



(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)



1-0028720

(51)⁷ A61L 15/16; A61K 45/00; A61K 47/04; (13) B
A61K 47/12; A61P 7/04; A61K 47/34;
A61L 27/00; A61K 31/734; A61K 47/22

(21) 1-2014-02082

(22) 22/11/2012

(86) PCT/JP2012/080339 22/11/2012

(87) WO/2013/077414 30/05/2013

(30) 2011-258268 25/11/2011 JP

(45) 25/07/2021 400

(43) 27/10/2014 319A

(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC. (JP)

115, Aza Kuguhara, Tateiwa, Muya-cho, Naruto-shi, Tokushima 772-8601, Japan

(72) FUKUDA, Tatsuru (JP); TAMURA, Hirofumi (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM CHỐNG DÍNH CƠ QUAN HOẶC LÀM TÁC NHÂN CẦM MÁU

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm có độ hòa tan trong nước tốt, chứa tác nhân gel hóa có tốc độ gel hóa nằm trong khoảng thích hợp, và hữu dụng làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm mà có thể có hiệu quả cầm máu tốt. Dược phẩm dạng bột được bào chế từ (A) tác nhân gel hóa, (B) muối của kim loại hóa trị hai và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit hữu cơ và axit vô cơ, và (C) polyetylen glycol.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất được phẩm có hiệu quả làm nguyên liệu y-sinh học để chống dính cơ quan hoặc làm tác nhân cầm máu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thông thường, các tác nhân gel hóa như alginat đã được sử dụng trong các nguyên liệu y-sinh học để sử dụng trong việc chống dính cơ quan, cầm máu, và các tác dụng tương tự.

Sự dính cơ quan là để chỉ trạng thái trong đó các cơ quan hoặc mô ban đầu gần nhau, nhưng được cách biệt với nhau thể hiện tính đơn vị. Sự dính cơ quan sau phẫu thuật ở vị trí khâu là một kiểu dính cơ quan gây viêm do con người tạo ra, và là một biến chứng dễ mắc phải, ở các mức độ khác nhau, do phẫu thuật. Mặc dù sự dính cơ quan không khó giải quyết khi chưa thể hiện triệu chứng bất kỳ, sự dính cơ quan đôi khi có thể gây ra, ví dụ, đau dạ dày, tắc nghẽn ruột (tắc ruột), và còi cọc, và do đó, các biện pháp khác nhau được thực hiện để chống dính cơ quan này. Cho đến nay, nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan đã được báo cáo sử dụng tác nhân gel hóa bao gồm màng bao bọc tế bào chứa canxi alginat là thành phần chính (xem tài liệu sáng chế 1), chế phẩm chứa polysacarit như axit alginic, hợp chất chứa nhóm axit carboxylic, và nước (xem tài liệu sáng chế 2), và tương tự. Khi nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan này được sử dụng (trong quá trình phẫu thuật), nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan được hòa tan trong nước để tác nhân gel hóa tạo gel, và khi đạt được độ đặc của gel thích hợp, nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan được sử dụng cho vùng cần can thiệp.

Nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan này sử dụng tác nhân gel hóa có tốc độ gel hóa khác nhau phụ thuộc vào cấu tạo của chúng, và có rất nhiều nguyên liệu y-sinh học mà bề mặt tiếp xúc trải qua sự gel hóa phù hợp nhanh chóng với nó khi được đưa vào tiếp xúc với chất gia tăng gel hóa như canxi và với nó sự gel hóa sẽ tốn một thời gian đáng kể. Nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan đòi hỏi cần thể hiện độ nhớt thích hợp để sử dụng cho vùng cần can thiệp khi sử dụng. Tốc độ gel hóa quá nhanh hoặc quá chậm của tác nhân gel hóa sẽ khiến cho

khả năng xử lý thấp. Nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan thông dụng sử dụng tác nhân gel hóa có vấn đề trong đó khó để kiểm soát tốc độ gel hóa và khả năng xử lý của chúng là kém. Cụ thể, nếu axit alginic được sử dụng làm tác nhân gel hóa, động cơ quay ở tốc độ đáng kể là cần thiết để hòa tan axit alginic trong nước, và do đó môi trường phân tán như etanol là cần thiết.

Mặt khác, do nguyên liệu y-sinh học có thuận lợi của tác dụng cầm máu của tác nhân gel hóa, ví dụ, băng bó vết thương ở dạng băng hoặc dạng bột chứa alginat đã được báo cáo (xem tài liệu sáng chế 3). Tuy nhiên, với nguyên liệu y-sinh học chứa tác nhân gel hóa được tạo thành dạng băng hoặc bột, việc băng bó vết thương đã được gel hóa trước khi đơn thuần bao phủ bề mặt của vị trí bị thương, và không làm ngừng chảy máu trong quá trình gel hóa bên trong vị trí bị thương. Do đó, tác dụng cầm máu là chưa đủ.

Với tình trạng lĩnh vực như vậy, mong muốn phát triển được phẩm có độ hòa tan trong nước khá tốt, chứa tác nhân gel hóa có tốc độ gel hóa thích hợp, và hữu hiệu làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan. Tuy nhiên, vẫn mong muốn phát triển được phẩm có hiệu quả cầm máu tuyệt vời nhờ tác nhân gel hóa.

Tài liệu đối chứng

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP 11-253547A

Tài liệu sáng chế 2: JP 2003-153999A

Tài liệu sáng chế 3: JP 7-136240A

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm có độ hòa tan trong nước tốt, chứa tác nhân gel hóa có tốc độ gel hóa nằm trong khoảng thích hợp, và hữu ích làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan. Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất được phẩm có hiệu quả cầm máu tuyệt vời.

Cách thức giải quyết vấn đề

Nhờ tiến hành sự nghiên cứu chuyên sâu để giải quyết các vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng khi tác nhân gel hóa, muối kim loại hóa trị

hai của axit hữu cơ và/hoặc axit vô cơ, và polyetylen glycol được sử dụng kết hợp, được phẩm biểu hiện độ hòa tan trong nước tốt, trải qua sự gel hóa ở tốc độ gel hóa thích hợp khi tiếp xúc với nước, và lý giải các đặc tính thích hợp của nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan. Hơn nữa, các tác giả sáng chế thấy rằng, khi áp dụng ở dạng bột cho vùng cần tác động cùng lúc đó bị chảy máu, được phẩm trong đó các thành phần nêu trên được kết hợp sử dụng tạo gel ở vùng chịu ảnh hưởng và có thể làm ngừng chảy máu một cách hữu hiệu, và do đó có hiệu quả làm tác nhân cầm máu. Dựa vào các phát hiện này, các tác giả sáng chế tiếp tục tiến hành nghiên cứu và hoàn thành sáng chế này.

Tức là, sáng chế có các khía cạnh sau:

Mục 1. Dược phẩm rắn chứa (A) tác nhân gel hóa, (B) muối của kim loại hóa trị hai và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit hữu cơ và axit vô cơ, và (C) polyetylen glycol.

Mục 2. Dược phẩm theo mục 1, còn chứa (D) axit hữu cơ hoặc muối kim loại kiềm của nó.

Mục 3. Dược phẩm theo mục 1 hoặc 2, trong đó thành phần (A) là axit alginic, muối được dụng của axit alginic, hoặc pectin.

Mục 4. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó kim loại hóa trị hai trong thành phần (B) là canxi.

Mục 5. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó thành phần (B) ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm canxi phosphat dibazơ và canxi gluconat.

Mục 6. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó thành phần (C) có khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 1000 đến 20000.

Mục 7. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, trong đó thành phần (C) là macrogol 4000.

Mục 8. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, trong đó thành phần (D) là axit gluconic hoặc glucono- δ -lacton.

Mục 9. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, chứa

thành phần (D) với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 50 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của thành phần (B).

Mục 10. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9, được sử dụng làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan.

Mục 11. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9, được sử dụng làm tác nhân cầm máu.

Mục 12. Sử dụng dược phẩm rắn chứa (A) tác nhân gel hóa, (B) muối của kim loại hóa trị hai và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit hữu cơ và axit vô cơ, và (C) polyetylen glycol, để sản xuất nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan.

Mục 13. Sử dụng dược phẩm rắn chứa (A) tác nhân gel hóa, (B) muối của kim loại hóa trị hai và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit hữu cơ và axit vô cơ, và (C) polyetylen glycol, để sản xuất tác nhân cầm máu.

Mục 14. Phương pháp chống dính cơ quan bao gồm bước pha chế dung dịch bằng cách phối hợp dung môi nước với dược phẩm rắn chứa (A) tác nhân gel hóa, (B) muối của kim loại hóa trị hai và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit hữu cơ và axit vô cơ, và (C) polyetylen glycol; và sử dụng dung dịch này cho vùng cần tác động mà tại đó sự dính cơ quan cần được ngăn chặn.

Mục 15. Phương pháp cầm máu bao gồm bước sử dụng dược phẩm rắn chứa (A) tác nhân gel hóa, (B) muối của kim loại hóa trị hai và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit hữu cơ và axit vô cơ, và (C) polyetylen glycol cho vùng cần tác động mà tại đó cần cầm máu.

Hiệu quả của sáng chế

Trong dược phẩm theo sáng chế, tác nhân gel hóa có độ hòa tan tăng lên, và phản ứng gel hóa có thể được bắt đầu khi dược phẩm ở trạng thái được phân tán đều trong dung môi như nước, bằng cách đó có thể tạo ra gel đồng nhất mà không sinh vón cục. Hơn nữa, khi dược phẩm theo sáng chế được phối hợp với dung môi như nước, tác nhân gel hóa (sau đây gọi là thành phần (A)) và muối của kim loại hóa trị hai và axit hữu cơ và/hoặc axit vô cơ (sau đây gọi là thành phần (B)) được phân tán đều trong dung môi do polyetylen glycol (sau đây được gọi là thành phần

(C)), và kim loại hóa trị hai được giải phóng dần từ thành phần (B), do đó cho phép gel hóa từ từ. Ngoài ra, với dược phẩm theo sáng chế, sự điều chỉnh tỷ lệ của thành phần (A) với thành phần (B) làm cho có thể kiểm soát dễ dàng và thích hợp tốc độ gel hóa. Hơn nữa, với dược phẩm theo sáng chế, sự điều chỉnh tỷ lệ của thành phần (A) với thành phần (B) cũng khiến cho có thể kiểm soát độ chắc của gel sao cho nó nằm trong khoảng thích hợp. Hơn nữa, gel được tạo ra bằng cách trộn dược phẩm theo sáng chế với dung môi có thể ức chế hữu hiệu sự dính cơ quan của cơ thể như dây chằng, thần kinh, mạch máu, và cơ quan; hệ thần kinh não; và tương tự. Như mô tả ở trên, dược phẩm theo sáng chế có độ hòa tan trong nước xuất sắc và cho phép tốc độ gel hóa của tác nhân gel hóa được điều chỉnh thích hợp, và do đó chứng minh khả năng xử lý tuyệt vời trong các hệ y học. Hơn nữa, dược phẩm chứng minh hiệu quả chống dính cơ quan một cách xuất sắc trên mô cơ thể và do đó hiệu quả làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan. Cụ thể, dược phẩm theo sáng chế hữu hiệu làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan trong lĩnh vực chỉnh hình đối với dây chằng, thần kinh, mạch máu, và tương tự, và trong lĩnh vực phẫu thuật tiêu hóa cho các cơ quan và tương tự.

Ngoài ra, khi sử dụng ở dạng bột cho vùng cần tác động có chảy máu, dược phẩm theo sáng chế có thể chứng tỏ hiệu quả cầm máu tốt bằng cách tạo gel ở vị trí chảy máu. Cụ thể, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng bột và do đó có thể sử dụng cho và quanh vùng cần tác động mà tại đó cần cầm máu bất kể hình dáng của vị trí dùng, và hơn nữa, gel có thể tạo ra ở trạng thái dính cơ quan chặt với vùng cần tác động, do đó có thể cầm máu hữu hiệu.

Hơn nữa, dược phẩm theo sáng chế trở thành gel ở vùng cần tác động mà nó được sử dụng, và vẫn ở lại vùng cần tác động trong một khoảng thời gian cụ thể. Do đó, dược phẩm theo sáng chế nếu được phối hợp với dược chất thì khiến cho dược chất này được giải phóng từ từ tại vùng cần tác động. Ngoài ra, do dược phẩm theo sáng chế có thể được bảo quản ở trạng thái rắn, do đó dược phẩm gần như không bị ảnh hưởng bởi, ví dụ, nhiệt độ, và thể hiện tính ổn định bảo quản tốt.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là biểu đồ thể hiện kết quả đo khoảng di chuyển của dây chằng cơ

gấp sâu trong ngón của chi trước (sự chênh lệch giữa góc gấp trước và sau khi sử dụng) là vị trí hoạt động của mỗi nhóm trong Ví dụ thử nghiệm 8.

FIG. 2A là ảnh thể hiện vị trí hoạt động (dây chằng cơ gấp sâu trong ngón của chi trước) của chuột của nhóm đối chứng trong Ví dụ thử nghiệm 8. FIG. 2B là ảnh thể hiện vị trí hoạt động (dây chằng cơ gấp sâu trong ngón của chi trước) của chuột trong nhóm sử dụng 1 trong Ví dụ thử nghiệm 8.

FIG. 3 là biểu đồ thể hiện kết quả đánh giá điểm số dính cơ quan tổng cộng của mỗi nhóm trong Ví dụ thử nghiệm 9.

FIG. 4A là ảnh thể hiện phần bị kẹp của chuột mà trên đó được phủ dạng bột trong Ví dụ 15 được phun lên trong Ví dụ thử nghiệm 10. FIG. 4B là ảnh chụp được khi được phủ đã gel hóa được loại đi 5 phút sau khi phun được phủ dạng bột trong Ví dụ thử nghiệm 10. FIG. 4C là ảnh chụp được khi bột natri alginate được phun lên trên phần bị kẹp của trong Ví dụ thử nghiệm 10.

FIG. 5 là biểu đồ thể hiện kết quả đo lượng chảy máu trong mỗi nhóm trong Ví dụ thử nghiệm 11.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dược phẩm

Dược phẩm theo sáng chế là dạng rắn và chứa (A) tác nhân gel hóa, (B) muối của kim loại hóa trị hai và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit hữu cơ và axit vô cơ, và (C) polyetylen glycol. Sau đây, dược phẩm theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết. Ở đây, đơn vị "% trọng lượng/thể tích" để chỉ g/100 mL.

Thành phần (A)

Tác nhân gel hóa (thành phần (A)) được sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là tương thích về mặt sinh học hoặc có thể hấp thụ sinh học do nó được sử dụng lên cơ thể sống. Ví dụ bao gồm axit alginic, natri alginate, kali alginate, propylen glycol alginate, pectin, gôm gelatin, carageenan, glucomanan, gôm guar, gôm đậu cào cào, gôm xanthan, glucoza, tinh bột carboxymethyl, mannoza, galactosa, arabinoza, fucoza, riboza, fructoza, dextran, và tương tự. Các ví

dự được ưu tiên bao gồm axit alginic, natri alginat, canxi alginat, kali alginat, propylen glycol alginat, pectin, gôm gelan, carageenan, glucomanan, gôm guar, và tương tự.

Từ quan điểm để đạt được một cách hiệu quả hơn tác dụng kiểm soát tốc độ gel hóa sao cho nó nằm trong khoảng thích hợp và có hiệu quả cầm máu, trong số các tác nhân gel hóa, axit alginic, muối được dụng (ví dụ, muối kim loại kiềm) của axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, và pectin là thích hợp. Ví dụ cụ thể về tác nhân gel hóa thích hợp như vậy bao gồm axit alginic, natri alginat, canxi alginat, kali alginat, propylen glycol alginat, và pectin; tốt hơn nữa là axit alginic, natri alginat, canxi alginat, kali alginat, natri alginat, và pectin; và đặc biệt ưu tiên, natri alginat.

Natri alginat hiện có bán trên thị trường và ví dụ bao gồm IL-6G series G Kimica Algin High (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 50 đến 80 mPa·s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 680000), I-1G (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 100 đến 200 mPa·s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 720000), I-3G (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 300 đến 400 mPa·s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 800000), và tương tự; IL-6 series I Kimica Algin (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 50 đến 80 mPa·s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 690000), I-1 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 80 đến 200 mPa·s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 860000), I-3 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 300 đến 400 mPa·s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 770000), I-5 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 500 đến 600 mPa·s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 800000), I-8 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 800 đến 900 mPa·s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 790000), IL-1 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = khoảng 15 mPa·s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 260000), IL-2 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 20 đến 50 mPa·s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 580000), và tương tự; ULV-5 Kimica Algin ULV-series (độ nhớt của dung

dịch nước 10% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 500 đến 600 mPa.s; độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = khoảng 4 mPa.s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 80000), ULV-10 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = khoảng 7 mPa.s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 90000), ULV-20 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = khoảng 10 mPa.s; khối lượng phân tử trung bình khoảng 200000), và tương tự (tất cả được sản xuất bởi Kimica Corporation). Tốt hơn là I-1G, I-3G, I-1, IL-1, ULV-5, ULV-10, ULV-20, và tương tự.

Các thành phần (A) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc có thể sử dụng dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần.

Khi khối lượng phân tử trung bình của tác nhân gel hóa sử dụng làm thành phần (A) quá cao, dược phẩm theo sáng chế có độ nhớt cao và không thể đến được vị trí mong muốn, ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể duy trì hiệu quả lâu hơn thời gian cần thiết để chống dính cơ quan hoặc cầm máu. Mặt khác, khi khối lượng phân tử trung bình của tác nhân gel hóa sử dụng làm thành phần (A) quá thấp, dược phẩm không thể lưu lại trên vùng cần tác động. Do đó, khối lượng phân tử trung bình của tác nhân gel hóa có thể được thiết lập thích hợp khi xét đến sự sử dụng, vị trí sử dụng, và yếu tố tương tự của dược phẩm theo sáng chế.

Ví dụ, trong trường hợp mà natri alginat được sử dụng làm tác nhân gel hóa và dược phẩm theo sáng chế được sử dụng làm tác nhân chống dính cơ quan, để đạt được khả năng lưu trú thích hợp trên vùng cần tác động, tốt hơn là sử dụng natri alginat có khối lượng phân tử trung bình bằng 600000 hoặc thấp hơn, và để đạt được độ bền chắc của gel cần cho hiệu quả chống dính cơ quan, tốt hơn là sử dụng natri alginat có khối lượng phân tử trung bình bằng 50000 hoặc cao hơn. Trong trường hợp sử dụng natri alginat làm tác nhân gel hóa và dược phẩm theo sáng chế được sử dụng làm tác nhân chống dính cơ quan, tốt hơn nữa là khối lượng phân tử trung bình của natri alginat có thể nằm trong khoảng từ 80000 đến 500000.

Trong trường hợp mà natri alginat được sử dụng làm tác nhân gel hóa và dược phẩm theo sáng chế được sử dụng làm tác nhân cầm máu, để thu được độ nhớt cần thiết cho hiệu quả cầm máu, tốt hơn là sử dụng natri alginat có khối lượng

phân tử trung bình là 100000 hoặc cao hơn, và tốt hơn nữa là natri alginate có khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 100000 đến 900000.

Lưu ý rằng, trong trường hợp khi hai hoặc nhiều kiểu natri alginate được sử dụng kết hợp, khối lượng phân tử trung bình nêu trên của natri alginate để chỉ giá trị tính toán được từ hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều kiểu natri alginate.

Hàm lượng thành phần (A) của dược phẩm theo sáng chế, ví dụ, có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 99% trọng lượng so với toàn bộ khối lượng dược phẩm. Cụ thể hơn, trong trường hợp mà dược phẩm được sử dụng làm tác nhân chống dính cơ quan, xét về khả năng phân tán thành phần (A) trong dược phẩm và độ hòa tan của nó trong dung môi, hàm lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 50% trọng lượng và tốt hơn nữa là từ 5 đến 25% trọng lượng. Trong trường hợp mà dược phẩm được sử dụng làm tác nhân cầm máu, hàm lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 40 đến 99% trọng lượng và tốt hơn nữa là 50 đến 80% trọng lượng.

Thành phần (B)

Muối của kim loại hóa trị hai và axit hữu cơ và/hoặc axit vô cơ sử dụng theo sáng chế (thành phần (B)) không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là muối được dùng.

Ví dụ về axit cấu tạo nên thành phần (B) bao gồm axit hữu cơ như axit gluconic, axit lactic, axit oxalic, axit xitric, và axit axetic; và axit vô cơ như axit sulfuric, axit clohydric, axit phosphoric, và axit nitric.

Ví dụ về kim loại hóa trị hai cấu tạo nên thành phần (B) bao gồm bari, magie, canxi, sắt, và tương tự. Trong số các kim loại hóa trị hai này, canxi là được ưu tiên.

Ví dụ cụ thể về thành phần (B) bao gồm canxi lactat, canxi gluconat, canxi sulfat, canxi xitrat, canxi phosphat dibazơ (canxi monohydro phosphat dihydrat), và hợp chất tương tự. Trong số các thành phần (B), từ quan điểm đạt được hiệu quả kiểm soát tốc độ gel hóa nằm trong khoảng thích hợp và hiệu quả cầm máu hữu hiệu hơn, muối có độ hòa tan trong nước thấp là thích hợp. Ví dụ về muối có độ hòa tan trong nước thấp bao gồm canxi sulfat, canxi xitrat, canxi monohydro phosphat dihydrat, và canxi carbonat, và gel đồng nhất có thể được tạo ra bằng cách

sử dụng chất gia tốc ion hóa hoặc chất làm chậm. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "độ hòa tan trong nước thấp" bao gồm cả thuật ngữ "ít tan", "rất ít tan", và "thực tế là không tan hoặc không tan" được định nghĩa trong Dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ 16. Ở đây, thuật ngữ này có nghĩa là để hòa tan 1 g chất tan (thành phần (B)) thì cần 100 mL dung môi hoặc nhiều hơn.

Ví dụ thích hợp về thành phần (B) bao gồm canxi phosphat dibazơ, canxi monohydro phosphat dihydrat, và canxi carbonat.

Các thành phần (B) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc có thể sử dụng dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần.

Hàm lượng của thành phần (B) trong dược phẩm theo sáng chế là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 1 đến 10% trọng lượng.

Về dược phẩm theo sáng chế, tỷ lệ của thành phần (A) với thành phần (B) không bị giới hạn cụ thể. Tỷ lệ của thành phần (B) với thành phần (A) càng cao, tốc độ gel hóa càng cao và độ bền chắc của gel càng cao. Do đó, khi cân nhắc về các phản ứng của chúng, tỷ lệ này được thiết lập một thích hợp theo sự sử dụng, vị trí áp dụng, và các tính chất tương tự của dược phẩm. Ví dụ, trong trường hợp mà dược phẩm được sử dụng làm tác nhân chống dính cơ quan, tỷ lệ thỏa mãn điều kiện này không lớn hơn 1 phần trọng lượng của thành phần (B) được sử dụng tính trên phần trọng lượng của thành phần (A) làm cho có thể duy trì độ chắc của gel thấp khi trộn với dung môi nước cho đến khi sử dụng.

Từ quan điểm đạt được tác dụng kiểm soát tốc độ gel hóa sao cho nằm trong khoảng thích hợp, có hiệu quả chống dính cơ quan, và có hiệu quả cầm máu hữu hiệu hơn, nên đáp ứng điều kiện là từ 0,01 đến 1 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 0,02 đến 1 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là 0,03 đến 0,3 phần trọng lượng của thành phần (B) được sử dụng trên mỗi phần trọng lượng của thành phần (A).

Thành phần (C)

Polyetylen glycol (PEG) (thành phần (C)) sử dụng trong sáng chế không bị

giới hạn cụ thể miễn là nó chấp nhận được về mặt dược lý.

Mong muốn rằng polyetylen glycol được sử dụng trong sáng chế là chất rắn ở nhiệt độ bình thường, và khối lượng phân tử trung bình của nó có thể là, ví dụ, khoảng 1000 hoặc cao hơn và tốt hơn là khoảng 3000 hoặc cao hơn. Cụ thể, khối lượng phân tử trung bình có thể là khoảng 1000 đến khoảng 20000 và tốt hơn là khoảng 4000 đến khoảng 20000. Polyetylen glycol có khối lượng phân tử trung bình thấp hơn 1000 thì không phải ở dạng rắn ở nhiệt độ bình thường, và polyetylen glycol có khối lượng phân tử trung bình hơn 20000 sẽ có độ nhớt cao, như vậy khó xử lý polyetylen glycol trong khi sản xuất. Ở đây, khối lượng phân tử trung bình của polyetylen glycol là để chỉ giá trị đo được theo phương pháp khối lượng phân tử trung bình với "macrogol 400" theo Dược điển Nhật Bản xuất bản lần thứ 16.

Ví dụ cụ thể về thành phần (C) bao gồm macrogol 1000, macrogol 1500, macrogol 1540, macrogol 3000, macrogol 3350, macrogol 4000, macrogol 6000, macrogol 8000, macrogol 20000, và tương tự được nêu trong Dược điển Nhật Bản xuất bản lần thứ 16 và được coi là nguyên liệu thô cho dược phẩm trong phần Tá dược Nhật Bản. Trong số đó, từ quan điểm mang lại hiệu quả tốt hơn để kiểm soát tốc độ gel hóa sao cho nó nằm trong khoảng thích hợp và có hiệu quả cầm máu tốt hơn, macrogol 3350, macrogol 4000, macrogol 6000, và macrogol 20000 là được ưu tiên, và macrogol 3350 và macrogol 4000 là được ưu tiên hơn.

Các thành phần (C) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần.

Theo quan điểm phân tán/hòa tan hữu hiệu các thành phần khác (thành phần (A) và thành phần (B)) và cho phép phản ứng đồng đều cũng như theo quan điểm mang lại hiệu quả tốt hơn để kiểm soát tốc độ gel hóa sao cho nó nằm trong khoảng thích hợp và có hiệu quả cầm máu tốt hơn nhờ lợi thế về tốc độ hòa tan của polyetylen glycol, mong muốn rằng thành phần (C) được chứa trong dược phẩm của sáng chế ở dạng bao phủ ít nhất là thành phần (A).

Hàm lượng của thành phần (C) trong dược phẩm theo sáng chế thay đổi phụ thuộc vào việc sử dụng dược phẩm, và có thể được thiết lập một cách thích hợp

nằm trong khoảng từ 1 đến 99% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của dược phẩm. Cụ thể hơn, trong trường hợp mà dược phẩm theo sáng chế được sử dụng làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan, hàm lượng thành phần (C) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20 đến 99% trọng lượng và tốt hơn nữa là từ 50 đến 80% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm. Ngoài ra, trong trường hợp mà dược phẩm theo sáng chế được sử dụng làm tác nhân cầm máu, từ quan điểm đồng thời đạt được sự hấp thụ vào máu và khả năng lưu lại trên vùng cần tác động để đạt được hiệu quả cầm máu hữu hiệu hơn, hàm lượng thành phần (C) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng và tốt hơn nữa là từ 1 đến 10% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

Thành phần (D)

Hơn nữa, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa axit hữu cơ hoặc muối của kim loại kiềm của nó (thành phần (D)), ngoài các thành phần (A) đến (C). Việc chứa thành phần (D) làm cho dược phẩm này có thể gia tăng hơn nữa hiệu quả kiểm soát tốc độ gel hóa sao cho nó nằm trong khoảng thích hợp và có hiệu quả cầm máu.

Axit hữu cơ được sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và ví dụ bao gồm glucono- δ -lacton, axit gluconic, axit glucuronic, axit galacturonic, axit oxalic, axit xitric, axit axetic, và tương tự. Ví dụ về muối của axit hữu cơ bao gồm các muối natri, các muối kali, và các muối tương tự. Trong số đó, từ quan điểm mang lại hiệu quả tốt hơn để điều chỉnh tốc độ gel hóa sao cho nó nằm trong khoảng thích hợp và có hiệu quả cầm máu cho dược phẩm theo sáng chế, glucono- δ -lacton, axit gluconic, và muối của kim loại kiềm của axit gluconic là được ưu tiên, và natri gluconat và glucono- δ -lacton được ưu tiên hơn. Lưu ý rằng, glucono- δ -lacton là hợp chất mà được thủy phân thành axit gluconic khi được cho tiếp xúc với nước và có tính axit.

Các thành phần (D) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần.

Hàm lượng thành phần (D) trong dược phẩm theo sáng chế có thể là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1 đến 60% trọng lượng và tốt hơn là từ 2 đến 50% trọng

lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm. Cụ thể hơn, trong trường hợp mà dược phẩm được sử dụng làm tác nhân chống dính cơ quan, hàm lượng thành phần (D) có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 15% trọng lượng, và trong trường hợp mà dược phẩm được sử dụng làm tác nhân cầm máu, hàm lượng thành phần (D) nằm trong khoảng từ 15 đến 40% trọng lượng.

Tỷ lệ trộn thành phần (B) và thành phần (D) theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và từ quan điểm gia tăng hơn nữa hiệu quả điều chỉnh tốc độ gel hóa sao cho nằm trong khoảng thích hợp, hiệu quả chống dính cơ quan, và hiệu quả cầm máu, nên thỏa mãn điều kiện là 0,01 đến 80 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 2 đến 50 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 3 đến 30 phần trọng lượng của thành phần (D) được sử dụng so với 1 phần trọng lượng của thành phần (B). Khi hàm lượng thành phần (D) nhỏ hơn 0,01 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của thành phần (B), tốc độ gel hóa là chậm, và hầu như không có hiệu quả chống dính cơ quan và hiệu quả cầm máu, và khi hàm lượng thành phần (D) vượt quá 80 phần trọng lượng, tốc độ gel hóa là rất cao, và khả năng xử lý có thể bị suy giảm.

Các thành phần khác

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa, ngoài các thành phần nêu trên, các thành phần dược lý khác như như tác nhân vi khuẩn, kháng sinh, tác nhân chống viêm, tác nhân cải thiện tuần hoàn máu, steroid, chất ức chế enzym, yếu tố tăng trưởng, và các vitamin khác nhau cần thiết để, ví dụ, thúc đẩy hiệu quả điều trị và phòng ngừa sự nhiễm khuẩn. Do dược phẩm theo sáng chế tạo gel trên vùng cần tác động ở đó chế phẩm được áp dụng và giữ trong một khoảng thời gian cụ thể, việc chứa các thành phần dược lý nêu trên làm cho dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng một kiểu hệ phân phối thuốc nhằm giải phóng các thành phần dược lý.

Hơn nữa, dược phẩm theo sáng chế còn có thể chứa các chất phụ gia như tá dược, chất kết dính, chất làm trơn, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, tác nhân tạo màu, và chất làm khô nếu cần.

Tốc độ gel hóa

Các thành phần (A) đến (C) và, nếu cần, thành phần (D) được đưa vào dược

phẩm theo sáng chế, do đó khiến cho nó có khả năng điều chỉnh tốc độ gel hóa để nằm trong khoảng thích hợp và cũng tạo ra hiệu quả cầm máu tốt. Ở đây, tốc độ gel hóa thích hợp là để chỉ tốc độ mà có thể đảm bảo đủ thời gian cho đến khi được phẩm tác dụng lên vùng cần tác động, và ví dụ, ở điều kiện nhiệt độ 25°C , $\omega = 3.142 \text{ rad/giây}$, và $f = 0,5000\text{Hz}$ trong quá trình đo độ nhớt đàn hồi, thời gian cho đến khi đạt được môđun đàn hồi bảo quản $G' = \text{môđun độ cứng hao hụt } G''$ có thể là từ 1 đến 60 phút, và tốt hơn là từ 3 đến 40 phút. Các quá trình đo tốc độ gel hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng lưu biến kế.

Dạng dược phẩm

Dạng dược phẩm theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là dược phẩm này là dạng rắn, và tốt hơn là dược phẩm ở dạng bột. Trong trường hợp mà dược phẩm theo sáng chế là dạng bột, cỡ hạt của nó không bị giới hạn cụ thể, và ví dụ, cỡ hạt đo được bằng phương pháp rây có thể nằm trong khoảng từ 200 đến $2000 \mu\text{m}$ và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 355 đến $1000 \mu\text{m}$.

Phương pháp bào chế

Dược phẩm theo sáng chế được bào chế bằng cách trộn các thành phần (A) đến (C) và, nếu cần, thành phần (D) và các thành phần dược lý và các chất phụ gia khác và xử lý hỗn hợp thành dạng mong muốn. Ví dụ thích hợp về phương pháp bào chế dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm các bước sau:

Bước thứ nhất: hòa tan thành phần (C);

Bước thứ hai: trộn thành phần (A) và thành phần (B) và, nếu cần, thành phần (D) và thành phần dược lý và các chất phụ gia khác vào dung dịch chứa thành phần (C) thu được trong bước thứ nhất; và

Bước thứ 3: hóa rắn hỗn hợp thu được trong bước thứ hai và tạo hình nó thành dạng mong muốn.

Việc hòa tan thành phần (C) trong bước thứ nhất có thể được tiến hành bằng, ví dụ, phương pháp trong đó thành phần (C) được hòa tan bằng nhiệt hoặc phương pháp trong đó thành phần (C) được hòa tan trong dung môi. Trong trường hợp mà thành phần (C) được hòa tan bằng nhiệt, điều kiện nhiệt độ được chọn thích hợp với kiểu của thành phần (C) được sử dụng, và ví dụ, nhiệt độ có thể nằm trong

khoảng từ 50 đến 90°C và tốt hơn là từ 60 đến 80°C. Trong trường hợp mà thành phần (C) được hòa tan trong dung môi, ví dụ, thành phần (C) có thể được trộn để thu được nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 20% trọng lượng với dung môi như dung dịch etanol từ 90 đến 99% thể tích. Trong trường hợp mà dược phẩm theo sáng chế cần phải có hàm lượng thành phần (C) tương đối cao (ví dụ, trong trường hợp mà dược phẩm được sử dụng làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan), tốt hơn là bước thứ nhất được thực hiện bằng cách hòa tan bằng nhiệt, và trong trường hợp mà dược phẩm theo sáng chế phải có hàm lượng thành phần tương đối thấp (C) (ví dụ, khi dược phẩm được sử dụng làm tác nhân cầm máu), tốt hơn là bước thứ nhất được tiến hành bằng cách hòa tan trong dung môi.

Trong trường hợp mà thành phần (C) được hòa tan trong dung môi trong bước thứ nhất, dung môi có thể được loại bỏ trong khi hoặc sau khi trộn ở bước thứ hai. Việc tạo hình hỗn hợp thành dạng mong muốn ở bước thứ ba có thể được thực hiện bằng phương pháp tạo hình đã biết như nghiền bột hoặc tạo hạt theo hình dạng mong muốn.

Do dược phẩm theo sáng chế được áp dụng đối với cơ thể sống, mong muốn đưa dược phẩm đi xử lý sát khuẩn. Phương pháp sát khuẩn không bị giới hạn cụ thể, và ví dụ bao gồm sát khuẩn EOG, sát khuẩn bằng chùm electron, sát khuẩn bằng tia γ , chiếu xạ UV, và phương pháp tương tự, và từ quan điểm duy trì được tính ổn định của tác nhân gel hóa, phương pháp sát khuẩn bằng chùm electron, sát khuẩn EOG, và sát khuẩn bằng tia γ là được ưu tiên.

Sử dụng

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan hoặc tác nhân cầm máu.

Trong trường hợp mà dược phẩm theo sáng chế được sử dụng làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan, dược phẩm được trộn với lượng thích hợp của dung môi chứa nước (như nước hoặc nước muối sinh lý) để pha chế dung dịch, và khi hỗn hợp thể hiện độ nhớt thích hợp, hỗn hợp này được sử dụng cho vùng cần tác động mà ở đó sự dính cơ quan cần được ngăn ngừa. Khi sử dụng cho vùng cần tác động mà tại đó cần chống dính cơ quan, dược phẩm theo sáng chế trải qua sự

gel hóa trên vùng cần tác động, và sẽ tạo thành gel với độ bền chắc thích hợp mà chúng tỏ rằng chức năng chống dính cơ quan được hình thành. Khi dung dịch chứa được phẩm theo sáng chế được pha chế, tỷ lệ của dung môi nước phối hợp là không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, dung môi nước có thể là ở khoảng từ 1 đến 99 phần trọng lượng và tốt hơn là khoảng từ 3 đến 90 phần trọng lượng trên một phần theo trọng lượng của được phẩm theo sáng chế. Hơn nữa, phương pháp ứng dụng dung dịch chứa được phẩm theo sáng chế cho vùng cần tác động không bị giới hạn cụ thể, và dung dịch này có thể được áp dụng lên vùng cần tác động bằng, ví dụ, xi lanh, chổi quét, hoặc tương tự. Trong trường hợp được phẩm theo sáng chế được sử dụng làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan, được phẩm có thể được sử dụng với lượng thích hợp được chọn theo tình trạng của vùng cần tác động. Ví dụ, gel điều chế được từ được phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,1 g/cm² của vùng cần tác động mà tại đó cần chống dính cơ quan. Trong trường hợp được phẩm được sử dụng làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan, vị trí mà tại đó được phẩm được áp dụng không bị giới hạn cụ thể. Được phẩm được sử dụng thích hợp trong lĩnh vực phẫu thuật trên cơ quan trong vùng bụng và tương tự và trong lĩnh vực phẫu thuật chỉnh hình trên dây chằng, thần kinh, và khớp.

Trong trường hợp mà được phẩm theo sáng chế được sử dụng làm tác nhân cầm máu, dung dịch trong đó được phẩm được trộn với lượng nước thích hợp có thể được sử dụng cho vùng cần tác động mà tại đó cần cầm máu hoặc bột nhão mà được tạo thành bằng cách gel hóa được phẩm có thể được áp dụng cho vùng cần tác động mà tại đó cần cầm máu, và mong muốn áp dụng được phẩm ở dạng rắn cho vùng cần tác động mà tại đó cần cầm máu. Được phẩm theo sáng chế khi sử dụng cho vùng cần tác động trải qua quá trình tạo gel trên vùng cần tác động và tạo ra gel với độ chắc thích hợp mà có tác dụng cầm máu. Hơn nữa, trong trường hợp được phẩm theo sáng chế ở dạng rắn được sử dụng, dung môi nước như nước hoặc nước muối sinh lý có thể được phun lên trên được phẩm nếu cần sau khi được phẩm được sử dụng để thuận lợi cho sự tạo gel của được phẩm. Phương pháp sử dụng được phẩm theo sáng chế ở dạng rắn cho vùng cần tác động không bị giới hạn cụ

thể, và ví dụ, dược phẩm theo sáng chế được tạo hạt bằng cách phun sấy hoặc tương tự có thể được sử dụng cho vùng cần tác động bằng cách phun lên hoặc tương tự. Trong trường hợp mà dược phẩm theo sáng chế được sử dụng làm tác nhân cầm máu, dược phẩm có thể được sử dụng với lượng được chọn thích hợp theo tình trạng của vùng cần tác động. Ví dụ, gel được tạo ra từ dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 g/cm² của phần cần tác động ở đó cần cầm máu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết sau đây nhờ các Ví dụ, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở những ví dụ này.

Ví dụ thử nghiệm 1.

Đánh giá 1: Tốc độ gel hóa của dược phẩm dạng bột 1

Bào chế

Natri alginat (các kiểu được chỉ định trong Bảng 1, đều được sản xuất bởi Kimica Corporation), canxi hydrophosphat dihydrat (được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), và glucono- δ -lacton (sản xuất bởi Spectrum Chemical Mfg. Corp., USA) được bổ sung vào macrogol 4000 (sản xuất bởi Sanyo Chemical Industries, Ltd.) đã được hòa tan ở khoảng 70°C, sau đó được trộn vừa đủ bằng thanh khuấy, và để nguội tự nhiên. Sau đó, hỗn hợp được nghiền, và sàng bằng rây số 22 được xác định bởi Dược điển Nhật Bản (mắt rây là 710 μ m), bằng cách đó thu được dược phẩm dạng bột đi qua rây này. Lượng của mỗi thành phần là như được nêu trong Bảng 1 sau đây.

Đo tốc độ gel hóa

Tốc độ gel hóa của dược phẩm dạng bột thu được ở trên được đo. Cụ thể là, 0,3g dược phẩm dạng bột được bổ sung vào 3mL nước tinh khiết và khuấy trong 30 giây, và 1 phút sau khi pha chế, thời gian gel hóa được đo bằng thiết bị đo độ nhớt/độ nhớt đàn hồi (lưu biến kế) (HAAKE MARS III: được sản xuất bởi Thermo Fisher Scientific Inc.) trong điều kiện nhiệt độ 25°C. Các điều kiện đo cụ thể là như sau.

Bộ kiểm soát nhiệt độ: đĩa Peltier

Đo hình học: Đĩa song song với đường kính 35mm

Khoảng cách: 1 mm

Lượng mẫu: 1 mL

Áp lực tác dụng: 11,90 Pa

Tần số: 0,5000 Hz

Vận tốc góc: 3,142 rad/giây

Điểm tại đó môđun đàn hồi trong bảo quản G' và môđun độ cứng hao hụt G'' trùng nhau (điểm giao nhau) được coi là điểm gel, và thời gian cho đến khi đạt được điểm gel được coi là thời gian gel. Kết quả cũng được thể hiện trong Bảng 1 sau đây.

Bảng 1

		Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8
Thành phần	Na alginat (hàng trên: kiểu, hàng dưới: hàm lượng)	I-1G	I-1G	I-1G	I-1G	I-1G	I-1	I-3G	I-8
		5	10	15	20	25	5	5	5
	Macrogol 4000	90	80	70	60	50	90	90	90
	Canxi hydrophosphat dihydrat	2,5	5	7,5	10	12,5	2,5	2,5	2,5
	Glucono- δ - lacton	2,5	5	7,5	10	12,5	2,5	2,5	2,5
Thời gian gel hóa (phút)		6,475	5,341	2,882	2,012	<1	>10	4,066	4,631

Lưu ý 1: Đơn vị hàm lượng của mỗi thành phần là "% trọng lượng".

Lưu ý 2: Trong Bảng, Na alginat là như sau: I-1G để chỉ Kimica Algin High G-series I-1G có độ nhớt là từ 100 đến 200mPa.s và khối lượng phân tử trung bình khoảng 680000, I-1 để chỉ Kimica Algin I-series I-1 có độ nhớt từ 80 đến 200mPa.s và khối lượng phân tử trung bình khoảng 860000, I-3G để chỉ Kimica Algin High G-series I-3G có độ nhớt từ 300 đến 400mPa.s và khối lượng phân tử trung bình khoảng 800000, và I-8 để chỉ Kimica Algin I-series I-8 có độ nhớt từ 800 đến

900mPa.s và khối lượng phân tử trung bình khoảng 790000. Ở đây, độ nhớt để chỉ độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C.

Khẳng định rằng trong các Ví dụ 1 đến 8, độ hòa tan trong nước tăng lên, do đó có khả năng tạo ra gel đồng nhất mà không sinh ra cục vón. Mặt khác, thử nghiệm tiến hành theo cách tương tự với dược phẩm có thành phần giống như Ví dụ 1 ngoại trừ việc macrogol 4000 không được trộn cho thấy rằng dược phẩm không phân tán theo cách đồng nhất, tạo thành các cục vón khi dược phẩm được hòa tan trong nước, và điều này gây khó khăn khi bào chế gel đồng nhất. Cũng vậy, thử nghiệm tiến hành theo cách tương tự sử dụng dược phẩm có thành phần giống như Ví dụ 1 ngoại trừ việc canxi hydrophosphat dihydrat không được trộn cho thấy rằng việc này không thể không có khả năng ảnh hưởng đến độ chắc của gel.

Cũng từ các kết quả của các Ví dụ 1 đến 5, khẳng định rằng hàm lượng macrogol 4000 càng cao, thời gian gel hóa càng ngắn. Hơn nữa, từ các kết quả trong các Ví dụ 6 đến 8 độ nhớt khẳng định rằng natri alginat càng cao, thời gian gel hóa càng ngắn. Mặc dù giá trị đo được của độ chắc của gel của dược phẩm theo các Ví dụ 5 đến 8 không được thể hiện, độ chắc của gel của dược phẩm theo các Ví dụ 1 đến 8 (cụ thể, các Ví dụ 2 đến 8) nằm khoảng mong muốn để chứng tỏ hiệu quả chống dính cơ quan.

Từ các kết quả thu được ở trên rõ ràng là, việc kết hợp natri alginat (tác nhân gel hóa), canxi hydrophosphat dihydrat (muối của axit và kim loại hóa trị hai), và macrogol 4000 (polyetylen glycol) làm tăng độ hòa tan của natri alginat (tác nhân gel hóa) trong nước, do đó cho phép điều chế gel đồng nhất mà không sinh ra khối cục nào. Cũng vậy, rõ ràng là việc xác định tỷ lệ thích hợp của natri alginat (tác nhân gel hóa), canxi hydrophosphat dihydrat (muối của axit và kim loại hóa trị hai), và macrogol 4000 (polyetylen glycol) có khả năng đạt được tốc độ gel hóa mong muốn. Từ các kết quả này, khẳng định rằng dược phẩm theo các Ví dụ 1 đến 8 có các đặc điểm thích hợp làm nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan.

Ví dụ thử nghiệm 2.

Đánh giá 2: Tốc độ gel hóa của dược phẩm dạng bột

Bào chế

Natri alginat (Kimica Algin I-series IL-6, độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 50 đến 80 mPa.s, khối lượng phân tử trung bình khoảng 690000, được sản xuất bởi Kimica Corporation), canxi hydrophosphat (được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), và glucono- δ -lacton (được sản xuất bởi Spectrum Chemical Mfg. Corp., USA) được bổ sung vào macrogol 4000 (được sản xuất bởi Sanyo Chemical Industries, Ltd.) đã được hòa tan ở nhiệt độ khoảng 70°C , sau đó được phối hợp vừa đủ bằng thanh khuấy, và để nguội tự nhiên. Sau đó, hỗn hợp được nghiền, và sàng bằng rây số 30 được xác định bởi Dược điển Nhật Bản (mắt rây là $500\text{ }\mu\text{m}$), bằng cách đó thu được dược phẩm dạng bột đi qua rây này. Lượng của mỗi thành phần là như nêu trong Bảng 2 sau đây.

Đo tốc độ gel hóa

Tốc độ gel hóa của dược phẩm dạng bột thu được ở trên được đo. Cụ thể, 0,25g của thuốc bột được bổ sung vào 5mL nước tinh khiết khuấy trong 10 giây, và 1 phút sau khi pha chế, thời gian gel hóa được đo bằng thiết bị đo độ nhớt/độ nhớt đàn hồi (lưu biến kế) (HAAKE MARS III: được sản xuất bởi Thermo Fisher Scientific Inc.) trong điều kiện 37°C . Các điều kiện đo cụ thể là như sau.

Bộ kiểm soát nhiệt độ: đĩa Peltier

Đo hình học: đĩa song song với đường kính 35mm

Khoảng cách: 1 mm

Lượng mẫu: 1 mL

Áp suất tác dụng: 1 Pa

Tần số: 0,5000 Hz

Vận tốc góc: 3,142 rad/giây

Điểm ở đó G' và G'' trùng nhau (điểm giao nhau) được coi là điểm gel, và thời gian đến khi đạt được điểm gel được coi là thời gian gel. Giá trị của môđun đàn hồi trong bảo quản (G') và môđun độ cứng giảm (G'') ở điểm giao nhau, thời gian gel hóa, độ nhớt ở điểm giao nhau ($|\eta^*|$) cũng được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

		Ví dụ						
		9	10	11	12	13	14	15
Thành phần	Na alginat	5	10	15	20	25	30	50
	Ca hydrophosphat	1	2	3	4	5	6	10
	Glucono- δ -lacton	3	6	9	12	15	18	30
	Macrogol 4000	91	82	73	64	55	46	10
Thời gian gel hóa (phút)		84,89	72,26	38,58	25,12	16,68	12,91	7,25
G',G'' (Pa) ở giao điểm		0,195	0,865	1,228	2,356	4,175	4,195	12,53
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa·s) ở giao điểm		88	374	578	1038	1972	1906	5970

Chú ý: Đơn vị hàm lượng của mỗi thành phần là "% trọng lượng".

Từ các kết quả trên, khẳng định là hàm lượng natri alginat càng lớn, thời gian gel hóa càng ngắn và độ nhớt càng cao. Rõ ràng là việc điều chỉnh nồng độ natri alginat có thể kiểm soát thời gian gel hóa và độ chắc của gel thu được sau khi được phẩm tiếp xúc với nước.

Ví dụ thử nghiệm 3.

Đánh giá 3: Tốc độ gel hóa của dược phẩm dạng bột

Bào chế

Natri alginat (Kimica Algin I-series IL-1, độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = khoảng 15 mPa·s, khối lượng phân tử trung bình khoảng 260000, được sản xuất bởi Kimica Corporation), canxi hydrophosphat (được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), và glucono- δ -lacton (được sản xuất bởi Spectrum Chemical Mfg. Corp., USA) được bổ sung vào macrogol 4000 (được sản xuất bởi Sanyo Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan ở nhiệt độ khoảng 70°C, sau đó được trộn đều bằng thanh khuấy, và để nguội tự nhiên. Sau đó, hỗn hợp được nghiền, và sàng bằng rây số 30 được xác định bởi Dược điển Nhật Bản (mắt rây là 500 μ m), bằng cách đó thu được bột được trộn đều đi qua rây này. Lượng của mỗi thành phần là như nêu trong Bảng 3 sau đây.

Đo tốc độ gel hóa

Tốc độ gel hóa của dược phẩm dạng bột thu được ở trên được đo. Cụ thể, trộn đều bột được bổ sung vào nước tinh khiết sao cho thu được nồng độ nêu trong Bảng 3 và sau đó khuấy trong 10 giây, và 1 phút sau khi pha chế, thời gian gel hóa được đo bằng thiết bị đo độ nhớt/độ nhớt đàn hồi (lưu biến kế) (HAAKE MARS III: được sản xuất bởi Thermo Fisher Scientific Inc.) trong điều kiện 37°C. Các điều kiện đo cụ thể là giống như trong Ví dụ thử nghiệm 2. Kết quả thu được được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3

	Ví dụ 16	Ví dụ 17	Ví dụ 18	Ví dụ 19	Ví dụ 20	Ví dụ 21	Ví dụ 22	Ví dụ 23	Ví dụ 24	Ví dụ 25	Ví dụ 26	Ví dụ 27
Thành phần	Na alginat	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	10
	Macrogol 4000	78,8	77,6	76	74	72	68	64	60	60	40	40
	Ca hydro-phosphat	0,2	0,4	0,67	1	1,3	2	4	6	10	20	40
	Glucono- δ -lacton	1	2	3,33	5	6,7	10	12	14	10	20	10
Nồng độ trong nước tinh khiết (g/100 mL)	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Thời gian gel hóa (phút)	130,20	74,11	51,78	78,93	64,91	37,13	25,52	12,98	7,77	8,58	4,72	3,72
G', G'' (Pa) ở giao điểm	4,525	5,386	5,539	1,246	0,999	0,887	1,135	1,623	1,406	1,704	1,257	0,496
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa.s) ở giao điểm	2024	2412	2510	562	450	402	505	724	619	752	557	222

Chú ý: Đơn vị hàm lượng của mỗi thành phần là "% trọng lượng".

Từ các kết quả trên, khẳng định là tỷ lệ của canxi hydrophosphat với natri alginat càng lớn, thời gian gel hóa càng ngắn và độ nhớt càng cao. Điều này rõ ràng là nhờ điều chỉnh tỷ lệ của natri alginat với canxi hydrophosphat mà có thể kiểm soát được thời gian gel hóa và độ chắc của gel thu được sau khi được phẩm tiếp xúc với nước.

Ví dụ thử nghiệm 4.

Đánh giá 4: Tốc độ gel hóa của dược phẩm dạng bột

Bào chế

Natri alginat (Kimica Algin I-series IL-1, độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = khoảng 15 mPa.s, khối lượng phân tử trung bình khoảng 260000, được sản xuất bởi Kimica Corporation), canxi hydrophosphat (được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), và glucono- δ -lacton (được sản xuất bởi Spectrum Chemical Mfg. Corp., USA) được bổ sung vào macrogol 4000 (được sản xuất bởi Sanyo Chemical Industries, Ltd.) đã được hòa tan ở khoảng 70°C, sau đó được trộn đều bằng thanh khuấy, và để nguội tự nhiên. Sau đó, hỗn hợp được nghiền, và sàng bằng rây số 30 được xác định bởi Dược điển Nhật Bản (mắt rây là 500 μ m), bằng cách đó thu được thuốc bột đi qua rây này. Lượng của mỗi thành phần là như nêu trong Bảng 4 sau đây.

Đo tốc độ gel hóa

Tốc độ gel hóa của dược phẩm dạng bột thu được ở trên được đo. Cụ thể, 1g dược phẩm dạng bột được bổ sung vào 10mL nước tinh khiết khuấy trong 10 giây, và 1 phút sau khi pha chế, thời gian gel hóa được đo bằng thiết bị đo độ nhớt/độ nhớt đàn hồi (lưu biến kế) (HAAKE MARS III: được sản xuất bởi Thermo Fisher Scientific Inc.) trong điều kiện 37°C. Các điều kiện đo cụ thể là giống như trong Ví dụ thử nghiệm 2. Kết quả thu được được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4

	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ	Ví dụ
Thành phần	Na alginat	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	10
	Macrogl 4000	69,9	69,5	69	60	74	69	49	29	19	9	9	9
	Ca hydrophosphat	10	10	10	10	1	1	1	1	1	1	1	1
	Glucono-δ-lacton	0,1	0,5	1	10	5	10	30	50	60	70	80	80
Ca hydrophosphat: glucono-δ-lacton	1 : 0,01	1 : 0,05	1 : 0,1	1 : 1	1 : 5	1 : 10	1 : 30	1 : 50	1 : 60	1 : 70	1 : 80	1 : 80	1 : 80
Na alginat: Ca hydrophosphat	1 : 0,5	1 : 0,5	1 : 0,5	1 : 0,5	1 : 0,05	1 : 0,05	1 : 0,05	1 : 0,05	1 : 0,05	1 : 0,05	1 : 0,1	1 : 0,1	1 : 0,1
Thời gian gel hóa (phút)	158,9	48,10	40,37	35,25	63,63	12,80	10,23	7,033	5,113	3,175	2,013	2,013	2,013
G',G'' (Pa) ở giao điểm	4,493	2,347	2,731	0,8822	1,311	1,607	1,010	0,8837	0,9616	1,595	1,304	1,304	1,304
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa.s) ở giao điểm	2103	1034	1254	377,6	607,7	745,9	409,1	375,5	367,8	426,7	375,8	375,8	375,8

Lưu ý: Đơn vị hàm lượng của mỗi thành phần là "% trọng lượng".

Từ các kết quả nêu trên, khẳng định rằng tỷ lệ của glucono- δ -lacton với canxi hydrophosphat càng cao, thời gian gel hóa càng ngắn. Điều này rõ ràng là nhờ điều chỉnh tỷ lệ của glucono- δ -lacton với canxi hydrophosphat nên có khả năng kiểm soát thời gian gel hóa thu được sau khi được phẩm tiếp xúc với nước.

Ví dụ thử nghiệm 5.

Đánh giá 5: Tốc độ gel hóa của thuốc bột

Bào chế

Natri alginat, canxi hydrophosphat (được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), và glucono- δ -lacton (được sản xuất bởi Spectrum Chemical Mfg. Corp., USA) được bổ sung vào macrogol 4000 nhiệt độ (được sản xuất bởi Sanyo Chemical Industries, Ltd.) đã được hòa tan ở nhiệt độ khoảng 70°C, sau đó được trộn vừa đủ bằng thanh khuấy, và để nguội tự nhiên. Sau đó, hỗn hợp này được nghiền, và sàng bằng rây số 30 được xác định bởi Dược điển Nhật Bản (mắt rây là 500 μ m), do đó thu được thuốc bột đi qua rây này. Lượng của mỗi thành phần được nêu trong Bảng 5 đến 9 sau đây. Trong Bảng 5 đến 9, kiểu của Na alginat là như sau.

A: hỗn hợp gồm 90 phần trọng lượng của Kimica Algin ULV-series ULV-5 (10% trọng lượng/thể tích dung dịch nước, độ nhớt là 500 đến 600 mPa·s ở nhiệt độ 20°C, sản xuất bởi Kimica Corporation) và 10 phần trọng lượng của Kimica Algin I-series I-1 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 80 đến 200 mPa·s, khối lượng phân tử trung bình khoảng 860000, được sản xuất bởi Kimica Corporation),

B: ULV-10 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = khoảng 7 mPa·s, khối lượng phân tử trung bình khoảng 90000, được sản xuất bởi Kimica Corporation)

C: ULV-20 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = khoảng 10 mPa·s, khối lượng phân tử trung bình khoảng 200000, được sản xuất bởi Kimica Corporation)

D: Kimica Algin High G-series IL-1 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = khoảng 15 mPa·s, khối lượng phân tử trung bình khoảng

260000, được sản xuất bởi Kimica Corporation)

E: Kimica Algin I-series IL-6 (độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 50 đến 80 mPa.s, khối lượng phân tử trung bình khoảng 690000, được sản xuất bởi Kimica Corporation)

Đo tốc độ gel hóa

Tốc độ gel hóa của dược phẩm dạng bột thu được ở trên được đo. Cụ thể, dược phẩm dạng bột được bổ sung vào nước tinh khiết sao cho thu được nồng độ trong các Bảng 5 đến 9 và sau đó khuấy trong 10 giây, và 1 phút sau khi kết tủa, thời gian gel hóa được đo bằng thiết bị đo độ nhớt/độ nhớt đàn hồi (lưu biến kế) (HAAKE MARS III: được sản xuất bởi Thermo Fisher Scientific Inc.) trong điều kiện 37°C . Hơn nữa, độ nhớt ($|\eta^*|$) khi bắt đầu đo cũng được đo. Các điều kiện đo cụ thể là giống như trong Ví dụ thử nghiệm 2. Kết quả thu được được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Thành phần	Na alginat	Kiểu Hàm lượng	Ví dụ 28			Ví dụ 29			Ví dụ 30		Ví dụ 31	Ví dụ 32	Ví dụ 33	Ví dụ 34
			A	B	C	D	D	E	D	D	D	D	E	D
Macrogol 4000		Hàm lượng	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
			68	68	68	68	68	68	68	68	68	64	64	68
			2	2	2	2	2	2	2	2	2	4	4	2
Ca hydrophosphat			10	10	10	10	10	10	10	10	10	12	12	10
Glucono- δ -lacton			5	10	25	10	25	10	25	10	10	25	10	10
Nồng độ trong nước tinh khiết(g/100 mL)			15	22	160	22	140	28	298,4	42	1482	308,8	2	2
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa.s) khi bắt đầu đo			69,50	31,74	7,30	43,23	8,48	35,16	7,41	15,09	1,15	2,98	25,52	25,52
Thời gian gel hóa (phút)			0,374	0,890	2,669	0,991	2,870	1,113	3,798	0,872	6,655	2,765	1,135	1,135
G',G'' (Pa) ở giao điểm			168	416	1212	428	1249	488	1653	383	2907	1250	505	505
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa.s) ở giao điểm														

Lưu ý: Đơn vị hàm lượng của mỗi thành phần là "% trọng lượng".

Bảng 6

Thành phần	Na	Kiểu	Ví dụ 35			Ví dụ 36			Ví dụ 37			Ví dụ 38		
	alginat	Hàm lượng	A			A			A			A		
Macrogl 4000			20			20			20			20		
Ca			68			70			72			74		
hydrophosphat			2			1,7			1,3			1		
Glucono-δ-lacton			10			8,3			6,7			5		
Nồng độ trong nước tinh khiết (g/100 mL)			7	14	10	14	10	14	10	14	10	14	10	14
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa·s) khí bắt đầu đo			15	46	25	44	24	37,28	25	42	25	42	25	42
Thời gian gel hóa (phút)			43,52	10,24	29,37	13,4	41,49	26,02	63,51	47,54	63,51	47,54	63,51	47,54
G', G'' (Pa) ở giao điểm			0,7153	1,306	0,8877	1,193	0,8167	1,012	0,9244	1,021	0,9244	1,021	0,9244	1,021
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa·s) ở giao điểm			319,6	569	403,9	549,4	366,5	452,8	415,2	458,5	415,2	458,5	415,2	458,5

Lưu ý: Đơn vị hàm lượng của mỗi thành phần là "% trọng lượng".

Bảng 7

Thành phần	Na	Kiểu	Ví dụ 39			Ví dụ 40			Ví dụ 41			Ví dụ 42	
	alginat	Hàm lượng	B			B			B			B	
Macrogl 4000			20			20			20			20	
Ca			68			70			72			74	
hydrophosphat			2			1,7			1,3			1	
Glucono- δ -lacton			10			8,3			6,7			5	
Nồng độ trong nước tinh khiết (g/100 mL)			10	14	10	14	10	14	10	14	10	14	14
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa·s) khi bắt đầu đo			22	37	18	33	18	33	18	33	20	34	34
Thời gian gel hóa (phút)			43,23	20,96	48,97	22,55	63,01	43,18	78,47	65,72	0,864	1,01	1,01
G', G'' (Pa) ở giao điểm			0,991	1,22	0,9263	1,023	0,755	0,9921	338,2	447,1	388,6	463	463
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa·s) ở giao điểm			427,6	547,8	416,4	460							

Lưu ý: Đơn vị hàm lượng của mỗi thành phần là "% trọng lượng".

Bảng 8

Thành phần	Na	Kiểu	Ví dụ 43		Ví dụ 44		Ví dụ 45		Ví dụ 46	
	alginat	Hàm lượng	C		C		C		C	
Macrogol 4000		20	68		20		72		20	
Ca hydrophosphat			2		1,7		1,3		1	
Glucono- δ -lacton			10		8,3		6,7		5	
Nồng độ trong nước tinh khiết(g/100 mL)			10	14	10	14	10	14	10	14
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa.s) khi bắt đầu đo			28	43,89	19,01	45	23	42	25	46
Thời gian gel hóa (phút)			35,16	23,44	48,96	27,3	59,11	37,75	76,87	60,86
G', G'' (Pa) ở điểm giao nhau			1,113	1,205	0,9645	1,253	1,177	1,353	1,203	1,288
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa.s) ở điểm giao nhau			487,6	530	434	557	534	606,9	542,5	582,4

Lưu ý: Đơn vị hàm lượng của mỗi thành phần là "% trọng lượng".

Bảng 9

Thành phần	Na	Kiểu	Ví dụ 47			Ví dụ 48			Ví dụ 49			Ví dụ 50	
	alginat	Hàm lượng	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Macrolog 4000			20	20	20	70	72	74					
Ca hydrophosphat			68										
			2	1,7	1,3	1							
Glucono- δ -lacton			10	8,3	6,7	5							
Nồng độ trong nước tinh khiết(g/100 mL)			10	14	14	14	10	14	14	10	14	14	14
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa·s) khi bắt đầu đo			42	84	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thời gian gel hóa (phút)			15,09	9,358	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G',G" (Pa) ở điểm giao nhau			0,872	2,395	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Độ nhớt $ \eta^* $ (mPa·s) ở điểm giao nhau			383	1075	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Lưu ý: Đơn vị hàm lượng của mỗi là "% trọng lượng".

Lưu ý: “-” để chỉ “không xác định”

Tất cả dược phẩm theo các Ví dụ 28 đến 50 có tốc độ gel hóa và độ chắc của gel nằm trong khoảng thích hợp và đáp ứng đủ các đặc điểm cần có là nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan.

Ví dụ thử nghiệm 6. Bào chế dược phẩm dạng bột

5 Bào chế

Natri alginat (Kimica Algin High G-series I-1G, độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở nhiệt độ 20°C = 100 đến 200 mPa.s, khối lượng phân tử trung bình khoảng 720000, được sản xuất bởi Kimica Corporation), canxi hydrophosphat dihydrat (được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.),
 10 và glucono- δ -lacton (được sản xuất bởi Spectrum Chemical Mfg. Corp., USA) được trộn đều với nhau, sau đó bổ sung với dung dịch macrogol 4000 nồng độ 5% trọng lượng (nước được sử dụng làm dung môi), và nhào với vữa agat trong khi được tiếp xúc với không khí ẩm, tạo thành hỗn hợp. Sau đó, hỗn hợp được nghiền, và sàng bằng rây số 22 theo Dược điển Nhật Bản (cỡ mắt rây là 710 μ m), bằng cách
 15 đó thu được dược phẩm dạng bột. Lượng của mỗi thành phần như nêu trong Bảng 10 sau đây. Các dược phẩm dạng bột này có đặc điểm thích hợp làm tác nhân cầm máu.

Bảng 10

	Ví dụ 51	Ví dụ 52	Ví dụ 53	Ví dụ 54	Ví dụ 55	Ví dụ 56	Ví dụ 57	Ví dụ 58	Ví dụ 59	Ví dụ 60	Ví dụ 61	Ví dụ 62
Na alginat	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4	4	4
Macrogol 4000	0,25	0,5	1	0,25	0,5	1	0,1	0,2	0,5	0,2	0,3	0,4
Ca hydrophosphat dihydrat	0,8	0,8	0,8	0,4	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Glucono- δ -lacton	4	4	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1
Tổng cộng	7,05	7,3	7,8	4,65	4,9	5,4	3,3	3,4	3,7	5,4	5,5	5,6

Lưu ý: Đơn vị hàm lượng của mỗi thành phần là "g".

Ví dụ thử nghiệm 7. Đánh giá 6: Tốc độ gel hóa thuốc bột

Dược phẩm dạng bột thu được theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 5 ngoại trừ pectin (SM-666 và Vistop D-1382, cả hai được sản xuất bởi San-Ei Gen F.F.I., Inc.) được sử dụng thay cho natri alginat. Lượng của mỗi thành phần như được nêu trong Bảng 11 sau đây. Tốc độ gel hóa được đo theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 5 bằng thuốc bột thu được. Kết quả được trình bày trong Bảng 11 sau đây.

Bảng 11

			Ví dụ 63	Ví dụ 64
Thành phần	Pectin	Kiểu	SM-666	Vistop® D-1382
		Hàm lượng	20	20
	Canxi hydrophosphat		2	2
	Glucono-δ-lacton		10	10
	Macrogol 4000		68	68
	Nồng độ trong nước tinh khiết (g/100 mL)		10	10
Độ nhớt η* (mPa.s) khi bắt đầu đo			9516	24
Thời gian gel hóa (phút)			1,49	4,73
G',G" (Pa) ở giao điểm			3,900	3,096
Độ nhớt η* (mPa.s) ở giao điểm			1727	1339

Lưu ý: Đơn vị hàm lượng của mỗi thành phần là "% trọng lượng".

Cả hai dược phẩm theo các Ví dụ 63 và 64 có tốc độ gel hóa và độ chắc của gel nằm trong khoảng thích hợp và các đặc điểm đáp ứng đủ yêu cầu là nguyên liệu y-sinh học chống dính cơ quan.

Ví dụ thử nghiệm 8. Hiệu quả chống dính cơ quan 1: Dây chằng

Hiệu quả chống dính cơ quan trên dây chằng được đánh giá được đánh giá bằng cách sử dụng chuột đực (Crlj:WI) (bán tại Charles River Laboratories Japan, Inc.). Cụ thể, đầu tiên, bao dây chằng hoạt dịch trong phần gan bàn chân của chuột

là được rạch theo chiều dọc, dây chằng cơ gấp sâu trong ngón của chi trước sau đó được bộc lộ và cắt đến điểm giữa sao cho chuẩn bị được mô hình chuột bị tổn thương dây chằng. Tiếp theo, mỗi hợp chất thử nghiệm trong Bảng 12 được sử dụng với các lượng 50 μ L đến vị trí can thiệp bằng phẫu thuật tại đó dây chằng bị cắt đến điểm giữa và xung quanh đó. Sau đó, để phòng ngừa dây chằng đã bị cắt đến điểm giữa khỏi bị đứt do sự vận động của chuột, dây thần kinh hông bị cắt để hạn chế cử động của chuột, và chuột được nuôi trong 4 tuần. Sau 4 tuần, chân của mỗi chuột được tháo ở cổ chân sao cho có được chỉ cơ gấp dài. Lực ép 60g được sử dụng lên cơ gấp dài của chân bị tháo ra, và góc khớp đốt bàn chân- ngón chân (MTP) và góc của khớp gian đốt ngón chân gần (PIP) của ngón thứ hai trước và sau khi áp dụng lực ép được đo. Theo biểu thức dưới đây, sự chênh lệch giữa các góc gấp trước và sau khi áp dụng lực ép được tính toán. Để so sánh, sự chênh lệch giữa các góc gấp của ngón bình thường trong đó dây chằng cơ gấp sâu trong ngón của chi trước chưa bị cắt đến điểm giữa cũng được đo trước và sau khi áp dụng lực ép.

Biểu thức 1

Sự chênh lệch giữa các góc gấp trước và sau khi áp dụng lực ép ($^{\circ}$) = (góc MTP sau khi áp dụng lực ép + góc PIP sau khi áp dụng lực ép) - (góc MTP trước khi áp dụng lực ép + góc PIP trước khi áp dụng lực ép)

Bảng 12

	Hợp chất thử nghiệm
Nhóm đối chứng	Nước muối sinh lý
Nhóm điều trị 1	Dược phẩm theo Ví dụ 28 được bổ sung vào nước muối sinh lý sao cho thu được nồng độ 10g/100 mL và khuấy trong 10 giây, và dung dịch vừa được pha chế trong 1 phút được sử dụng.
Nhóm điều trị 2	Dược phẩm theo Ví dụ 28 được bổ sung vào nước tinh khiết sao cho thu được nồng độ 25g/100 mL và khuấy trong 10 giây, và dung dịch vừa được pha chế trong 1 phút được sử dụng.
Nhóm điều trị 3	Dược phẩm theo Ví dụ 34 được bổ sung vào nước muối sinh lý sao cho thu được nồng độ 10g/100 mL và khuấy trong 10 giây, và dung dịch vừa được pha chế trong 1 phút được sử dụng.
Nhóm điều trị 4	Dược phẩm theo Ví dụ 22 được bổ sung vào nước muối sinh lý sao cho thu được nồng độ 10g/100 mL và khuấy trong 10 giây, và dung dịch vừa được pha chế trong 1 phút được sử dụng.
Nhóm điều trị 5	Dược phẩm theo Ví dụ 23 được bổ sung vào nước tinh khiết sao cho thu được nồng độ 25g/100 mL và khuấy trong 10 giây, và dung dịch vừa được pha chế trong 1 phút được sử dụng.

Kết quả thu được được trình bày trong FIG. 1. Từ kết quả này, khẳng định rằng các nhóm điều trị từ nhóm 1 đến 5 thể hiện các chênh lệch lớn hơn về giá trị giữa các góc gấp trước và sau khi áp dụng lực ép hơn là nhóm đối chứng, và do đó khoảng cử động của dây chằng cơ gấp sâu trong ngón của chi trước ở vị trí phẫu thuật tăng lên, và sự dính cơ quan sau phẫu thuật được ức chế có hiệu quả.

FIG. 2A thể hiện vị trí phẫu thuật (dây chằng cơ gấp sâu trong ngón của chi

trước) 4 tuần sau khi phẫu thuật ở chuột trong nhóm đối chứng, và FIG. 2B thể hiện vị trí phẫu thuật (dây chằng cơ gấp sâu trong ngón của chi trước) 4 tuần sau khi phẫu thuật ở chuột của nhóm điều trị 1. Rõ ràng từ FIG. 2A, trong nhóm đối chứng sử dụng nước muối sinh lý, quan sát thấy sự dính cơ quan mạnh giữa mô sẹo gắn với dây chằng và mô xung quanh. Mặt khác, rõ ràng từ FIG. 2B, trong nhóm điều trị 1 sử dụng được phẩm theo Ví dụ 28 cùng với nước muối sinh lý, mô sẹo này hầu như không xuất hiện trong dây chằng, và sự dính cơ quan được ức chế đáng kể.

Ví dụ thử nghiệm 9. Hiệu quả chống dính cơ quan 2: Màng bụng-mạnh tràng

Hiệu quả chống dính cơ quan của thành bên và manh tràng được đánh giá bằng cách sử dụng chuột đực (Crlj:WI) (có được từ Charles River Laboratories Japan, Inc.). Cụ thể, đầu tiên, một mảnh 1×4 cm của cơ chéo to trong và ngoài của thành bụng phải của chuột được cắt ra để tạo ra thành bên. Sau đó, mặt trong của thành bên được cọ sạch bằng gạc. Cũng như vậy, manh tràng được tách từ chuột, và toàn bộ manh tràng được cọ bằng gạc và sau đó để yên trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng khi được tiếp xúc với không khí. Sau đó, manh tràng được rửa bằng dung dịch Ringer lactat (được sản xuất bởi Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), và mỗi hợp chất thử nghiệm như trong Bảng 13 được sử dụng cho toàn bộ khu vực manh tràng. Tiếp đó, manh tràng đã được xử lý theo cách nêu trên được gắn vào phần thành bên và đưa trở lại vào khoang màng bụng, sau đó bụng được khép lại, và chuột được nuôi trong 1 tuần. Thủ thuật mở bụng được thực hiện 1 tuần sau khi quan sát thấy sự dính của thành bên và manh tràng. Sự dính cơ quan được đánh giá theo tiêu chí nêu sau đây để thu được điểm số vị trí dính cơ quan và điểm số mức độ dính cơ quan, và các điểm số này được cộng lại để có tổng điểm số dính cơ quan.

Điểm số đánh giá vị trí dính cơ quan

Điểm: Tình trạng

0: Không dính

1: Chỉ dính ở vị trí được loại bỏ thành bên

2: Dính ở cả vị trí được loại bỏ thành bên và bên trong thành bên

Điểm số đánh giá mức độ dính cơ quan

Điểm: Tình trạng

1: Dính nhẹ; sự dính cơ quan có thể dễ dàng tách ra bằng tay

2: Dính vừa phải; sự dính cần phải mổ bằng dao và có thể tách ra

3: Dính chặt; sự dính cần phải mổ bằng dao và không thể tách ra mà không làm tổn thương mô

Bảng 13

	Hợp chất thử nghiệm
Nhóm đối chứng A	Không
Nhóm đối chứng B	Dung dịch Ringer lactat (được sản xuất bởi Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.)
Nhóm điều trị A	Dược phẩm theo Ví dụ 28 được bổ sung vào nước tinh khiết sao cho thu được 14g/100mL và khuấy trong 10 giây, và dung dịch vừa được pha chế trong 1 phút được sử dụng.
Nhóm điều trị B	Dược phẩm theo Ví dụ 22 được bổ sung vào nước tinh khiết sao cho thu được 14g/100mL và khuấy trong 10 giây, và dung dịch vừa được pha chế trong 1 phút được sử dụng.

Kết quả thu được được trình bày trong FIG. 3. Theo kết quả này, tất cả 6 đối tượng được cho sử dụng dung dịch Ringer lactat ở nhóm đối chứng B đã phát sinh sự dính, trong khi sự dính không phát triển ở 5 trong số 6 đối tượng của nhóm điều trị A, và không quan sát thấy sự dính cơ quan ở 4 trong số 6 đối tượng trong nhóm điều trị B. Từ kết quả nêu trên rõ ràng là việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế là có khả năng ức chế hiệu quả sự dính cơ quan.

Ví dụ thử nghiệm 10. Hiệu quả cầm máu 1

Phương pháp A: Đánh giá hiệu quả cầm máu đối với sự chảy máu không liên tục

Thủ thuật mở bụng được tiến hành trên chuột đực (Crlj:WI) (bán tại Charles River Laboratories Japan, Inc.) để mở thận trái, sau đó động mạch và tĩnh

mạch thận trái được kẹp, máu rỉ ra từ đó được loại bỏ, 0,3g được phẩm dạng bột theo Ví dụ 57 được rắc lên vị trí kẹp, và tác động áp lực vào đó trong 1 phút với gạc ướt đã được thấm nước muối sinh lý. Sau đó, kẹp được lấy ra, và sự chảy máu hoặc không chảy máu được kiểm tra bằng mắt thường trong 5 phút. Về ví dụ so sánh, bột natri alginate được rắc, và tiến hành đo theo cách tương tự.

Phương pháp B: Đánh giá hiệu quả cầm máu đối với sự chảy máu liên tục

Thử nghiệm được tiến hành theo cách tương tự như trong phương pháp A ngoại trừ việc kẹp được bỏ ra trước khi rắc hợp chất.

Trong phương pháp A, được phẩm dạng bột theo Ví dụ 57 được rắc lên. Trạng thái trong 5 phút sau khi bỏ kẹp ra được thể hiện trong FIG. 4A, trạng thái sau khi loại bỏ được phẩm gel hóa trong Ví dụ 57 được thể hiện trong FIG. 4B, và trạng thái 5 phút sau khi bỏ kẹp ra để rắc chế phẩm của ví dụ so sánh (bột natri alginate) được thể hiện trong FIG. 4C. Như được thể hiện ở FIG. 4, trong trường hợp rắc được phẩm dạng bột theo Ví dụ 57, không quan sát thấy sự chảy máu ở thời điểm 5 phút sau khi bỏ kẹp ra. Hơn nữa, không quan sát thấy sự chảy máu thậm chí khi chế phẩm gel hóa được bỏ ra. Mặt khác, trong ví dụ so sánh (trong đó bột natri alginate được rắc), thấy rõ sự chảy máu ở thời điểm 5 phút sau khi bỏ kẹp ra, và do đó không thấy có hiệu quả cầm máu. Cũng như vậy, trong phương pháp B, được phẩm dạng bột theo Ví dụ 57 thể hiện hiệu quả cầm máu tương tự, nhưng không quan sát thấy hiệu quả cầm máu với bột natri alginate trong ví dụ so sánh.

Ví dụ thử nghiệm 11. Hiệu quả cầm máu 2

Hiệu quả cầm máu được đánh giá bằng chuột đực (Crj:WI) (bán tại Charles River Laboratories Japan, Inc.). Cụ thể, động mạch và tĩnh mạch thận trái của chuột được kẹp lại, và 1/3 thận được cắt. Sau đó, máu rỉ ra được loại bỏ, các chất thử nghiệm được nêu trong Bảng 14 được sử dụng ở vị trí cắt thận. Sau đó, khoảng 2mL nước muối sinh lý được phun bằng xi lanh có vòi phun lên hợp chất thử nghiệm được dùng cho vị trí cắt thận, và để yên trong 1 phút. Kẹp sau đó được tháo ra. Trong 5 phút từ khi bỏ kẹp ra, máu từ vị trí cắt thận được thấm vào trong gạc y tế, và sự khác biệt giữa trọng lượng của gạc trước và sau khi thấm được tính là lượng máu chảy.

Bảng 14

	Hợp chất thử nghiệm
Nhóm đối chứng I	Không
Nhóm đối chứng II	Natri alginat (Kimica Algin I-series I-1, độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 80 đến 200 mPa.s, được sản xuất bởi Kimica Corporation); sử dụng với lượng là 45,0±7,1 mg
Nhóm điều trị I	Dược phẩm dạng bột chứa natri alginat với lượng 60,6% trọng lượng (Kimica Algin I-series I-1, độ nhớt của dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích ở 20°C = 80 đến 200 mPa.s, được sản xuất bởi Kimica Corporation), macrogol 4000 với lượng 3,0% trọng lượng, canxi hydrophosphat với lượng 6,1% trọng lượng (được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), và glucono-δ-lacton với lượng 30,3% trọng lượng (được sản xuất bởi Spectrum Chemical Mfg. Corp., USA) (được bào chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 1); sử dụng ở lượng là 60,0±14,1 mg

Kết quả thu được được trình bày trong FIG. 5. Từ kết quả này khẳng định rằng lượng chảy máu trong nhóm sử dụng I thấp hơn nhiều so với trong nhóm đối chứng I và II, và do đó dược phẩm theo sáng chế có hiệu quả cầm máu tuyệt vời.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng bột chứa (A) tác nhân gel hóa, (B) muối có độ hòa tan trong nước thấp của kim loại hóa trị hai và ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm các axit hữu cơ và các axit vô cơ, và (C) polyetylen glycol.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa (D) axit hữu cơ hoặc muối kim loại kiềm của nó.
3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó thành phần (A) là axit alginic, muối được dụng của axit alginic, hoặc pectin.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó kim loại hóa trị hai trong thành phần (B) là canxi.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó thành phần (B) ít nhất là một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm diaxit canxi phosphat và canxi gluconat.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó thành phần (C) có trọng lượng phân tử trung bình từ khoảng 1000 đến khoảng 20000.
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó thành phần (C) là macrogol 4000.
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó thành phần (D) là axit gluconic hoặc glucono- δ -lacton.
9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó dược phẩm này chứa thành phần (D) với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 50 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng thành phần (B).

Fig. 1

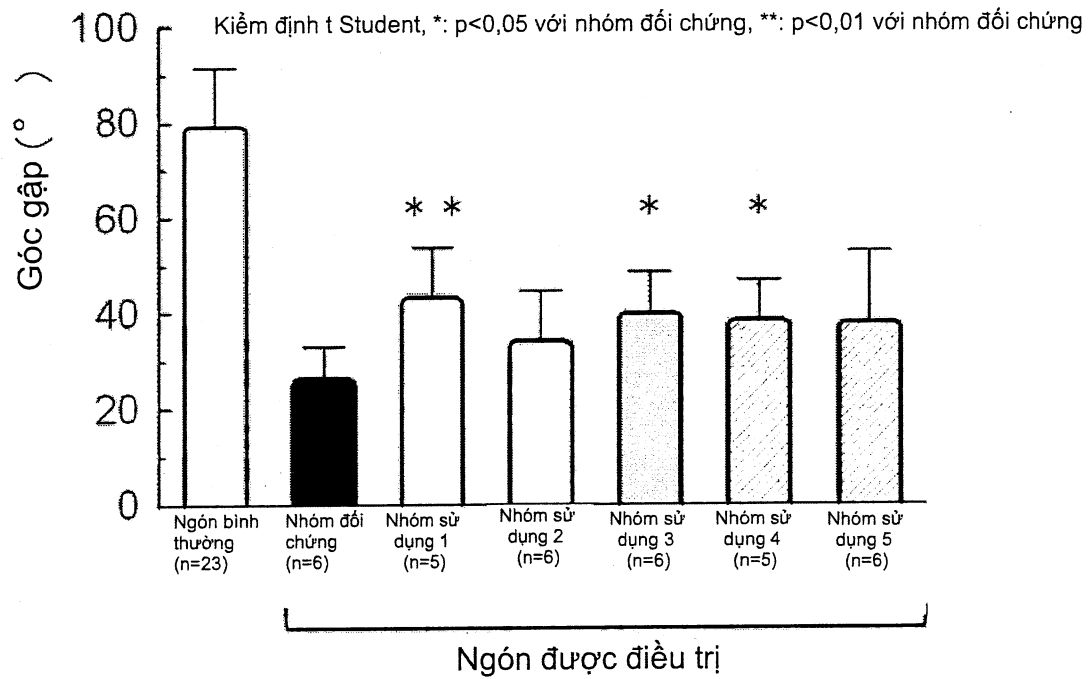


Fig. 2

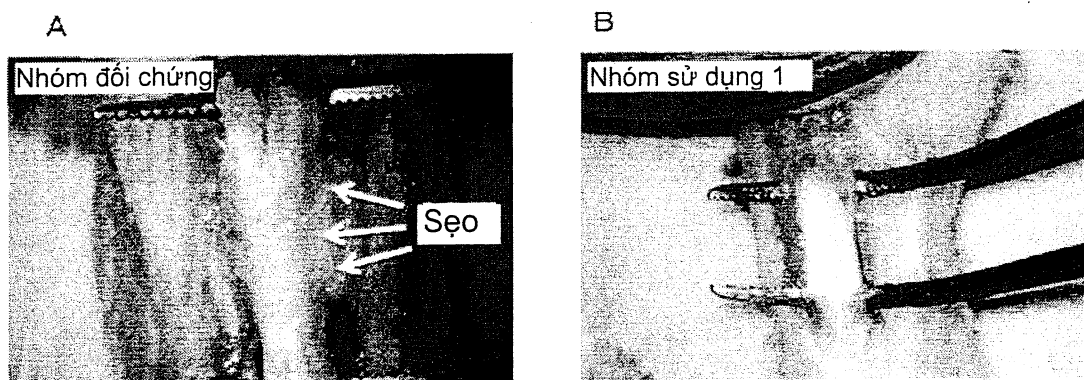
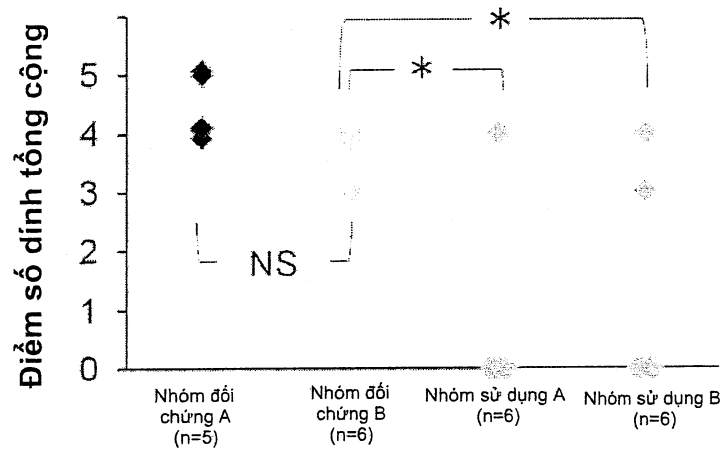


Fig. 3



Kiểm định Wilcoxon rank-sum NS: Không khác biệt có tính thống kê, *: $P < 0,05$

Fig. 4

A



B



C



Fig. 5

