu dầu được polyoxyl hydro hóa, và poly(etylen glycol)-khối-poly(propylen glycol)-khối-poly(etylen glycol).

19. Phương pháp theo điểm 12, trong đó bao gồm thêm bước bổ sung chất đồng dung môi vào pha hữu cơ, trong đó chất đồng dung môi được lựa từ một hoặc nhiều chất thuộc nhóm bao gồm: distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 2000, distearoyl phosphatidyletanolamin-polyetylen glycol 5000, polysorbat 80, dầu thầu dầu được polyoxyl hydro hóa, và poly(etylen glycol)-khối-poly(propylen glycol)-khối-poly(etylen glycol).

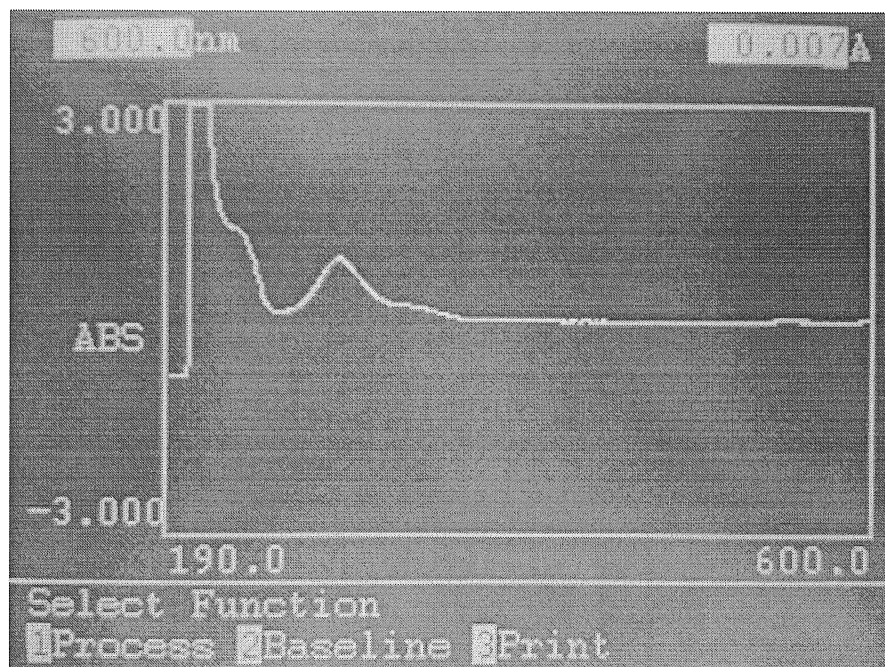


Fig.1

ABS: Độ hấp thụ (%)

190.0-600.0: Bước sóng

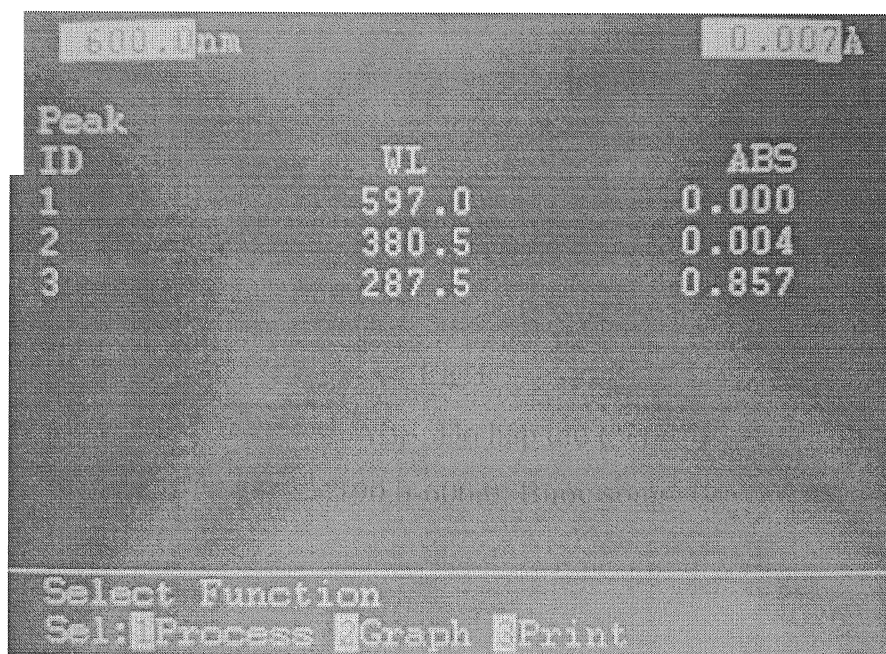
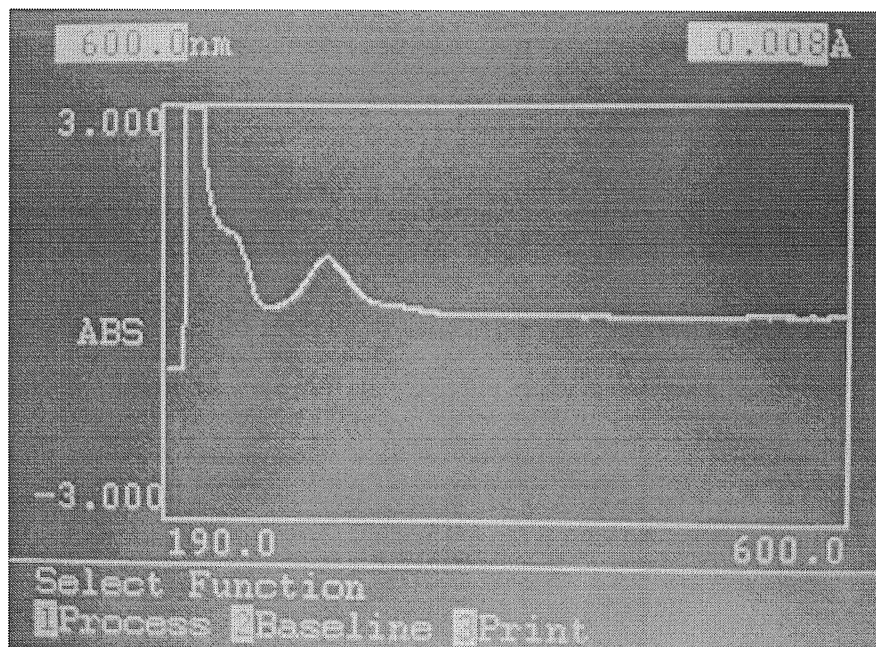


Fig.2

ABS: Độ hấp thụ (%)

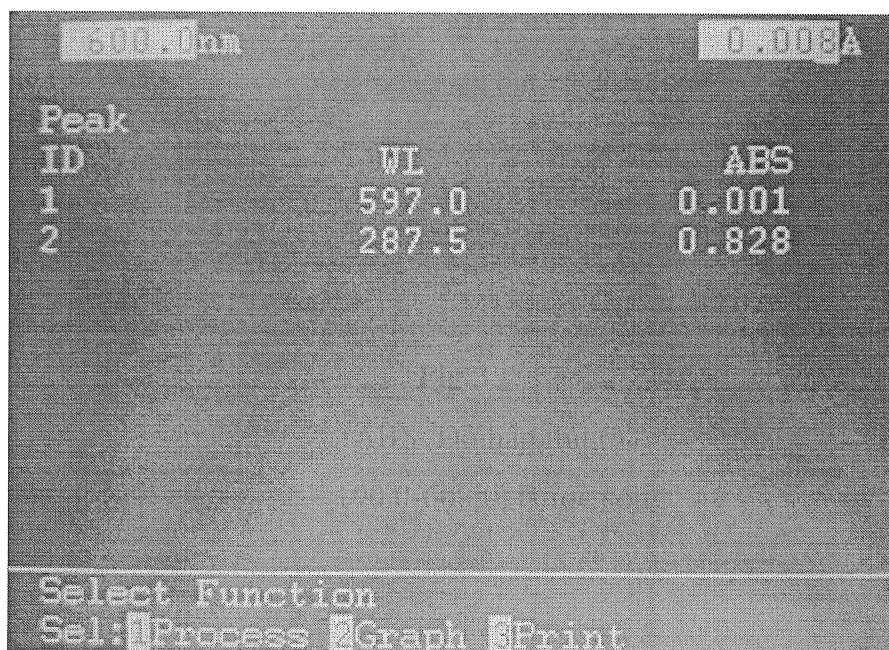
Peak ID: Số của đỉnh hấp thụ ở mỗi bước sóng

WL: Bước sóng (nm)

**Fig.3**

ABS: Độ hấp thụ (%)

190.0-600.0: Bước sóng

**Fig.4**

ABS: Độ hấp thụ (%)

Peak ID: Số của đỉnh hấp thụ ở mỗi bước sóng

WL: Bước sóng (nm)

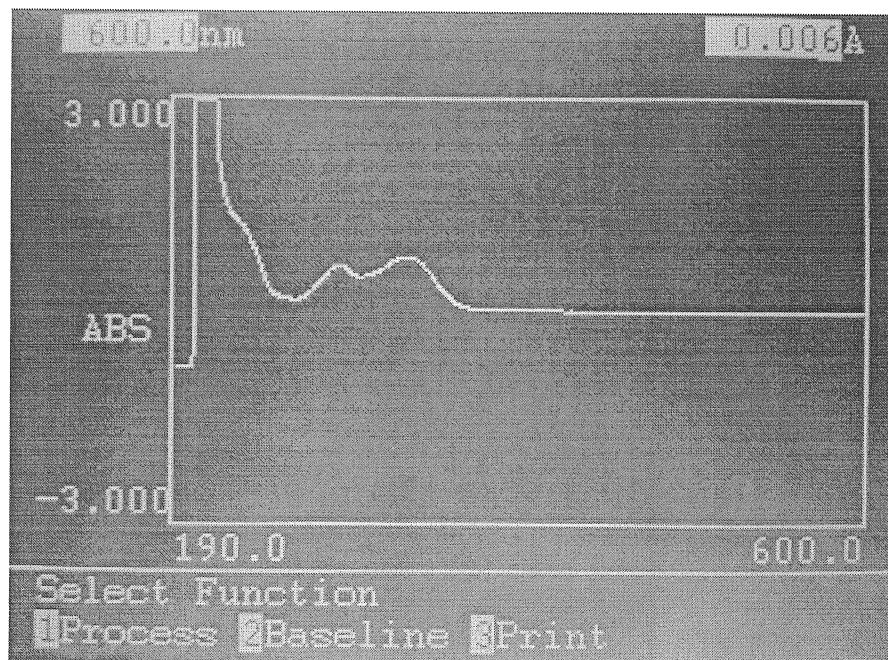


Fig.5

ABS: Độ hấp thụ (%)

190.0-600.0: Bước sóng

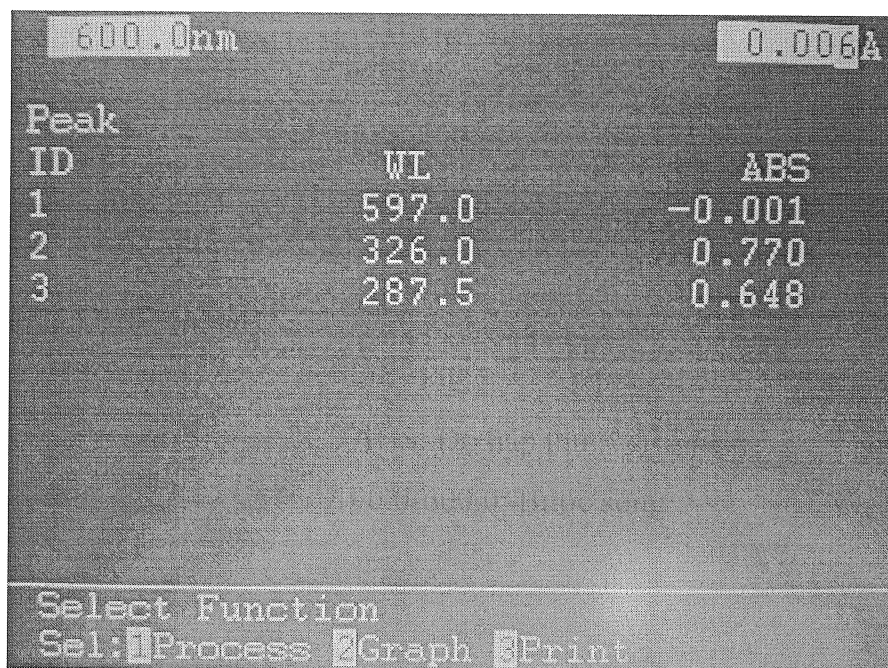


Fig.6

ABS: Độ hấp thụ (%)

Peak ID: Số của đỉnh hấp thụ ở mỗi bước sóng

WL: Bước sóng (nm)