



(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)



1-0028789

(51)⁷ A61K 9/16; A61K 47/02; A61K 9/14

(13) B

(21) 1-2011-03169

(22) 06/05/2010

(86) PCT/US2010/033942 06/05/2010

(87) WO2010/129819 11/11/2010

(30) 61/176,057 06/05/2009 US

(45) 25/07/2021 400

(43) 25/06/2012 291A

(73) LABORATORY SKIN CARE, INC. (US)

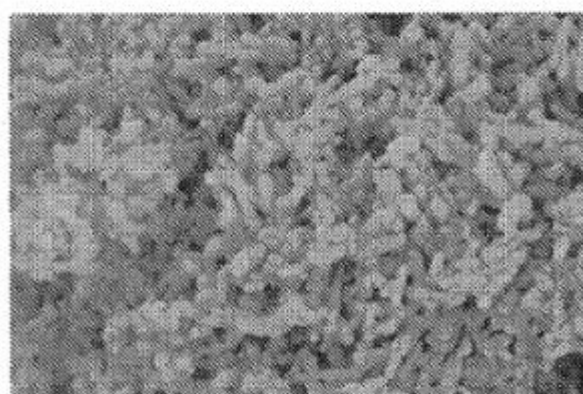
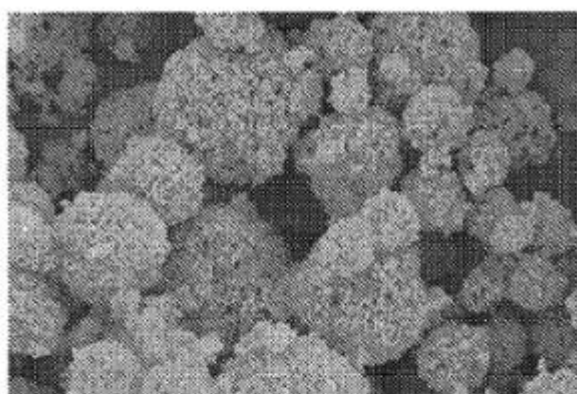
274 Redwood Shores Parkway #238 Redwood City CA 94065, United States of America

(72) MANSOURI, Zahra (US).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) CHẾ PHẨM PHÂN PHỐI QUA DA CHỨA PHỨC HỢP HẠT HOẠT CHẤT-CANXI PHOSPHAT

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm phân phối qua da. Theo khía cạnh của sáng chế, chế phẩm phân phối qua da bao gồm sự có mặt của phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat, trong đó phức hợp này bao gồm các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất. Sáng chế còn đề xuất chế phẩm để sử dụng trong các ứng dụng phân phối hoạt chất.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm phân phối qua da chứa phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat để vận chuyển hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiều hoạt chất khác nhau đã và tiếp tục được phát triển để sử dụng trong điều trị các tình trạng bệnh khác nhau, bao gồm cả bệnh và các tình trạng không phải là bệnh. Đối với việc sử dụng này, lượng hữu hiệu của hoạt chất cần phải được chuyển đến đối tượng có nhu cầu. Nhiều chế phẩm phân phối khác nhau và các đường dùng đã được phát triển, trong đó các đường này có thể thay đổi phụ thuộc vào bản chất của hoạt chất. Thông thường, các đường vận chuyển ít xâm nhập hơn được dung nạp tốt hơn và do vậy được mong muốn hơn.

Trong US 2005/0234114, hạt bao gồm các hạt dạng nano canxi phosphat kết nang cả các đại phân tử có hoạt tính sinh học và chất biến đổi bề mặt bao gồm axit mật được bộc lộ. Các hạt này được bộc lộ là được dẫn chuyển qua đường miệng.

Một loại đường vận chuyển mà được quan tâm nhất do bản chất xâm nhập giảm thiểu của chúng là chuyển qua da. Khi chuyển qua da, chế phẩm hoạt chất được áp dụng vào vị trí da để chuyển hoạt chất đến đối tượng. Nhiều kỹ thuật chuyển qua da hiện tại đang sử dụng hoặc đang trong quá trình đánh giá không hoàn toàn thỏa mãn. Ví dụ, một số kỹ thuật chuyển qua da nhất định có thể phá vỡ tính toàn vẹn của lớp sừng (Sc) và/hoặc phụ thuộc vào sự có mặt của các chất tăng thẩm, mà có thể gây ra sự phá hủy và/hoặc sự kích ứng không mong muốn. Ngoài ra, một số kỹ thuật chuyển qua da nhất định có thể là các kỹ thuật dựa trên polyme và/hoặc liposom, không một kỹ thuật nào trong số đó thực sự chuyển qua Sc. Hơn nữa, các kỹ thuật này không thể được áp dụng cho các hoạt chất sinh học có phân tử lượng lớn, v.v.

Như vậy, tiếp tục cần phải phát triển các kỹ thuật chuyển qua da mới mà khắc phục một hoặc nhiều nhược điểm đang gặp phải với các phương pháp chuyển qua da hiện có.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm phân phối qua da. Các khía cạnh của chế phẩm phân phối qua da bao gồm sự có mặt của phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat, trong đó các phức hợp này bao gồm các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất. Sáng chế còn đề xuất chế phẩm để sử dụng trong các ứng dụng phân phối hoạt chất.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1A đến Fig.2B thể hiện hình ảnh hiển vi quét điện tử của các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất mà được dùng trong chế phẩm phân phối theo sáng chế.

Fig.3 thể hiện sự mô tả dạng đồ thị của phân phối cỡ hạt của các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất mà được dùng trong chế phẩm phân phối theo sáng chế.

Fig.4 thể hiện hình ảnh nhìn thấy được của hoạt chất được gắn vào các hạt canxi phosphat.

Fig. 5A và Fig.5B thể hiện các hình ảnh dải băng sau khi sử dụng 10% huyền phù đặc hạt canxi phosphat cho cẳng tay. Fig.5A thể hiện sự thấm các hạt canxi phosphat vào lớp thứ nhất của lớp sừng. Fig.5B thể hiện sự thấm các hạt canxi phosphat vào lớp thứ ba của lớp sừng.

Fig.6 là hình ảnh của da chuột nhắt trước khi sử dụng các hạt canxi phosphat. Không có bằng chứng về Ca^{++} trong lớp sừng phía trên.

Fig. 7A thể hiện các hạt canxi trong lớp sừng phía trên cũng như các hạt nhỏ hơn trong lớp sừng ở dưới. Fig.7B thể hiện sự mất tính toàn vẹn của các hạt canxi hình cầu.

Fig.8 là ảnh thể hiện sự thấm huỳnh quang CTC qua lớp sừng sau khi dùng tại chỗ.

Fig.9 thể hiện các kết quả của STAY-C50 có và không có dải băng hạt canxi phosphat.

Fig.10 là bảng thể hiện khối lượng và tỷ lệ phần trăm của lysozym có và không có các hạt canxi phosphat khi được đo bằng dải băng.

Fig.11 thể hiện sự chuyển qua da tế bào Franz của hoạt chất riboflavin monophosphat có và không có các hạt canxi phosphat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối qua da. Các khía cạnh của chế phẩm phân phối qua da bao gồm sự có mặt của phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat, trong đó phức hợp này bao gồm các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất. Sáng chế còn đề xuất các phương pháp sử dụng chế phẩm trong các ứng dụng phân phối hoạt chất.

Trước khi sáng chế này được mô tả thêm, cần hiểu rằng sáng chế này không chỉ giới hạn cụ thể ở các phương án cụ thể được mô tả, vì vậy, có thể thay đổi. Cũng cần hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không được dự định để giới hạn, vì phạm vi của sáng chế này sẽ chỉ bị giới hạn ở các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Khi khoảng giá trị được đề xuất, cần hiểu rằng mỗi giá trị ở giữa, đến thứ 10 của đơn vị giới hạn dưới trừ khi có chỉ dẫn rõ ràng theo cách khác, nằm trong khoảng giới hạn trên và dưới của khoảng đó và bất kỳ giá trị khác đã nêu hoặc giá trị ở giữa trong khoảng đó, được bao gồm trong sáng chế. Các giới hạn trên và dưới trong số các khoảng nhỏ hơn này có thể độc lập được bao gồm trong các khoảng nhỏ hơn và còn được bao gồm trong sáng chế, tùy thuộc vào giới hạn bất kỳ không được bao gồm một cách cụ thể trong khoảng đã nêu. Trong khoảng đã nêu bao gồm một hoặc cả hai trong số các giới hạn, các khoảng không bao gồm một trong hai hoặc cả hai trong số các khoảng này bao gồm các giới hạn cũng được bao gồm trong sáng chế.

Các khoảng nhất định được trình bày ở đây với giá trị số được đi trước bởi thuật ngữ "khoảng". Thuật ngữ "khoảng" được sử dụng ở đây để minh họa số chính xác mà đi trước, cũng như số lượng là gần bằng hoặc xấp xỉ số mà thuật ngữ đến trước. Trong việc xác định xem là số gần bằng hoặc khoảng cụ thể được đưa ra, gần hoặc khoảng số chưa được đưa ra có thể là số lượng mà, trong phạm vi của sáng chế nó được thể hiện, đưa ra đương lượng chính của số đã đưa cụ thể.

Các phương pháp được nêu ở đây có thể được thực hiện theo trình tự bất kỳ của các trường hợp đã đưa mà có thể có logic, cũng như trật tự đã đưa của các trường hợp.

Trừ khi có quy định khác, tất cả thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa giống như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật đến mà thuộc sáng chế này. Mặc dù bất kỳ phương pháp và nguyên liệu bất kỳ tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng trong thực tế hoặc thử nghiệm sáng chế này, các phương pháp và các nguyên liệu được ưu tiên bây giờ được mô tả.

Tất cả các tài liệu công bố được đề cập ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn để bộc lộ và mô tả các phương pháp và/hoặc nguyên liệu có liên quan đến mà các tài liệu công bố được đưa ra. Các công bố được thảo luận trong bản mô tả này chỉ được cung cấp cho phần bộc lộ trước ngày nộp của sáng chế này. Không có điều nào trong bản mô tả này được hiểu như thừa nhận rằng sáng chế không được quyền xảy ra trước công bố này bởi vì sáng chế trước. Ngoài ra, ngày công bố được cung cấp có thể khác với ngày công bố thực tế có thể cần xác nhận độc lập.

Cần lưu ý rằng như được sử dụng trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi có chỉ dẫn rõ ràng theo cách khác. Lưu ý thêm rằng các yêu cầu có thể được soạn thảo để loại trừ yếu tố tùy ý bất kỳ. Như vậy, nội dung này được dự định làm cơ sở tiền đề để sử dụng thuật ngữ có tính chuyên biệt như "chỉ có," "chỉ" và dạng tương tự kết hợp với việc nêu ra các yếu tố yêu cầu hoặc sử dụng giới hạn "phủ định".

Trong việc mô tả thêm nữa các khía cạnh khác nhau của sáng chế, các hạt hoạt chất-canxi phosphat theo các phương án nhất định được mô tả chi tiết, sau đó là mô tả các phương án của chế phẩm phân phối mà bao gồm chế phẩm này, cũng như các phương pháp sản xuất và sử dụng phức chất và chế phẩm phân phối mà bao gồm chế phẩm này.

Chế phẩm phân phối

Như được tóm tắt trên đây, chế phẩm phân phối hoạt chất được đề xuất. Chế phẩm phân phối hoạt chất theo sáng chế bao gồm phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat có mặt trong môi trường dẫn chuyển. Các thành phần của môi trường dẫn

chuyển phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat của chế phẩm phân phối được xem xét riêng biệt chi tiết hơn sau đây.

Phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat

Phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat mà có mặt trong chế phẩm phân phối theo sáng chế bao gồm các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất. Khi các hạt kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất, một hoặc nhiều hoạt chất này được liên kết với các hạt theo cách nào đó. (Các) hoạt chất có thể được liên kết với các hạt thông qua nhiều dạng kết hợp khác nhau, bao gồm nhưng không giới hạn ở, liên kết ion, liên kết cộng hóa trị, tương tác Van der Waals, tương tác liên kết hydro, tương tác phân chia pha thường và pha đảo, v.v. Như vậy, các hạt có thể được mô tả được nạp với một lượng của một hoặc nhiều hoạt chất. Thuật ngữ "được nạp" có nghĩa là các hạt bao gồm một lượng của một hoặc nhiều hoạt chất (nói cách khác là lượng của một hoạt chất đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều hoạt chất khác nhau) mà được liên kết với các hạt. Khi hoạt chất được liên kết với các hạt, hoạt chất này không tách ra khỏi các hạt với bất kỳ lượng đáng kể nào khi các hạt có mặt trong chế phẩm phân phối. Vì về cơ bản không có hoạt chất nào trong số các hoạt chất này tách ra khỏi các hạt, nên lượng bất kỳ mà thực sự tách ra là 30% hoặc thấp hơn, như 20% hoặc thấp hơn, ví dụ như 10% hoặc thấp hơn, bao gồm 5% hoặc thấp hơn theo khối lượng của lượng được liên kết ban đầu của hoạt chất. Lượng thành phần hoạt chất (mà được tạo thành từ một hoặc nhiều hoạt chất riêng biệt) mà được liên kết với các hạt có thể thay đổi phụ thuộc vào (các) hoạt chất cụ thể tạo thành hoạt chất liên kết với hạt, và theo các phương án nhất định, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1000 mg/g, như từ 0,1 đến 750 mg/g và bao gồm từ 1 tới 300 mg/g hoạt chất/gam hạt.

Hoạt chất được kết hợp thuận nghịch với các hạt canxi phosphat. Thuật ngữ "được kết hợp thuận nghịch" có nghĩa là hoạt chất được giải phóng ra khỏi các hạt canxi phosphat sau khi chuyển đến đối tượng, ví dụ như sau khi sử dụng chế phẩm phân phối mà bao gồm phức chất cho vị trí da. Khi được xem xét chi tiết hơn dưới đây, các hạt canxi phosphat của phức chất phân hủy trong điều kiện axit, như trong điều kiện là độ pH=5 hoặc thấp hơn, ví dụ như độ pH=4,9 hoặc thấp hơn, độ pH=4,7 hoặc thấp hơn, độ pH=4,5 hoặc thấp hơn, độ pH=4,3 hoặc thấp hơn. Khi các hạt phân hủy, chúng giải phóng "trọng tải" hoạt chất của chúng. Lớp sừng (SC), lớp ngoài cùng

của da, được tạo thành bởi xấp xỉ 20 lớp tế bào và độ dày xấp xỉ 10 μ m. Độ pH của SC thay đổi phụ thuộc vào độ sâu của nó. Lớp ngoài cùng của nó thay đổi từ độ pH 4,3 đến 7,0, phụ thuộc vào vị trí được lấy mẫu, hoặc giới tính của cá thể. Độ pH này tăng đến khoảng 7,0 gần lớp hạt (SG: stratum granulosum). Sự tăng này mạnh nhất trong vài lớp cuối cùng của SC gần kề SG, như được xem dưới đây. Như vậy, khi các phức chất của sáng chế thấm vào SC, chúng phân hủy và đồng thời giải phóng hoạt chất bất kỳ mà được kết hợp với nó.

Hoạt chất được giải phóng giữ được hoạt tính mong muốn của nó mặc dù đã được kết hợp với các hạt canxi phosphat trong phức chất. Do đó, việc liên kết và giải phóng hoạt chất vào các hạt canxi phosphat gây ra về cơ bản rất ít, nếu có, sự tổn hại đến hoạt chất. Như vậy, hoạt tính của hoạt chất không bị giảm bớt đến mức mà ảnh hưởng bất lợi đến tính hữu dụng của nó, trong đó bất kỳ sự giảm hoạt tính nào được gây ra bởi việc kết hợp với các hạt canxi phosphat mà có thể xảy ra với hoạt chất đã nêu là 10% hoặc thấp hơn, như 5% hoặc thấp hơn và bao gồm 1% hoặc thấp hơn, ví dụ, như được xác định bằng phương pháp thử nghiệm hoạt tính, ví dụ, như đã mô tả trong phần thử nghiệm dưới đây.

Trong một số phương án, sự kết hợp của hoạt chất với các hạt canxi phosphat trong phức chất duy trì một hoặc nhiều dấu hiệu mong muốn của hoạt chất, như độ ổn định. Nói cách khác, phức chất làm ổn định hoạt chất, so với đối chứng mà không có các hạt canxi phosphat.

Các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất

Hạt canxi phosphat của phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat là hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất. Thuật ngữ "đồng nhất" có nghĩa là hình dạng của các hạt về cơ bản là không thay đổi, chính vì thế các hạt về cơ bản có cùng dạng hình cầu. Thuật ngữ "cứng" có nghĩa là các hạt là cứng, chính vì thế chúng không dễ uốn. Thuật ngữ "hình cầu" được sử dụng trong theo nghĩa thông thường của nó có nghĩa là thân tròn mà bề mặt của nó là ở tất cả các điểm về cơ bản cách một khoảng bằng nhau tính từ tâm. Được quan tâm là các hạt canxi phosphat trong đó đường kính trung vị là 20 μ m hoặc thấp hơn, như 10 μ m hoặc thấp hơn, bao gồm 5 μ m hoặc thấp hơn, trong đó trong một số trường hợp đường kính trung vị là 4 μ m hoặc thấp hơn, như 3 μ m hoặc thấp hơn, bao gồm 2 μ m hoặc thấp hơn. Trong chế phẩm

canxi phosphat dạng hạt đã nêu, phân phối đường kính có thể có mặt, trong đó trong một số trường hợp, phần lớn (như 60% hoặc lớn hơn, 75% hoặc lớn hơn, 90% hoặc lớn hơn, 95% hoặc lớn hơn) của các hạt có đường kính nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20 μm , như từ 0,1 đến 10 μm , và bao gồm từ 0,1 đến 2 μm . Trong một số trường hợp, tỷ lệ của các hạt mà có đường kính hạt trung bình là 2 μm hoặc thấp hơn là 50% hoặc lớn hơn theo số lượng, như 70% hoặc lớn hơn theo số lượng, bao gồm 90% hoặc lớn hơn theo số lượng.

Các hạt có dạng lỗ nano. Thuật ngữ “dạng lỗ nano” có nghĩa là các hạt có độ xốp là 30% hoặc lớn hơn, như 40% hoặc lớn hơn, bao gồm 50% hoặc lớn hơn, trong đó độ xốp có thể nằm trong khoảng từ 30% đến 85%, như từ 40% đến 70%, bao gồm từ 45% đến 55%, như được xác định bằng cách sử dụng phương pháp xác định độ xốp bằng máy đo độ xốp thủy ngân xâm nhập như đã mô tả trong ASTM D 4284-88 “Standard Test Method for Determining Pore Volume Distribution of Catalysts by Mercury Intrusion Porosimetry”. Độ xốp còn được mô tả bằng thuật ngữ “thể tích lỗ (mL/g)” và trong trường hợp này có thể nằm trong khoảng từ 0,1 mL/g đến 2,0 mL/g . Trong một số trường hợp, các hạt có độ xốp sao cho diện tích bề mặt bên trong của chúng nằm trong khoảng từ 10 m^2/g đến 150 m^2/g , như từ 20 m^2/g đến 100 m^2/g , bao gồm 30 m^2/g đến 80 m^2/g , như được xác định bằng cách sử dụng phương pháp xác định diện tích bề mặt hấp phụ khí BET như đã mô tả trong ASTM D3663-03 Standard Test Method for Surface Area of Catalysts Carriers. Đường kính lỗ có thể thay đổi, nằm trong khoảng từ 2 đến 100 nm, như từ 5 đến 80 nm, bao gồm từ 10 đến 60 nm. Ngoài ra, các hạt có thể có mật độ đập nén nằm trong khoảng từ 0,2 g/cm^3 đến 0,5 g/cm^3 , như từ 0,25 g/cm^3 đến 0,45 g/cm^3 , bao gồm từ 0,3 g/cm^3 đến 0,4 g/cm^3 . Mật độ đập nén có thể được xác định bằng cách sử dụng ASTM WK13023 chuẩn- New Determination of Tape Density of Metallic Powders by a Constant Volume Measuring Method.

Các hạt, trong một số trường hợp, là tinh khiết về mặt hóa học. Thuật ngữ tinh khiết về mặt hóa học có nghĩa là các hạt được tạo thành về cơ bản từ một loại khoáng canxi phosphat. Trong một số trường hợp, các hạt canxi phosphat được mô tả bằng công thức phân tử $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

Trong một số trường hợp, hạt là hạt gốm. Thuật ngữ gốm có nghĩa là hạt được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp gốm cho bước đưa các hạt vào điều kiện nhiệt độ cao, điều kiện như vậy được minh họa dưới đây. Nhiệt độ cao có thể nằm trong khoảng từ 200 đến 1000°C, như từ 300 đến 900°C và bao gồm từ 300 đến 800°C. Trong một số phương án, các hạt có độ bền đứt gãy do nén nằm trong khoảng từ 20 đến 200 MPa, như từ 50 đến 150 MPa, và bao gồm 75 đến 90 MPa, như được xác định bằng cách sử dụng phương pháp xác định độ bền hạt bằng máy thử nghiệm ép nhỏ SHIMADZU MCT-W500 với hạt được thiêu kết ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 400°C đến 900°C, như đã mô tả trong patent châu Âu số EP1840661.

Trong một số phương án, các hạt dễ bị phân hủy sinh học, thuật ngữ này có nghĩa là các hạt phân hủy theo một số cách, ví dụ như hòa tan, theo thời gian trong các điều kiện sinh lý. Vì các hạt theo các phương án này có thể dễ bị phân hủy sinh học trong các điều kiện sinh lý, ít nhất chúng bắt đầu hòa tan ở tốc độ có thể phát hiện được trong điều kiện môi trường ở độ pH bằng 5 hoặc thấp hơn, như 4,5 hoặc thấp hơn, bao gồm 4,3 hoặc thấp hơn. Như vậy, các hạt có khả năng hòa tan trong môi trường axit có độ pH bằng 5 hoặc thấp hơn, như khi dùng cho da.

Các hạt canxi phosphat là không độc, ví dụ, như được xác định qua US-FDA 21 CFR Phần 58, không gây đột biến, ví dụ, như được xác định bằng thử nghiệm Mutagenicity Ames Test, và không gây kích ứng, ví dụ như được xác định bằng thử nghiệm Skin Sensitization RIPT (Human).

Mặc dù các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất của chế phẩm phân phối có thể thay đổi về các thông số khác nhau, bao gồm như được xem xét ở trên, theo một số phương án, các hạt được sử dụng trong chế phẩm phân phối là các hạt tinh khiết về mặt hóa học mà có đường kính trung bình là 2 μm .

Các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất của chế phẩm phân phối theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình thông thường bất kỳ. Ví dụ về phương pháp chế tạo quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phương pháp được bộc lộ trong các patent Mỹ số 4,781,904; 5,039,408; 5,082,566; và 5,158,756; phần bộc lộ của các tài liệu này mà được đưa ra ở đây để tham khảo. Trong một phương pháp được quan tâm, các hạt được sản xuất bằng cách sấy phun huyền phù đặc mà bao gồm các tinh thể canxi phosphat nano (ví dụ như

hydroxyapatit) (mà có thể có kích cỡ nằm trong khoảng từ 2nm đến 100 nm) để sản xuất các hạt canxi phosphat có dạng lỗ nano hình cầu, đồng nhất. Các hạt tạo ra sau đó được thiêu kết trong khoảng thời gian đủ để tạo ra các khối cầu cứng ổn định về mặt cơ học và hóa học. Trong bước này, nhiệt độ thiêu kết có thể nằm trong khoảng từ 200°C đến 1000°C, như 300°C đến 900°C và bao gồm từ 300°C đến 800°C trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 10 giờ, như 2 giờ đến 8 giờ và bao gồm từ 3 giờ đến 6 giờ. Các chi tiết bổ sung liên quan đến phương pháp sản xuất này các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất được đề xuất trong Đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ tạm thời số 61/108,805, phần bộc lộ mà được đưa ở đây bằng cách viện dẫn.

Hoạt chất

Như được tóm tắt trên đây, phức chất theo sáng chế bao gồm thành phần hoạt chất (được làm từ một loại hoạt chất đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại hoạt chất khác nhau) được liên kết với các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất. Thuật ngữ "hoạt chất" chỉ hợp chất hoặc hỗn hợp của các hợp chất bất kỳ mà tạo ra kết quả sinh lý, ví dụ như, kết quả có lợi hoặc hữu dụng, khi tiếp xúc với cơ thể sống, ví dụ như, động vật có vú, như người. Hoạt chất có thể khác biệt với các thành phần khác của chế phẩm phân phối, như chất mang, chất pha loãng, chất làm trơn, chất kết dính, chất tạo màu, v.v. Hoạt chất có thể là bất kỳ phân tử nào, cũng như phần liên kết hoặc mảnh của chúng, mà là có khả năng điều biến quy trình sinh học trong đối tượng sống. Theo các phương án nhất định, hoạt chất có thể là chất được sử dụng trong chẩn đoán, điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc làm thành phần của thuốc, mỹ phẩm hoặc được mỹ phẩm.

Hoạt chất là hợp chất mà tương tác với hoặc gây ảnh hưởng hoặc theo cách khác điều biến đích ở đối tượng sống. Đích có thể là nhiều loại khác nhau của các cấu trúc có trong tự nhiên, trong đó các đích quan tâm bao gồm cả các đích nội bào và ngoại bào. Hoạt chất có thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm chức mà tạo ra sự tương tác cấu trúc với đích dự định. Nhóm chức được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: nhóm mà tham gia vào liên kết hydro, tương tác kỵ nước-kỵ nước, tương tác tĩnh điện. Nhóm cụ thể được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở amin, amit, sulfhydryl, cacbonyl, hydroxyl, carboxyl, v.v.

Hoạt chất được quan tâm có thể bao gồm cấu trúc cacbon vòng hoặc dị vòng và/hoặc cấu trúc thơm hoặc đa thơm được thể bằng một hoặc nhiều nhóm chức trên đây. Cũng được quan tâm làm các gốc hoạt chất là các cấu trúc được tìm thấy trong số các phân tử sinh học, bao gồm peptit, sacarit, axit béo, steroid, purin, pyrimidin, dẫn xuất, các chất tương tự về mặt cấu trúc hoặc hỗn hợp của chúng. Hợp chất này có thể được sàng lọc để xác định các hợp chất được quan tâm, trong đó các phương pháp sàng lọc khác nhau là đã biết trong lĩnh vực.

Hoạt chất có thể là thu được từ hợp chất có trong tự nhiên hoặc tổng hợp mà có thể thu được từ nhiều nguồn, bao gồm các thư viện hợp chất tổng hợp hoặc tự nhiên. Ví dụ, nhiều có nghĩa là có sẵn để tổng hợp ngẫu nhiên và trực tiếp của hàng loạt hợp chất hữu cơ và các phân tử sinh học, bao gồm chế phẩm của oligonucleotit và oligopeptit ngẫu nhiên. Theo cách khác, thư viện của hợp chất tự nhiên dưới dạng các phần chiết vi khuẩn, nấm, thực vật và động vật là có sẵn hoặc được sản xuất một cách dễ dàng. Ngoài ra, các thư viện tự nhiên hoặc được sản xuất tổng hợp và hợp chất được biến đổi một cách dễ dàng qua các phương pháp hóa học, lý học và hóa sinh thông thường, và có thể được sử dụng cho tạo ra các tổ hợp thư viện. Các chất được lý đã biết có thể phải qua những biến đổi hóa học trực tiếp hoặc ngẫu nhiên, như sự axyl hóa, alkyl hóa, este hóa, amit hóa, v.v. để sản xuất các chất tương tự về mặt cấu trúc.

Như vậy, hoạt chất có thể thu được từ thư viện của các phân tử có trong tự nhiên hoặc tổng hợp, bao gồm thư viện của hợp chất được tạo ra bằng các phương pháp tổ hợp, nghĩa là, thư viện tổ hợp nhiều hợp chất. Khi được nhận từ các thư viện này, hoạt chất được sử dụng sẽ chứng minh được một số hoạt tính mong muốn trong thử nghiệm sàng lọc thích hợp đối với hoạt tính. Các thư viện tổ hợp, cũng như các phương pháp để sản xuất và sàng lọc các thư viện này, là đã biết trong lĩnh vực và được bộc lộ trong: 5,741,713; 5,734,018; 5,731,423; 5,721,099; 5,708,153; 5,698,673; 5,688,997; 5,688,696; 5,684,711; 5,641,862; 5,639,603; 5,593,853; 5,574,656; 5,571,698; 5,565,324; 5,549,974; 5,545,568; 5,541,061; 5,525,735; 5,463,564; 5,440,016; 5,438,119; 5,223,409, phần bộc lộ của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Hoạt chất được quan tâm bao gồm hoạt chất phân tử nhỏ, trung bình và lớn. Hoạt chất phân tử nhỏ là các hoạt chất có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 18 đến

2500 dalton, như từ 1000 đến 1500 dalton và bao gồm 250 đến 1000 dalton. Hoạt chất phân tử trung bình là các hoạt chất có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 2500 đến 10000 dalton, như 4000 đến 8000 dalton và bao gồm 5000 đến 7000 dalton. Hoạt chất phân tử lớn là các hoạt chất có phân tử lượng 10000 dalton hoặc lớn hơn, như 100000 dalton hoặc lớn hơn, trong đó trong các trường hợp nhất định hoạt chất phân tử lớn này nằm trong khoảng từ 1 triệu đến 30 triệu dalton, như 5 triệu đến 20 triệu dalton và bao gồm mười triệu đến 15 triệu dalton.

Theo các phương án nhất định, hoạt chất có mặt ở dạng muối của chúng, sao cho chúng mang điện tích mà cho phép chúng liên kết với các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất của chế phẩm phân phối theo cách mong muốn.

Hoạt chất được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hoạt chất được liệt kê trong Phụ lục A của đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 61/176,057; phần bộc lộ được đưa ở đây bằng cách viện dẫn.

Danh mục các hoạt chất được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: tác nhân tim mạch; tác nhân làm giảm đau, ví dụ như, thuốc giảm đau, thuốc gây mê, chất kháng viêm, v.v.; chất tác động thần kinh; tác nhân hóa trị liệu (ví dụ như, chống khối u); v.v. Hoạt chất được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

Chất kháng sinh, như: aminoglycosit, ví dụ như amikaxin, apramixin, arbekaxin, bambermyxins, butirosin, dibekaxin, dihydrostreptomycin, fortimixin, gentamixin, isepamixin, kanamycin, micronomxin, neomycin, netilmixin, paromycin, ribostamycin, sisomixin, spectinomycin, streptomycin, tobramycin, trospectomycin; amphenicol, ví dụ như azidamfenicol, cloamphenicol, florfenicol, và theimaphenicol; ansamycin, ví dụ như rifamit, rifampin, rifamycin, rifapentin, rifaximin; b-lactam, ví dụ như carbaxephem, carbapenem, xephalosporin, xephامycin, monobactam, oxaphem, penixilin; lincosamit, ví dụ như clinamycin, lincomycin; phân tử vòng lớn, ví dụ như clarithromycin, dirthromycin, erythromycin, v.v.; các polypeptit, ví dụ như amphomycin, baxitraxin, capreomycin, v.v.; tetracyclin, ví dụ như apixyclin, clotetracyclin, clomoxycilin, minoxycilin, v.v.; chất kháng khuẩn tổng hợp, như 2,4-điaminopyrimidin, nitrofurán, quinolon và các chất tương tự của chúng, sulfonamit, sulfon;

chất chống nấm, như: polyen, ví dụ như amphotericin B, candicidin, dermostatin, filipin, fungicromin, hachimyxin, hamyxin, lucensomyxin, mepartrixin, natamycin, nystatin, peciloxin, perimyxin; chất kháng nấm tổng hợp, như allylamin, ví dụ như butenafin, naftifin, terbinafin; imidazol, ví dụ như bifonazol, butoconazol, clodantoin, clomidazol, v.v., thiocacbammat, ví dụ như tolclat, triazol, ví dụ như fluconazol, itraconazol, terconazol;

thuốc trừ giun sán, như: arecolin, aspidin, aspidinol, diclophen, embelin, kosin, naphthalen, niclosamit, pelletierin, quinacrin, alantolacton, amocarzin, amoscanat, ascaridol, bethovenium, bitoscanat, cacbon tetraclorea, carvacrol, xyclobendazol, diethylcarbamazin, v.v.;

thuốc chống sốt rét, như: axedapson, amodiaquin, arteete, artemete, artemisinin, artesunat, atovaquon, bebeerin, berberin, chirata, cloguanit, cloroquin, cloprogaunil, xinchona, xinchonidin, xinchonin, xycloguanil, gentiopiricin, halofantrin, hydroxycloquin, mefloquin hydroclorua, 3-metylsaxetin, pamaquin, plasmoxit, primaquin, pyrimatamin, quinacrin, quinidin, quinin, quinoxit, quinolin, natri arsenat dibazơ;

tác nhân chống động vật nguyên sinh, như: acranil, tinidazol, ipronidazol, etylstibamin, pentamidin, acetarson, aminitrozol, anisomyxin, nifuratel, tinidazol, benzidazol, suramin;

chất bảo vệ tim, ví dụ như, Zinecard (dexrazoxan); chất biến đổi máu, bao gồm tác nhân chống đông tụ (ví dụ, coumadin (warfarin natri), fragmin (dalteparin natri), heparin, innohep (tinzaparin natri), lovenox (enoxaparin natri), organan (danaparoid natri)) tác nhân chống tiểu cầu (ví dụ, aggrasta (tirofiban hydroclorua), aggrenox (aspirin/dipyridamol giải phóng kéo dài), agrylin (anagrelit hydroclorua), ecotrin (axit axetylsalicylic), folan (epoprostenol natri), halfprin (aspirin phủ đường ruột), integrilin (eptifibatide), persantin (dipyridamol USP), plavix (clopidogrel bisulfat), pletal (cilostazol), reopro (abciximab), ticlid (ticlopidin hydroclorua)), tác nhân chống huyết khối (activaza (alteplaza), retavaza (reteplaza), streptaza (streptokinaza)); các tác nhân chặn gây tiết adrenalin, như cardura (doxazosin mesylat), dibenzylin (phenoxybenzamin hydroclorua), hytrin (terazosin hydroclorua), minipress (prazosin hydroclorua), minizit (prazosin hydroclorua/polythiazit); chất kích thích gây tiết

adrenalin, như aldoclor (metyldopa – clothiazit), aldomet (metyldopa, metyldopat HCl), aldoril (metyldopa – hydroclothiazit), catapres (clonidin hydroclorua USP, clonidin), clorpres (clonidin hydroclorua và clothalidon), combipres (clonidin hydroclorua/ clothalidon), tenex (guanfaxin hydroclorua); các tác nhân chặn gây tiết adrenalin alpha/bet, như coreg (carvedilol), normodyn (labetalol hydroclorua); chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), như accupril (quinapril hydroclorua), axeon (perindopril erbumin), altaxe (ramipril), captopril, lotensin (benazepril hydroclorua), mavik (trandolapril), monopril (viên nén fosinopril natri), prinivil (lisinopril), univasc (moexipril hydroclorua), vasotec (enalaprilat, enalapril maleat), zestril (lisinopril); chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) với các chất chặn kênh canxi, như lexxel (enalapril maleat – felodipin ER), lotrel (amlodipin và benazepril hydroclorua), tarka (trandolapril/verapamil hydroclorua ER); chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) với thuốc lợi niệu, như accuretic (quinapril HCL/hydroclothiazit), lotensin (benazepril hydroclorua và hydroclothiazit USP), prinizit (lisinopril–hydroclothiazit), uniretic (moexipril hydroclorua/hydroclothiazit), vaseretic (enalapril maleat – hydroclothiazit), zestoretic (lisinopril và hydroclothiazit); chất đối kháng thụ thể angiotensin II, như atacand (candesartan xilexetil), avapro (irbesartan), cozaar (losartan kali), diovan (valsartan), micardis (telmisartan), teveten (eprosartan mesylat); chất đối kháng thụ thể angiotensin II với thuốc lợi niệu, như avalit (irbesartan – hydroclothiazit), diovan (valsartan và hydroclothiazit), hyzaar (losartan kali – hydroclothiazit); chất chống loạn nhịp tim, như Nhóm I (ví dụ, mexitil (mexiletin hydroclorua, USP), norpace (disopyramit phosphat), procambid (procainamit hydroclorua), quinaglut (quinidin gluconat), quinidex (quinidin sulfat), quinidin (chế phẩm tiêm quinidin gluconat, USP), rythmol (propafenon hydroclorua), tambocor (flecainit axetat), tonocard (tocainit HCl)), Nhóm II (ví dụ, betapace (sotalol HCl), brevbloc (esmolol hydroclorua), inderal (propranolol hydroclorua), sectral (acebutolol hydroclorua)), Nhóm III (ví dụ, betapace (sotalol HCl), cordaron (amiodaron hydroclorua), corvert (tiêm ibutilit fumarat), pacerone (amiodarone HCl), tikosyn (dofetilit)), Nhóm IV (ví dụ, calan (verapamil hydroclorua), cardizem (diltiazem HCl), cũng như adenocard (adenosin), lanoxicap (digoxin), lanoxin (digoxin)); axit antilipemic, bao gồm các chất cation hóa axit mật (ví dụ, colestid (colestipol hydroclorua đã được micron hóa), welchol (colesevelam hydroclorua)), dẫn

xuất axit fibric (ví dụ, atromid (clofibrat), lopid (viên nén gemfibrozil, USP), tricor (viên nang fenofibrat)), chất ức chế HMG-CoA reductaza (ví dụ, baycol (viên nén xerivastatin natri), lescol (fluvastatin natri), lipitor (atorvastatin canxi), mevacor (lovastatin), pravachol (pravastatin natri), zocor (simvastatin)), axit nicotinic (ví dụ, Niaspan (thuốc viên giải phóng kéo dài niacin)); tác nhân chặn gây tiết beta adrenalin, ví dụ, betapace (sotalol HCL), blocadren (timolol maleat), brevibloc (esmolol hydroclorua), cartrol (carteolol hydroclorua), inderal (propranolol hydroclorua), kerlon (betaxolol hydroclorua), nadolol, sectral (acebutolol hydroclorua), tenormin (atenolol), toprol (metoprolol succinat), zebeta (bisoprolol fumarat); tác nhân chặn gây tiết beta adrenalin với thuốc lợi niệu, ví dụ, corzit (viên nén nadolol và bendroflumethiazit), inderit (propranolol hydroclorua và hydroclothiazit), tenoretic (atenolol và clothalidon), timolit (timolol maleat – hydroclothiazit), ziac (bisoprolol fumarat và hydroclo-thiazit); các chất chặn kênh canxi, ví dụ, adalat (nifedipin), calan (verapamil hydroclorua), carden (nicardipin hydroclorua), cardizem (diltiazem HCl), covera (verapamil hydroclorua), isoptin (verapamil hydroclorua), nimotop (nimodipin), norvasc (amlodipin besylat), plendil (felodipin), procardia (nifedipin), sular (nisoldipin), tiazac (diltiazem hydroclorua), vascor (bepridil hydroclorua), verelan (verapamil hydroclorua); thuốc lợi tiểu, bao gồm tác nhân ức chế carbonic anhydrase (ví dụ, daranit (diclophenamit)), thuốc lợi tiểu kết hợp (ví dụ, aldactazit (spironolacton với hydroclothiazit), dyazit (triamteren và hydroclothiazit), maxxit (triamteren và hydroclothiazit), moduretic (amiloril HCL - hydroclothiazit)), thuốc lợi tiểu dạng vòng (demadex (torsemit), edecrin (axit atacrynic, atacrynate natri), furosemit), thuốc lợi tiểu giàu kali (aldacton (spironolacton), dyrenium (triamteren), midamor (amiloril HCL)), thiazit & các thuốc lợi tiểu có liên quan (ví dụ, diucardin (hydroflumethiazit), diuril (clothiazit, clothiazit natri), enduron (methyclothiazit), hydrodiuril hydroclothiazit), indapamid, microzit (hydroclothiazit) mykrox (metolazon tablets), renese (polythiazit), thaliton (clothalidon, USP), zaroxolyn (metolazon)); tác nhân co cơ, ví dụ, digitek (digoxin), dobutrex (dobutamin), lanoxicaps (digoxin), lanoxin (digoxin), primacor (milrinone lactat); activaza (alteplaza recombinant); adrenalin clorua (epinephrine injection, USP); demser (metyrosin), inversin (mecamylamin HCl), reopro (abciximab), retavaza (reteplaza), streptaza (streptokinase), tkaza (tenecteplaza); tác nhân gây giãn mạch, bao gồm tác nhân gây giãn mạch vành (ví dụ, imdur (isosorbide

mononitrat), ismo (isosorbide mononitrat), isordil (isosorbide dinitrat), nitrodur (nitroglycerin), nitrolingual (thuốc phun nitroglycerin lingual), nitrostat (viên nén nitroglycerin, USP), sorbitrat (isosorbide dinitrat)), tác nhân gây giãn mạch ngoại vi & các hỗn hợp (ví dụ, corlopam (fenoldopam mesylat), fiolan (epoprostenol natri), primacor (milrinone lactat)), thuốc tăng huyết áp, ví dụ, aramin (metaraminol bitartrat), epipen (nhãn hiệu EpiPen 0,3 mg của dụng cụ tiêm tự động epinephrin, nhãn hiệu EpiPen Jr. 0,15 mg của dụng cụ tiêm tự động epinephrin), proamatin (midodrin hydroclorua); v.v.

tác nhân tâm thần dược học, như (1) chất ức chế hệ thần kinh trung ương, ví dụ như thuốc gây mê chung (barbiturat, benzodiazepin, steroid, dẫn xuất xyclohexanon, và các chất linh tinh), thuốc an thần-thuốc ngủ (benzodiazepin, barbiturat, piperidindion và các trion, dẫn xuất quinazolin, cacbamat, aldehyt và dẫn xuất, amit, acyclic ureides, benzazepin và các thuốc có liên quan, phenothiazin, v.v.), thuốc điều biến cơ âm thành chủ động ở trung tâm (thuốc chống co giật, như hydantoin, barbiturat, oxazolindion, succinimit, axylureides, glutarimit, benzodiazepin, rượu bậc hai và bậc ba, dẫn xuất dibenzazepin, axit valproic và dẫn xuất, các chất tương tự GABA, v.v.), thuốc giảm đau (morphin và dẫn xuất, dẫn xuất oripavin, dẫn xuất morphinan, phenylpiperidin, dẫn xuất 2,6-metan-3-benzazocain, diphenylpropylamin và isosteres, salixilat, dẫn xuất p-aminophenol, dẫn xuất 5-pyrazolon, dẫn xuất axit arylaxetic, fenamat và isosteres, v.v.) và thuốc chống nôn (chất chống gây tiết cholin, chất kháng histamin, chất kháng gây tiết dopamin, v.v.), (2) các chất kích thích hệ thần kinh trung ương, ví dụ như thuốc tăng lực (chất kích thích hô hấp, chất kích thích co giật, chất kích thích tâm thần vận động), chất đối kháng narcotic (dẫn xuất morphin, dẫn xuất oripavin, dẫn xuất 2,6-metan-3-benzoxazin, dẫn xuất morphinan) nootropics, (3) tâm thần dược học, ví dụ như thuốc chống loạn tâm thần thuốc an thần chống lo âu (benzodiazepin, propandiol cacbamat) (dẫn xuất phenothiazin, dẫn xuất thioxanthin, hợp chất ba vòng khác, dẫn xuất butyrophenon và isosteres, dẫn xuất diphenylbutylamin, benzamit được thế, dẫn xuất arylpiperazin, dẫn xuất indol, v.v.), thuốc chống trầm cảm (hợp chất ba vòng, chất ức chế MAO, v.v.), (4) các thuốc ở dải hô hấp, ví dụ như thuốc trị ho trung tâm (opium alkaloit và dẫn xuất của chúng);

chất được động học, như (1) thuốc hệ thần kinh ngoại vi, ví dụ như thuốc gây tê cục bộ (dẫn xuất este, dẫn xuất amit), (2) thuốc tác động ở các vị trí tiếp hợp hoặc khớp nối hiệu ứng thể thần kinh, ví dụ như chất gây tiết cholin, chất chặn gây tiết cholin, chất chặn cơ thần kinh, chất gây tiết adrenalin, chất chống gây tiết adrenalin, (3) thuốc kích hoạt cơ trơn, ví dụ như thuốc chống co giật (chống gây tiết cholin, thuốc chống co giật cơ), các tác nhân gây giãn mạch, các chất kích thích cơ trơn, (4) histamin và chất kháng histamin, ví dụ như histamin và dẫn xuất của chúng (betazol), chất kháng histamin (chất đối kháng H1, chất đối kháng H2), thuốc chuyển hóa histamin, (5) thuốc tim mạch, ví dụ như thuốc trợ tim (các phần chiết từ thực vật, butenolit, pentadienolit, alkaloit từ loài erythrophleum, ionophore, các chất kích thích - adrenoceptor, v.v.), các thuốc chống loạn nhịp, chất chống tăng huyết áp, chất chống lipid huyết (dẫn xuất axit clofibric, dẫn xuất axit nicotinic, hormon và các chất tương tự, chất kháng sinh, axit salixylic và dẫn xuất), thuốc chống giãn tĩnh mạch, chất cầm máu, (6) máu và thuốc hệ sinh huyết, ví dụ như thuốc chống thiếu máu, thuốc đông máu (thuốc cầm máu, tác nhân chống đông tụ, thuốc kháng huyết khối, thuốc tan huyết khối, các protein huyết và phân đoạn của chúng), (7) thuốc đại dạ dày-ruột non, ví dụ như thuốc giúp tiêu hóa (thuốc kích thích dạ dày, thuốc lợi mật), thuốc chống loét, thuốc chống tiêu chảy, (8) thuốc hoạt động tại chỗ;

tác nhân hóa trị liệu, như (1) chất chống nhiễm khuẩn, ví dụ như thuốc diệt ngoại ký sinh (các hydrocacbon đã được clo hóa, pyrethin, hợp chất sulfua hóa), thuốc trừ giun sán, chất chống nguyên sinh động vật, chất chống bệnh sốt rét, chất diệt amit, thuốc chống Leishmania, chất chống trùng roi, chất chống trypanosoma gây ra, sulfonamit, thuốc chống vi khuẩn thiếu khí, tác nhân hóa trị liệu kháng virus, v.v., và (2) thuốc kìm tế bào, nghĩa là tác nhân chống ung thư, như chất alkyl hóa, ví dụ như Mecloetamin hydroclorua (Nitrogen Mustard, Mustargen, HN2), Xyclophosphamit (Cytovan, endoxana), Ifosfamid (IFEX), Clorambuxil (Leukeran), Melphalan (Phenylalanin Mustard, L-sarcolysin, Alkeran, L-PAM), Busulfan (Myleran), Thiotepa (Triethylthiophosphoramit), Carmustine (BiCNU, BCNU), Lomustine (CeeNU, CCNU), Streptozoxin (Zanosar) và dạng tương tự; alkaloit từ thực vật, ví dụ như Vincristine (Oncovin), Vinblastin (Velban, Velbe), Paclitaxel (Taxol), và dạng tương tự; chất chống chuyển hoá, ví dụ như Metotrexat (MTX), Mercaptopurin (Purinhol, 6-MP), Thioguanine (6-TG), Fluorouracil (5-FU), Cytarabin (Cytosar-U, Ara-C),

Azacitidin (Mylosar, 5-AZA) và dạng tương tự; chất kháng sinh, ví dụ như Dactinomycin (Actinomycin D, Cosmegen), Doxorubicin (Adriamycin), Daunorubicin (daunomycin, Cerubidin), Idarubicin (Idamycin), Bleomycin (Blenoxan), Picamycin (Mithramycin, Mithraxin), Mitomycin (Mutamycin) và dạng tương tự, và chất tăng sinh chống tế bào khác, ví dụ như Hydroxyure (Hydrea), Procarbazine (Mutalane), Dacarbazine (DTIC-Dome), Cisplatin (Platinol) Carboplatin (Paraplatin), Asparaginase (Elspar) Etoposide (VePesid, VP-16-213), Amsacrine (AMSA, m-AMSA), Mitotane (Lysodren), Mitoxantron (Novatrone), và dạng tương tự.

Hợp chất thuốc được quan tâm còn được liệt kê trong: Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics (9th Ed) (Goodman et al. eds) (McGraw-Hill) (1996); và 2001 Physician's Desk Reference.

Loại cụ thể và ví dụ về hoạt chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở: các loại và hoạt chất xuất hiện ở bảng sau:

Loại trị liệu	Lớp dược lý	Ví dụ cấu trúc (không bao gồm dẫn xuất)
Thuốc giảm đau	Thuốc giảm đau opioit	Bao gồm thuốc như Morphin, meperidin và propoxyphen
	Thuốc giảm đau không có opiot	Bao gồm thuốc như Natri salixilat, Diflunisal, dẫn xuất Para-aminophenol, dẫn xuất axit anthranilic, và dẫn xuất axit phenylpropionic
Thuốc giảm đau		
Thuốc gây mê	Beta-lactam, Xephalosporin	
	Beta-lactam, Penicilin	
	Beta-lactam,	Bao gồm thuốc như Loracarbef
	Phân tử vòng lớn khác	
	Quinolon	
	Sulfonamid	
	Tetracyclin	
	Chất kháng khuẩn, các chất khác	Bao gồm thuốc như Trimethoprim, Vancomycin, Lincomycin, Clindamycin, Furazolidon, Nitrofurantoin, Linezolid, Bacitracin, Cloxacillin, Daptomycin, Fosfomycin, Methenamin, Metronidazole, Mupirocin, Rifaximin, Spectinomycin

Thuốc chống co giật	Chất làm biến đổi kênh canxi	Bao gồm thuốc như Nifedipin
	Axit gamma-aminobutyric (GABA) Chất gia thêm	Bao gồm thuốc như Clonazepam, Diazepam, và Phenobarbital
	Tác nhân khử Glutamat	
	Chất ức chế kênh natri	
Thuốc chống bệnh sa sút trí tuệ	Chất ức chế cholinesteraza	
	Các chất biến đổi glutamat đường	
	Thuốc chống bệnh sa sút trí tuệ, thuốc khác	Bao gồm thuốc như Ergoloid Mesylat
Thuốc chống trầm cảm	Chất ức chế Monoamino Oxidaza (Loại A)	
	Chất ức chế tái hấp thu	
	Chống trầm cảm, thuốc khác	Bao gồm thuốc như Bupropion, Maprotilin, Mirtazapin, Trazodon
Thuốc chống nôn		
Chất diệt nấm		Bao gồm thuốc như Amphotericin B, và Ketoconazol
Chất chống bệnh gút		
Thuốc chống viêm	Glucocorticoid	Xem Adrenal Pharmacologic Class để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
	Các thuốc chống viêm không phải steroid (NSAID)	Xem Non-opioid Analgesics Pharmacologic Class để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
Thuốc chống bệnh nhức nửa đầu	Đẻ non	Xem Analgesics Therapeutic Category để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
	Phòng bệnh	Xem Autonomic Agents and Cardiovascular Agents Therapeutic Categories để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
Thuốc	Thuốc chống	Bao gồm thuốc như Isoniazit, Pyridoxin và

chống Mycobacteria	Tubercular	Xyclozarin
	Thuốc chống Mycobacteria, thuốc khác	Bao gồm thuốc như Clofazimin, Dapson, Rifabutin
Chất kháng khối u	Chất alkyl hóa	Bao gồm thuốc như Clorambuxil, Thiotepa, Busulfan, Dacarbazin, và Carmustin
	Chất chống chuyển hoá	Bao gồm thuốc như Metotrexat, Xytarabin, và Mercaptopurin
	Các chất điều biến miễn dịch và các vaccin	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là các kháng thể đơn dòng khác nhau, xytokin, interferon và interleukin
	Chất ức chế phân tử đích	Bao gồm thuốc như các vaccin, trị liệu đối nghĩa và trị liệu gen
	Các chất tương tự nucleosit	Bao gồm thuốc như dIdC, và AZT
	Chất bảo vệ	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là các vaccin
	Chất ức chế Topoisomeraza	
	Chất kháng khối u, chất khác	Bao gồm thuốc như Carboplatin, Xisplatin, Oxaliplatin
Thuốc chống ký sinh trùng	Thuốc trừ giun sán	Bao gồm thuốc như Mebendazol, Pyrantel Pamoat, Bithionol, và Paromomycin
	Antiprotozoal	Bao gồm thuốc như Cloroquin, Pyrimatamin, Metronidazol, Furazolidon, Melarsoprol, Suramin và Tetracyclin
	Thuốc diệt chấy rận/Thuốc trị ghẻ	Bao gồm thuốc như Crotamiton, Lindan, Benzyl Benzoat và Lưu huỳnh
Chất chống bệnh Parkinson	Chất ức chế Xatechol O-metyltransferaza (COMT)	
	Chất chủ vận Dopamin	Bao gồm thuốc như Levodopa, và Deprenyl
	Chất chống bệnh Parkinson, thuốc khác	Bao gồm thuốc như Benztropin, Biperidin, Bromcriptin, Diphenhydramin, Proxycloidin, Selegilin, Trihexyphenidyl
Thuốc chống loạn tâm thần	Không có phenothiazin	Bao gồm thuốc như Cloprothixen, và Thiothixen
	Không có phenothiazin/Không điển hình	Bao gồm thuốc như Haloperidol, Molindon, và Loxapin
	Phenothiazin	Bao gồm thuốc như Fluphenazin

Thuốc kháng virus	Thuốc chống virus cự bào (CMV)	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học như các vaccin
	Thuốc chống viêm gan	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là các vaccin và các protein tái tổ hợp
	Thuốc chống suy giảm miễn dịch virus ở người (HIV), chất ức chế dung hợp	
	Chất chống HIV, chất ức chế transcriptaza ngược không có nucleosit	
	Chất chống HIV, nucleosit và chất ức chế transcriptaza ngược có nucleotit	
	Chất chống HIV, chất ức chế proteaza	
	Thuốc chống bệnh cúm	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học như các vaccin, Flumist, và chất ức chế thymidin kinaza
	Thuốc kháng virus, thuốc khác	Bao gồm thuốc như adefovir và ribavirin
Thuốc chống lo âu	Chống trầm cảm	
	Thuốc chống lo âu, thuốc khác	Bao gồm thuốc như Buspiron and Meprobamat
Chất tự trị	Chất làm liệt thần kinh đối giao cảm	
	Giống thần kinh đối giao cảm	
	Chất kìm thần kinh giao cảm	Xem Cardiovascular Agents and Genitourinary Agents Therapeutic Categories để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
	Chất kích thích thần kinh giao cảm	Xem Cardiovascular Agents Therapeutic Category để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
Tác nhân lưỡng cực		
Chất điều chỉnh glucoza trong máu	Thuốc chống giảm glucoza huyết	
	Thuốc giảm glucoza huyết, Insulin dùng qua đường miệng	
Sản phẩm máu/Chất biến đổi /Chất giãn	Tác nhân chống đông tụ	Bao gồm thuốc như Axetaminophen, dẫn xuất Coumarin, Aspirin, Heparin, và dẫn xuất Indandion

nở thể tích		
	Sản phẩm tạo máu	
	Chất làm đông	
	Chất ức chế ngưng tụ tiểu cầu	
Tác nhân tim mạch	Chất chủ vận gây tiết alpha-adrenalin	Xem Autonomic Agents Therapeutic Category để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
	Chất chặn gây tiết alpha-adrenalin	Bao gồm thuốc như Phenolamin Mesylat, và Prazosin HCl
	Thuốc chống loạn nhịp	Bao gồm thuốc như Bretylium, Digitalis, Quinidin, và Atropin
	Chất chặn gây tiết beta-adrenalin	Bao gồm thuốc như Atenolol và Hợp chất liên quan
	Chất chặn kênh canxi	Bao gồm thuốc như Nifedipin
	Thuốc cơ cơ tim trực tiếp	
	Thuốc lợi tiểu	Bao gồm thuốc như Furozamid, và Spironolacton
	Loạn lipid huyết	
	Chất ức chế hệ Renin-angiotensin – aldosteron	Bao gồm thuốc như Captopril, và Saralasin Axetat
	Các tác nhân gây giãn mạch	Bao gồm thuốc như Natri Nitroprussit, Nitroglycerin
Chất hệ thần kinh trung ương	Amphetamin	
	Không có amphetamin	
Chất dùng qua đường răng và đường miệng		Bao gồm thuốc như CHG
Thuốc dùng ngoài da	Thuốc gây tê ngoài da	Bao gồm thuốc như Lidocain, Dibucain, và Dipiperdon
	Thuốc chống vi khuẩn ngoài da	Bao gồm thuốc như Baxitraxin, Clotetraxyclin, và Erythromyxin
	Thuốc dùng ngoài da diệt	Bao gồm thuốc như Haloprogin, Tolnaftat, Imidazol, và chất kháng sinh Polyeen

	nấm	
	Thuốc chống viêm ngoài da	Bao gồm thuốc như Hydrocortison, Amxinonide, và Desonide
	Thuốc trị ngứa ngoài da	Bao gồm thuốc như Benzocain, Lidocain, Pramoxin, Diphenhydramin, và Hydrocortison
	Thuốc kháng virus ngoài da	HIV-Chất ức chế transcriptaza ngược (các chất tương tự nucleosit, các chất tương tự không phải nucleosit, và các chất tương tự nucleotit), chất ức chế gói virus (Chất ức chế proteaza), chất ức chế dung hợp, các chất tương tự Virus ecpet -Nucleosit (Axcyclovir, Valaxyclovir, Famciclovir và Penciclovir), interferon Alpha, và Imiquimod
	Thuốc tróc lớp sừng ngoài da	Bao gồm thuốc như urê, và axit salixylic
	Chất ức chế gián phân ngoài da	Bao gồm thuốc như Vinblastin, và Vincristin
	Thuốc trị liệu quang hóa ngoài da	Bao gồm thuốc như Hydroquinon và Trioxsalen
	Retinoit ngoài da	Bao gồm thuốc như Tretinoin
	Dẫn xuất hắc ín ngoài da	Bao gồm thuốc như Anthraquinon dẫn xuất (Antralin)
	Các chất tương tự Vitamin D ngoài da	Bao gồm thuốc như Calcitriol, và Calcipotriol
	Chất chăm sóc ngoài da được cuộn	Bao gồm thuốc như Collagenaza, Sutilain và Dextranome
	Thuốc trị mụn trứng cá ngoài da	Bao gồm thuốc như Benzoyl Peroxit, và Axit salixylic
	Khô UVA/UVB	Bao gồm các hoạt chất như 3-Benzyliden-Camphor, axit 2-phenylbenzimidazol-5-sulfonic, Octyl Salixilat, Homosalat, Octylmetyl PABA, Octyl Metoxyxinamat, Octocrylen, Oxybenzon, mentyl Anthranilat, Titan đioxit, Kẽm Oxit, Avobenzon
các chất ức chế/chất thay thế	Chất ức chế rượu	
Chất thay thế enzym /Chất biến đổi		
Thuốc dạ	Thuốc trị co	

dày-ruột	thất, Dạ dày-ruột	
	Chất chặn histamin ₂ (H ₂)	Bao gồm thuốc như Cimetidin, và Ranitidin
	Thuốc bệnh ruột dễ bị kích ứng	
	Chất	
	Các chất bảo vệ da	
	chất ức chế bơm proton	
	Thuốc dạ dày-ruột non, thuốc khác	Bao gồm thuốc như Sevelamer, Ursodiol, đối nghĩa, các vacxin và Mab và các mảnh của chúng
Chất sinh dục -niệu	Thuốc trị co thắt, nước tiểu	
	Thuốc trị chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính	Xem Autonomic Agents and Cardiovascular Agents Therapeutic Categories để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
	thuốc trị bệnh liệt dương	
	Prostaglandin	Xem Hormonal Agents, Stimulant/Replacement/Modifying Therapeutic Category để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
Tác nhân, chất kích thích/Chất thay thế/Chất làm đổi hocmon	Tuyến thượng thận	Xem Anti-inflammatories Therapeutic Category để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
	Tác nhân bệnh xương tuyến cận giáp/chuyển hóa	
	Tuyến yên	
	Prostaglandin	Xem Genitourinary Agents Therapeutic Category để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
	Hormon/Chất biến đổi giới tính	
	Tuyến giáp	Bao gồm thuốc như Levothyroxin Natri, và Methimazol
Chất hocmon, chất ức chế	Tuyến thượng thận	
	Tuyến yên	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học dưới tên hGH
	Hormon/Chất	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là Estradiol

	biến đổi giới tính	
	Tuyến giáp	
Chất miễn dịch	Các chất kích thích miễn dịch	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là kháng thể đơn dòng khác nhau, interferon và interleukin
	Chất ức chế miễn dịch	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là các kháng thể đơn dòng khác nhau, interferon và interleukin
	Các chất điều biến miễn dịch	Bao gồm thuốc công nghệ sinh học là kháng thể đơn dòng khác nhau, interferon và interleukin
Bệnh viêm ruột	Glucocorticoit	Xem Hormonal Agents, Stimulant/Replacement/Modifying Therapeutic Category để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
	Salixilat	
	Sulfonamit	Xem Antibacterials Therapeutic Category để biết các phương pháp trị liệu tương tự/có liên quan
Thuốc chữa mắt	Thuốc chống dị ứng mắt	Bao gồm thuốc như Cromolyn
	Thuốc kháng khuẩn mắt	Bao gồm thuốc như Baxitracin, Cloamphenicol, Erythromyxin, và Polymyxin B Sulfat
	Thuốc kháng nấm mắt	Bao gồm thuốc như Amphotericin B, Miconazol, Natamycin và Nystatin
	Thuốc chống tăng nhãn áp ở mắt	Bao gồm thuốc như Pilocarpine HCl, Carbachol, Physostigmine Salicylat, Isoflurophat, và Acetazolamit
	Thuốc chống viêm mắt	Bao gồm thuốc như Hydrocortison, Dexamethason, và Medrysone
	Thuốc chống virus mắt	Bao gồm thuốc như Idoxuridin, Trifluridin, Antisense, và Vidarabine
	Thuốc mắt, các thuốc khác	Bao gồm thuốc như Formivirsen
Thuốc tai	Thuốc kháng khuẩn tai	Bao gồm thuốc như Cloamphenicol, Neomycin Sulfat, và Polymyxin
	Thuốc chống viêm tai	
Thuốc đường hô hấp	Chất kháng histamin	
	Antileukotrien	
	Thuốc giãn phế quản, Thuốc chống gây tiết cholin	
	Thuốc giãn phế quản, Thuốc chống viêm	Bao gồm thuốc như dẫn xuất Corticosteroid
	Thuốc giãn phế	

	quản, chất ức chế Phosphodiesteraza 2 (Xanthin)	
	Thuốc giãn phế quản,	Bao gồm thuốc như Albuterol, Terbutalin, và Isoproterenol
	Chất làm ổn định tế bào khối kích thích thần kinh giao cảm	Bao gồm thuốc như Cromolyn Natri
	Thuốc tiêu nhày	
	Thuốc đường hô hấp, thuốc khác	Bao gồm thuốc như chất ức chế Alpha-1-proteinaza, Human; Benzonatate; Guaifenesin; Glyxerol đã được iot hóa; kali iodua; Tetrahydrozolin
Thuốc giảm đau/Thuốc ngủ		
Chất giãn cơ xương		Bao gồm thuốc như Carisoprodol, Clophensin Cacbamate, Clozoxazon, và Xyclobenzaprin HCl
Chất dinh dưỡng/Các khoáng chất/Chất điện phân trị liệu	Chất điện phân/Các khoáng chất	
	Vitamin	
Chất độc tố	Chất đối kháng opioit	
Chất loạn chức năng cương dương Erectial		Tadalafil, sildenafil, vardenafil

Hợp chất cụ thể được quan tâm còn bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

Hydrocodon/Acetaminophen	Lipitor
Azithromyxin	Nexium
Simvastatin	Advair Diskus
Oxycodon ER	Prevaxit
Sertralin	Plavix
Fentanyl Transdermal	Singulair
Amlodipin Besylat	Seroquel
Fexofenadin	Effexor XR
Amoxixilin/Pot Clav	Lexapro
Omeprazol	Actos
Gabapentin	Protonix
Fluticason Nasal	Vytorin
Lisinopril	Topamax
Oxycodone w/Acetaminophen	Risperdal
Metoprolol Sucxinat	Abilify
Metformin	Xymbalta
NovoLog	Lamictal
Amlodipin Besylat	Zyprexa
Levothyroxin	Levaquin
Zolpidem Tartrat	Celebrex
Amoxicillin	Zetia
Ondansetron	Valtrex
Paroxetin	Crestor
Alprazolam	Fosamax
Lovastatin	Zyrtec

Albuterol Aerosol	Lantus
Fluoxetine	Adderall XR
Lorazepam	Diovan
Warfarin	Avandia
Pravastatin	Tricor
Xefdinir	Aciphex
Atenolol	Diovan HCT
Hydrochlorothiazide	OxyContin
Tramadol	Concerta
Clonazepam	Coreg
Cephalexin	Flomax
Bupropion SR	Lyrica
Oxycodon	Wellbutrin XL
Propoxyphene-N/Acetaminophen	Aricept
Lisinopril/Hydrochlorothiazide	Imitrex dùng qua miệng
Finasteride	Ambien
Citalopram HBr	Lotrel
Nifedipine ER	Nasonex
Xyclobenzaprin	Toprol XL
Furosemide dùng qua miệng	Ambien CR
Carisoprodol	Enbrel
Morphine Sulfate ER	Spiriva
Ciprofloxacin HCl	Viagra
Metoprolol Tartrate	Lidoderm
Prednisone dùng qua miệng	Actonel
Cartia XT	Chantix

Amphetamine Salt Cmb	Norvasc
Clindamycin Systemic	Lovenox
Nabumetone	Provigil
Kali clorua	Lunesta
Ondansetron ODT	Altace
Diltiazem CD	Keppra
Verapamil SR	Geodon dùng qua miệng
Dung dịch phun Albuterol	Cozaar
Felodipine ER	Detrol LA
Quinapril	Atripla
Clopidogrel	Truvada
Ibuprofen	CellCept
Ranitidin HCl	Pulmicort Respules
Glyburide/ Metformin HCl	Humalog
Minoxycilin	Depakote ER
Triamteren w/ Hydrochlorothiazit	Depakote
Enalapril	Premarin Tabs
Oxybutynin Chl ER	Synthroid
Tramadol HCl/ Axetaminophen	Niaspan
Meloxicam	Byetta
Acetaminophen w/ Codein	Budeprion XL
Spironolacton	Strattera
Hydroxyzin	Combivent
Naproxen	Trileptal
Glipizit ER	Yasmin 28
Trazodon HCl	Flovent HFA

Fluconazol	Skelaxin
Mirtazapin	Prograf
Promethazine Tabs	Arimidex
Phentermin	Evista
Glyburide	Hyzaar
Tizanidin HCl	Namenda
Diazepam	Januvia
Venlafaxine	Humira
Metformin HCl ER	Cialis
Buspirone HCl	Reyataz
Diclofenac Natri	Xalatan
Doxycyclin	Omnicef
Gemfibrozil	Avelox
Cefprozil	ProAir HFA
Propranolol HCl	Asacol
Phenytoin Natri Ext	Benicar HCT
Isosorbide Mononitrat	Fentanyl Oral Citra
Clarithromycin	Requip
Clozapine	Boniva
Vancocin HCl	Caduet
Glimepiride	Avapro
Clotrimazol/ Betamethason	Gleevec
Carbidopa/ Levodopa	Kaletra
Mupirocin	Ortho TriCyclen Lo
Desmopressin Axetat	Benicar
Nitrofurantoin Monohydrat	AndroGel

Clonidin	Xopenex
Clarithromycin ER	Procrit
Trimethoprim Sulfat	Lamisil dùng qua miệng
Nifedical XL	Avalit
Carvedilol	Nasacort AQ
Methotrexat	Combivir
Hydrocodone/ Ibuprofen	Allegra-D 12 Hour
Methylprednisolon Tabs	Duragesic
Etodolac	Copaxon
Nifedipin	RenaGel
Bupropion ER	Femara
Nystatin Systemic	Enbrel Sureclick
Benazepril	NovoLog Mix 70/30
Zegerid	Clarinox
Xefuroxime Axetil	Aldara
Amitriptylin	Forteo
Bupropion XL	Suboxone
Clobetasol	Avodart
Axyclovir	Paxil CR
Benzonatat	Norvir
Allopurinol	Avandamet
Penicillin VK	Restasis
Temazepam	Avonex
Baclofen	Sensipar
Tretinoin	Tarceva
Sulfamethoxazole/Tri	Patanol

Terbinafine HCL	Yaz
Metadon HCl không dùng để tiêm	Lovaza
Amiodarone	Mirapex
Ketoconazole khu trú	Focalin XR
Hydroxy-cloroquin	Cosopt
Đại tinh thể nitrofurantoin	Zyvox
Triamcinolone Acetonide Top	Epzicom
Lithi Carbonat	NuvaRing
Terazosin	Actiq
Itraconazol	Foxamax Plus D
Hydralazin	Actoplus Met
Butalbital/ Acetaminophen/ Caffein	Lumigan
Labetalol	Rhinocort Aqua
Fosinopril Natri	Solodyn
Cilostazol	Thalomid
Mometason khu trú	Fuzeon
Doxazosin	Astelin
Clindamycin khu trú	BenzaClin
Metoclopramit	Relpax
Thuốc tiêm medroxyprogesteron	Viread
Huyền phù dùng qua miệng megestrol	Casodex
Axit Folic	Vigamox
Zostavax	Vesicare
Nitroglyxerin	Humalog Mix 75/25 Pn
Bisoprolol/ Hydroclothiazit	Trizivir
Polyetylen Glycol	Budeprion SR

Prednisolon Sd Phosphat dùng qua miệng	Xeloda
Azathioprin	Sustiva
Calcitriol	Levitra
Torsemit	Endocet
Glipizit	Risperdal Consta
Sotalol	Aggrenox
Zonisamit	Humira Pen
Hydromorphone HCl	Kadian
Kali clorua	Differin
Oxcarbazepin	Catapres-TTS
Diltiazem SR	Alphagan P
Albuterol Sulfat/ Ipratropium	Tussionex
Metronidazol Tabs	Sirô Zyrtec
Cabergolin	Maxalt
Xyclosporin	Zoloft
Estradiol dùng qua miệng	Prilosec
Methocarbamol	Ciprodex Otic
Tamoxifen	Temodar
Promethazin/ Codein	TobraDex
Ursodiol	Zyrtec-D
Mercaptopurin	Welchol
Ribavirin	Maxalt MLT
Famotidin	Asmanex
PhosLo	Atacand
Indomethaxin SR	Coumadin Tabs
Lamotrigin	Dovonex

Cefadroxil	Klor-Con
Dung dịch phun sương Ipratropium Br	Pegasys
Fluvoxamin	Ultram ER
Methylphenidat	Betaseron
Metolazon	Zovirax khu trú
Microgestin Fe 1/20	Trinessa
Dexamphetamin Sulfat	Pulmozym
Diltiazem ER	Neupogen
Clindesse	Humulin N
Flecainide Axetat	Micardis HCT
Metronidazole Top	Ortho Evra
Microgestin Fe 1/20	Allegra-D 12 giờ
Evoclin	Fentora
Primidon	Enablex
Fluocinonit	Famvir
Terconazol	Avinza
Carbidopa/ Levodopa ER	Prempro
Leflunomit	Coreg CR
Midodrin HCl	Marinol

Các hợp chất cụ thể được quan tâm còn bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

các chất kháng khối u, như được nêu trong patent Mỹ số 5880161, 5877206, 5786344, 5760041, 5753668, 5698529, 5684004, 5665715, 5654484, 5624924, 5618813, 5610292, 5597831, 5530026, 5525633, 5525606, 5512678, 5508277, 5463181, 5409893, 5358952, 5318965, 5223503, 5214068, 5196424, 5109024, 5106996, 5101072, 5077404, 5071848, 5066493, 5019390, 4996229, 4996206, 4970318, 4968800, 4962114, 4927828, 4892887, 4889859, 4886790, 4882334,

4882333, 4871746, 4863955, 4849563, 4845216, 4833145, 4824955, 4785085, 476925, 4684747, 4618685, 4611066, 4550187, 4550186, 4544501, 4541956, 4532327, 4490540, 4399283, 4391982, 4383994, 4294763, 4283394, 4246411, 4214089, 4150231, 4147798, 4056673, 4029661, 4012448;

các tác nhân tâm thần được học/hướng tâm thần, như được nêu trong patent Mỹ số 5192799, 5036070, 4778800, 4753951, 4590180, 4690930, 4645773, 4427694, 4424202, 4440781, 5686482, 5478828, 5461062, 5387593, 5387586, 5256664, 5192799, 5120733, 5036070, 4977167, 4904663, 4788188, 4778800, 4753951, 4690930, 4645773, 4631285, 4617314, 4613600, 4590180, 4560684, 4548938, 4529727, 4459306, 4443451, 4440781, 4427694, 4424202, 4397853, 4358451, 4324787, 4314081, 4313896, 4294828, 4277476, 4267328, 4264499, 4231930, 4194009, 4188388, 4148796, 4128717, 4062858, 4031226, 4020072, 4018895, 4018779, 4013672, 3994898, 3968125, 3939152, 3928356, 3880834, 3668210;

tác nhân tim mạch, như được nêu trong patent Mỹ số 4966967, 5661129, 5552411, 5332737, 5389675, 5198449, 5079247, 4966967, 4874760, 4954526, 5051423, 4888335, 4853391, 4906634, 4775757, 4727072, 4542160, 4522949, 4524151, 4525479, 4474804, 4520026, 4520026, 5869478, 5859239, 5837702, 5807889, 5731322, 5726171, 5723457, 5705523, 5696111, 5691332, 5679672, 5661129, 5654294, 5646276, 5637586, 5631251, 5612370, 5612323, 5574037, 5563170, 5552411, 5552397, 5547966, 5482925, 5457118, 5414017, 5414013, 5401758, 5393771, 5362902, 5332737, 5310731, 5260444, 5223516, 5217958, 5208245, 5202330, 5198449, 5189036, 5185362, 5140031, 5128349, 5116861, 5079247, 5070099, 5061813, 5055466, 5051423, 5036065, 5026712, 5011931, 5006542, 4981843, 4977144, 4971984, 4966967, 4959383, 4954526, 4952692, 4939137, 4906634, 4889866, 4888335, 4883872, 4883811, 4847379, 4835157, 4824831, 4780538, 4775757, 4774239, 4771047, 4769371, 4767756, 4762837, 4753946, 4752616, 4749715, 4738978, 4735962, 4734426, 4734425, 4734424, 4730052, 4727072, 4721796, 4707550, 4704382, 4703120, 4681970, 4681882, 4670560, 4670453, 4668787, 4663337, 4663336, 4661506, 4656267, 4656185, 4654357, 4654356, 4654355, 4654335, 4652578, 4652576, 4650874, 4650797, 4649139, 4647585, 4647573, 4647565, 4647561, 4645836, 4639461, 4638012,

4638011, 4632931, 4631283, 4628095, 4626548, 4614825, 4611007, 4611006,
 4611005, 4609671, 4608386, 4607049, 4607048, 4595692, 4593042, 4593029,
 4591603, 4588743, 4588742, 4588741, 4582854, 4575512, 4568762, 4560698,
 4556739, 4556675, 4555571, 4555570, 4555523, 4550120, 4542160, 4542157,
 4542156, 4542155, 4542151, 4537981, 4537904, 4536514, 4536513, 4533673,
 4526901, 4526900, 4525479, 4524151, 4522949, 4521539, 4520026, 4517188,
 4482562, 4474804, 4474803, 4472411, 4466979, 4463015, 4456617, 4456616,
 4456615, 4418076, 4416896, 4252815, 4220594, 4190587, 4177280, 4164586,
 4151297, 4145443, 4143054, 4123550, 4083968, 4076834, 4064259, 4064258,
 4064257, 4058620, 4001421, 3993639, 3991057, 3982010, 3980652, 3968117,
 3959296, 3951950, 3933834, 3925369, 3923818, 3898210, 3897442, 3897441,
 3886157, 3883540, 3873715, 3867383, 3873715, 3867383, 3691216, 3624126;

chất kháng khuẩn như được nêu trong patent Mỹ số 5902594, 5874476,
 5874436, 5859027, 5856320, 5854242, 5811091, 5786350, 5783177, 5773469,
 5762919, 5753715, 5741526, 5709870, 5707990, 5696117, 5684042, 5683709,
 5656591, 5643971, 5643950, 5610196, 5608056, 5604262, 5595742, 5576341,
 5554373, 5541233, 5534546, 5534508, 5514715, 5508417, 5464832, 5428073,
 5428016, 5424396, 5399553, 5391544, 5385902, 5359066, 5356803, 5354862,
 5346913, 5302592, 5288693, 5266567, 5254685, 5252745, 5209930, 5196441,
 5190961, 5175160, 5157051, 5096700, 5093342, 5089251, 5073570, 5061702,
 5037809, 5036077, 5010109, 4970226, 4916156, 4888434, 4870093, 4855318,
 4784991, 4746504, 4686221, 4599228, 4552882, 4492700, 4489098, 4489085,
 4487776, 4479953, 4477448, 4474807, 4470994, 4370484, 4337199, 4311709,
 4308283, 4304910, 4260634, 4233311, 4215131, 4166122, 4141981, 4130664,
 4089977, 4089900, 4069341, 4055655, 4049665, 4044139, 4002775, 3991201,
 3966968, 3954868, 3936393, 3917476, 3915889, 3867548, 3865748, 3867548,
 3865748, 3783160, 3764676, 3764677;

chất kháng viêm như được nêu trong patent Mỹ số 5872109, 5837735,
 5827837, 5821250, 5814648, 5780026, 5776946, 5760002, 5750543, 5741798,
 5739279, 5733939, 5723481, 5716967, 5688949, 5686488, 5686471, 5686434,
 5684204, 5684041, 5684031, 5684002, 5677318, 5674891, 5672620 5665752,

5656661, 5635516, 5631283, 5622948, 5618835, 5607959, 5593980, 5593960,
5580888, 5552424, 5552422, 5516764, 5510361, 5508026, 5500417, 5498405,
5494927, 5476876, 5472973, 5470885, 5470842, 5464856, 5464849, 5462952,
5459151, 5451686, 5444043, 5436265, 5432181, RE034918, 5393756, 5380738,
5376670, 5360811, 5354768, 5348957, 5347029, 5340815, 5338753, 5324648,
5319099, 5318971, 5312821, 5302597, 5298633, 5298522, 5298498, 5290800,
5290788, 5284949, 5280045, 5270319, 5266562, 5256680, 5250700, 5250552,
5248682, 5244917, 5240929, 5234939, 5234937, 5232939, 5225571, 5225418,
5220025, 5212189, 5212172, 5208250, 5204365, 5202350, 5196431, 5191084,
5187175, 5185326, 5183906, 5177079, 5171864, 5169963, 5155122, 5143929,
5143928, 5143927, 5124455, 5124347, 5114958, 5112846, 5104656, 5098613,
5095037, 5095019, 5086064, 5081261, 5081147, 5081126, 5075330, 5066668,
5059602, 5043457, 5037835, 5037811, 5036088, 5013850, 5013751, 5013736,
500654, 4992448, 4992447, 4988733, 4988728, 4981865, 4962119, 4959378,
4954519, 4945099, 4942236, 4931457, 4927835, 4912248, 4910192, 4904786,
4904685, 4904674, 4904671, 4897397, 4895953, 4891370, 4870210, 4859686,
4857644, 4853392, 4851412, 4847303, 4847290, 4845242, 4835166, 4826990,
4803216, 4801598, 4791129, 4788205, 4778818, 4775679, 4772703, 4767776,
4764525, 4760051, 4748153, 4725616, 4721712, 4713393, 4708966, 4695571,
4686235, 4686224, 4680298, 4678802, 4652564, 4644005, 4632923, 4629793,
4614741, 4599360, 4596828, 4595694, 4595686, 4594357, 4585755, 4579866,
4578390, 4569942, 4567201, 4563476, 4559348, 4558067, 4556672, 4556669,
4539326, 4537903, 4536503, 4518608, 4514415, 4512990, 4501755, 4495197,
4493839, 4465687, 4440779, 4440763, 4435420, 4412995, 4400534, 4355034,
4335141, 4322420, 4275064, 4244963, 4235908, 4234593, 4226887, 4201778,
4181720, 4173650, 4173634, 4145444, 4128664, 4125612, 4124726, 4124707,
4117135, 4027031, 4024284, 4021553, 4021550, 4018923, 4012527, 4011326,
3998970, 3998954, 3993763, 3991212, 3984405, 3978227, 3978219, 3978202,
3975543, 3968224, 3959368, 3949082, 3949081, 3947475, 3936450, 3934018,
3930005, 3857955, 3856962, 3821377, 3821401, 3789121, 3789123, 3726978,
3694471, 3691214, 3678169, 3624216;

chất ức chế miễn dịch, như được nêu trong patent Mỹ số 4450159, 4450159, 5905085, 5883119, 5880280, 5877184, 5874594, 5843452, 5817672, 5817661, 5817660, 5801193, 5776974, 5763478, 5739169, 5723466, 5719176, 5696156, 5695753, 5693648, 5693645, 5691346, 5686469, 5686424, 5679705, 5679640, 5670504, 5665774, 5665772, 5648376, 5639455, 5633277, 5624930, 5622970, 5605903, 5604229, 5574041, 5565560, 5550233, 5545734, 5540931, 5532248, 5527820, 5516797, 5514688, 5512687, 5506233, 5506228, 5494895, 5484788, 5470857, 5464615, 5432183, 5431896, 5385918, 5349061, 5344925, 5330993, 5308837, 5290783, 5290772, 5284877, 5284840, 5273979, 5262533, 5260300, 5252732, 5250678, 5247076, 5244896, 5238689, 5219884, 5208241, 5208228, 5202332, 5192773, 5189042, 5169851, 5162334, 5151413, 5149701, 5147877, 5143918, 5138051, 5093338, 5091389, 5068323, 5068247, 5064835, 5061728, 5055290, 4981792, 4810692, 4410696, 4346096, 4342769, 4317825, 4256766, 4180588, 4000275, 3759921;

thuốc giảm đau, như được nêu trong patent Mỹ số 5292736, 5688825, 5554789, 5455230, 5292736, 5298522, 5216165, 5438064, 5204365, 5017578, 4906655, 4906655, 4994450, 4749792, 4980365, 4794110, 4670541, 4737493, 4622326, 4536512, 4719231, 4533671, 4552866, 4539312, 4569942, 4681879, 4511724, 4556672, 4721712, 4474806, 4595686, 4440779, 4434175, 4608374, 4395402, 4400534, 4374139, 4361583, 4252816, 4251530, 5874459, 5688825, 5554789, 5455230, 5438064, 5298522, 5216165, 5204365, 5030639, 5017578, 5008264, 4994450, 4980365, 4906655, 4847290, 4844907, 4794110, 4791129, 4774256, 4749792, 4737493, 4721712, 4719231, 4681879, 4670541, 4667039, 4658037, 4634708, 4623648, 4622326, 4608374, 4595686, 4594188, 4569942, 4556672, 4552866, 4539312, 4536512, 4533671, 4511724, 4440779, 4434175, 4400534, 4395402, 4391827, 4374139, 4361583, 4322420, 4306097, 4252816, 4251530, 4244955, 4232018, 4209520, 4164514, 4147872, 4133819, 4124713, 4117012, 4064272, 4022836, 3966944;

chất gây tiết cholin, như được nêu trong patent Mỹ số 5219872, 5219873, 5073560, 5073560, 5346911, 5424301, 5073560, 5219872, 4900748, 4786648, 4798841, 4782071, 4710508, 5482938, 5464842, 5378723, 5346911, 5318978,

5219873, 5219872, 5084281, 5073560, 5002955, 4988710, 4900748, 4798841, 4786648, 4782071, 4745123, 4710508;

chất gây tiết adrenalin, như được nêu trong patent Mỹ số 5091528, 5091528, 4835157, 5708015, 5594027, 5580892, 5576332, 5510376, 5482961, 5334601, 5202347, 5135926, 5116867, 5091528, 5017618, 4835157, 4829086, 4579867, 4568679, 4469690, 4395559, 4381309, 4363808, 4343800, 4329289, 4314943, 4311708, 4304721, 4296117, 4285873, 4281189, 4278608, 4247710, 4145550, 4145425, 4139535, 4082843, 4011321, 4001421, 3982010, 3940407, 3852468, 3832470;

chất kháng histamin, như được nêu trong patent Mỹ số 5874479, 5863938, 5856364, 5770612, 5702688, 5674912, 5663208, 5658957, 5652274, 5648380, 5646190, 5641814, 5633285, 5614561, 5602183, 4923892, 4782058, 4393210, 4180583, 3965257, 3946022, 3931197;

chất xteroid, như được nêu trong patent Mỹ số 5863538, 5855907, 5855866, 5780592, 5776427, 5651987, 5346887, 5256408, 5252319, 5209926, 4996335, 4927807, 4910192, 4710495, 4049805, 4004005, 3670079, 3608076, 5892028, 5888995, 5883087, 5880115, 5869475, 5866558, 5861390, 5861388, 5854235, 5837698, 5834452, 5830886, 5792758, 5792757, 5763361, 5744462, 5741787, 5741786, 5733899, 5731345, 5723638, 5721226, 5712264, 5712263, 5710144, 5707984, 5705494, 5700793, 5698720, 5698545, 5696106, 5677293, 5674861, 5661141, 5656621, 5646136, 5637691, 5616574, 5614514, 5604215, 5604213, 5599807, 5585482, 5565588, 5563259, 5563131, 5561124, 5556845, 5547949, 5536714, 5527806, 5506354, 5506221, 5494907, 5491136, 5478956, 5426179, 5422262, 5391776, 5382661, 5380841, 5380840, 5380839, 5373095, 5371078, 5352809, 5344827, 5344826, 5338837, 5336686, 5292906, 5292878, 5281587, 5272140, 5244886, 5236912, 5232915, 5219879, 5218109, 5215972, 5212166, 5206415, 5194602, 5166201, 5166055, 5126488, 5116829, 5108996, 5099037, 5096892, 5093502, 5086047, 5084450, 5082835, 5081114, 5053404, 5041433, 5041432, 5034548, 5032586, 5026882, 4996335, 4975537, 4970205, 4954446, 4950428, 4946834, 4937237, 4921846, 4920099, 4910226, 4900725, 4892867, 4888336, 4885280, 4882322, 4882319, 4882315, 4874855, 4868167, 4865767,

4861875, 4861765, 4861763, 4847014, 4774236, 4753932, 4711856, 4710495, 4701450, 4701449, 4689410, 4680290, 4670551, 4664850, 4659516, 4647410, 4634695, 4634693, 4588530, 4567000, 4560557, 4558041, 4552871, 4552868, 4541956, 4519946, 4515787, 4512986, 4502989, 4495102; phần bộc lộ của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Cũng được quan tâm là các chất tương tự của hợp chất trên đây. Đối với tất cả các hoạt chất trên đây, hoạt chất có thể có mặt dưới dạng muối được dụng, như nêu trên.

Thành phần phân phối

Chế phẩm phân phối theo sáng chế là các chế phẩm mà được phối trộn để chuyển hoạt chất đến vị trí cục bộ, như bề mặt da được hóa sừng hoặc bề mặt niêm mạc của đối tượng là động vật có vú, như đối tượng là người. Thuật ngữ bề mặt da được hóa sừng có nghĩa là vị trí da của đối tượng, tức là, vị trí của lớp phủ bên ngoài hoặc vỏ bọc bên ngoài của thân động vật. Thuật ngữ bề mặt niêm mạc có nghĩa là vị trí của đối tượng mà bao gồm màng niêm mạc, như bên trong của mồm, bên trong của mũi, v.v.

Do chế phẩm phân phối qua da của sáng chế được bào chế để chuyển đến vị trí cục bộ, chúng được bào chế để có thể tương hợp về mặt sinh lý với vị trí cục bộ mà chúng được bào chế cho vị trí đó. Do đó, khi được tiếp xúc với bề mặt da đích được hóa sừng hoặc bề mặt niêm mạc mà chúng được bào chế cho vị trí đó, chế phẩm phân phối không gây ra các phản ứng đáng kể, nếu cần, các phản ứng sinh lý (như viêm hoặc kích thích) mà sẽ làm cho việc sử dụng của chế phẩm phân phối không thích hợp để dùng tại chỗ.

Chế phẩm phân phối theo sáng chế bao gồm lượng của phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat bao gồm trong thành phần phân phối. Thành phần phân phối chỉ một phần của chế phẩm phân phối đó mà không phải là thành phần phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat.

Thành phần phân phối của chế phẩm phân phối theo sáng chế có thể thay đổi, nếu muốn, trong đó thành phần cụ thể của Thành phần phân phối đã nêu sẽ tùy thuộc, ít nhất một phần, vào bản chất của chế phẩm cụ thể. Chế phẩm phân phối được quan

tâm bao gồm chế phẩm lỏng, như nước thơm (các chất lỏng chứa nguyên liệu không tan dưới dạng hỗn dịch hoặc nhũ tương, được dự định để sử dụng bên ngoài, bao gồm nước thơm phun) và dung dịch nước, chế phẩm bán rắn, như gel (keo trong đó pha phân tán được kết hợp với môi trường thể phân tán để sản xuất nguyên liệu bán rắn, như nước thạch), kem bôi (chất rắn mềm hoặc các chất lỏng đặc) và thuốc mỡ (mềm, chế phẩm nhờn), và chế phẩm rắn, như miếng đắp tại chỗ. Như vậy, thành phần phân phối được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: nhũ tương loại dầu trong nước (O/W) và nước trong dầu (W/O), chế phẩm dạng sữa, nước thơm, kem bôi, thuốc mỡ, gel, huyết thanh, bột, mặt nạ, miếng ướt để đắp, thuốc phun xịt, khí dung hoặc miếng dính

Nước thơm

Nước thơm là chế phẩm lỏng trong đó độ nhớt là 50.000 cP hoặc thấp hơn, như 10.000 cP hoặc thấp hơn, như được xác định bằng cách sử dụng nhớt kế quay - Rotational Viscometer, mà đo độ nhớt bằng cách đo momen xoắn vận hành của rôto hình trụ được ngâm trong mẫu, phương pháp xác định độ nhớt ở nhiệt độ là 25°C, như đã mô tả trong JIS K 7117: Testing Methods For Viscosity With Rotational Viscometer Of Resins In The Liquid or ASTM D 2196-86: Test Methods for Rheological Properties on Non-Newtonian Materials by Rotational (Brookfield) Viscometer.

Thành phần phân phối dạng kem lỏng được quan tâm có thể bao gồm một số thành phần khác nhau, bao gồm nhưng không giới hạn ở, nước, chất làm mềm, dầu tự nhiên, dầu silicon, các chất làm đặc hoặc các chất biến đổi độ nhớt, este tổng hợp hoặc tự nhiên, axit béo, rượu, chất làm ẩm, chất nhũ hóa, hệ chất bảo quản, chất tạo màu, hương liệu, v.v. Khối lượng của nguyên liệu này có thể nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99%, như từ 0,1 đến 50%, bao gồm từ 1 đến 20% khối lượng của chế phẩm, nếu muốn.

Chất làm mềm là hợp chất mà thay thế hoặc thêm vào lipid và dầu tự nhiên trong da. Thuật ngữ chất làm mềm, được sử dụng trong bản mô tả này, được dự định để bao gồm các nguyên liệu lipid thông thường (ví dụ như, chất béo, sáp, và các nguyên liệu khác không tan trong nước), lipid phân cực (ví dụ như, nguyên liệu lipid mà đã được làm biến đổi để làm cho chúng tan thêm trong nước), silicon và các

hydrocacbon. Chất làm mềm được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: diisopropyl adipat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, etylhexyl palmitat, isodexyl neopentanoat, rượu C₁₂₋₁₅ benzoat, diethylhexyl maleat, PPG-14 butyl ete, PPG-2 myristyl ete propionat, xetyl rixinoleat, cholesterol stearat, cholesterol isosterat, cholesterol axetat, dầu jojoba, bơ cacao, bơ cây hạt mỡ, lanolin, và lanolin este.

Dầu silicon có thể được chia thành chất dễ bay hơi và các chất không dễ bay hơi. Thuật ngữ "chất dễ bay hơi" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ các nguyên liệu mà có áp suất hơi có thể đo được ở nhiệt độ môi trường. Dầu silicon dễ bay hơi được quan tâm bao gồm nhưng không giới hạn ở: polydimethylsiloxan mạch vòng hoặc mạch thẳng chứa từ 3 đến 9, như từ 4 đến 5, nguyên tử silic. Nguyên liệu silicon mạch thẳng dễ bay hơi có thể có độ nhớt là 5 cst hoặc thấp hơn ở nhiệt độ 25°C, trong khi các nguyên liệu dạng vòng có thể có độ nhớt là 10 cst hoặc thấp hơn. Dầu silicon không bay hơi được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: polyalkyl siloxan, polyalkylaryl siloxan và polyete siloxan copolyme. Polyalkyl siloxan hầu như không bay hơi được quan tâm bao gồm, ví dụ, polydimethyl siloxan với độ nhớt nằm trong khoảng từ 5 đến 100.000 cst ở 25°C.

Este thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: alkenyl hoặc este alkyl của axit béo có từ 10 đến 20 nguyên tử cacbon, như isopropyl palmitat, isopropyl isostearat, isononyl isonanonoat, oleyl myristat, oleyl stearat, và oleyl oleat; ete-este, như este của axit béo của rượu béo đã được etoxyl hóa; este rượu đa chức; etylen glycol este của axit béo dạng một lần và hai lần; dietylen glycol este của axit béo dạng một lần và hai lần, polyetylen glycol (200-6000) este của axit béo dạng một lần và hai lần; propylen glycol este của axit béo dạng một lần và hai lần, như polypropylen glycol 2000 monooleat, polypropylen glycol 2000 monostearat, propylen glycol monostearat được etoxyl hóa; glyxeryl este của axit béo dạng một lần và hai lần; polyglyxerol este đa béo, như glyxeryl monostearat đã được etoxyl hóa, 1,3-butylen glycol monostearat, 1,3-butylen glycol distearat; polyoxyetylen polyol este của axit béo; sorbitan este của axit béo; và polyoxyetylen sorbitan este của axit béo là este rượu đa chức thỏa đáng; sáp este như sáp ong, spermaxeti, myristyl myristat, stearyl stearat; sterol este, sterol đậu tương và cholesterol este của axit béo là các ví dụ về chúng. Cả nguồn thực vật và động vật của các hợp chất này cũng có thể được sử dụng. Ví dụ về

các dầu này bao gồm, nhưng không giới hạn ở: dầu thầu dầu, dầu lanolin, C10-18 triglycerit, caprylic/capric triglycerit, dầu hạnh nhân ngọt, dầu quả mơ, dầu vừng, dầu hoa trà, dầu hạt mù u, dầu dừa, dầu ngũ cốc, dầu hạt bông, dầu hạt lanh, dầu mực, dầu ôliu, dầu cọ, mỡ illipe, dầu hạt cải, dầu đậu tương, dầu hạt nho, dầu hạt hoa hướng dương, dầu cây óc chó, và các loại dầu tương tự. Cũng thích hợp là glyxeryl este tổng hợp hoặc bán tổng hợp, như axit béo mono-, di-, và triglycerit mà là chất béo hoặc dầu tự nhiên mà đã được cải biến, ví dụ, mono-, di- hoặc trieste của các rượu polyhydric như glyxerin. Trong ví dụ, axit carboxylic béo (C_{12-22}) phản ứng với một hoặc nhiều nhiều nhóm glyxeryl lặp lại. Glyxeryl stearat, diglyxeryl diisostearat, polyglyxeryl-3 isostearat, polyglyxeryl-4 isostearat, polyglyxeryl-6 rixinoleat, glyxeryl dioleat, glyxeryl diisostearat, glyxeryl tetraisostearat, glyxeryl trioctanoat, diglyxeryl distearat, glyxeryl linoleat, glyxeryl myristat, glyxeryl isostearat, thầu dầu dầu PEG, PEG glyxeryl oleat, PEG glyxeryl stearat, và PEG glyxeryl tallowates.

Axit béo được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: các axit béo có từ 10 đến 30 nguyên tử cacbon, như axit pelargonic, axit lauric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit isostearic, axit hydroxytearic, axit oleic, axit linoleic, axit rixinoleic, axit arachidic, axit behenic và axit erucic.

Chất làm ẩm thuộc loại rượu đa chức cũng có thể được sử dụng trong chế phẩm, trong đó các ví dụ về rượu đa chức bao gồm, nhưng không giới hạn ở: glyxerol (còn được gọi là glyxerin), polyalkylen glycol, các rượu alkylen polyhydric và dẫn xuất của chúng, bao gồm propylen glycol, dipropylen glycol, polypropylen glycol, polyetylen glycol và dẫn xuất của chúng, sorbitol, hydroxypropyl sorbitol, hexylen glycol, 1,3-butylen glycol, 1,2,6-hexantriol, glyxerol được etoxyl hóa, glyxerol được propoxyl hóa và hỗn hợp của chúng. Cũng được quan tâm là đường, ví dụ như, glucoza, fructoza, mật ong, mật ong được hydro hóa, inositol, maltoza, manitol, maltitol, sorbitol, sucroza, xylitol, xyloza, v.v. Khi có mặt, lượng của chất làm ẩm có thể nằm trong khoảng từ 0,001 đến 25%, như từ khoảng 0,005 đến 20%, bao gồm từ khoảng 0,1 đến 15%, trong đó trong một số trường hợp lượng của chất làm ẩm nằm trong khoảng từ 0,5 đến 30%, như nằm trong khoảng từ 1 đến 15% khối lượng của chế phẩm.

Chất nhũ hóa cũng có thể có mặt trong chế phẩm chất dẫn thuốc. Khi có mặt,

tổng hàm lượng của chất nhũ hóa có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 40%, như từ 1 đến 20%, bao gồm từ 1 đến 5% khối lượng của tổng chế phẩm. Chất nhũ hóa được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: anion, nonion, cation và các hoạt chất lưỡng tính. Chất hoạt động bề mặt không ion được quan tâm bao gồm các chất với rượu béo C₁₀-C₂₀ hoặc axit kỵ nước đã được ngưng tụ với từ khoảng 2 đến khoảng 100 mol của etylen oxit hoặc propylen oxit cho mỗi mol của chất kỵ nước; C₂-C₁₀ alkyl phenol đã ngưng tụ với từ 2 đến 20 mol của alkylen oxit; este của axit béo dạng một lần và hai lần của etylen glycol; axit béo monoglyxerit; sorbitan, axit béo mono- và di-C₈-C₂₀; và polyoxyetylen sorbitan cũng như hỗn hợp của chúng. Các alkyl polyglycosit và amit béo sacarit (ví dụ như metyl gluconamit) mà được quan tâm là các chất nhũ hóa không ion. Chất nhũ hóa anion được quan tâm bao gồm xà phòng, alkyl ete sulfat và sulfonat, alkyl sulfat và sulfonat, alkylbenzen sulfonat, alkyl và dialkyl sulfosuccinat, C₈-C₂₀ axyl isethionat, C₈-C₂₀ alkyl ete phosphat, alkyletecacboxylat và hỗn hợp của chúng.

Khi muốn, các chất bảo quản có thể bao gồm trong chế phẩm, ví dụ như, để bảo vệ chống lại sự phát triển của vi sinh vật có hại tiềm năng. Các chất bảo quản được quan tâm bao gồm este alkyl của axit para-hydroxybenzoic, dẫn xuất hydantoin, muối propionat, và các loại hợp chất amoni bậc bốn. Các chất bảo quản cụ thể được quan tâm bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: iodo-propynyl butyl cacbamat, phenoxyetanol, metyl paraben, propyl paraben, imidazolidinyl urê, natri dehydroaxetat, rượu benzylic, benzylhemiformal, benzylparaben, 5-brom-5-nitro-1,3-di-oxan, 2-brom-2-nitropropan-1,3-diol, caprylyl glycol, etylhexylglyxerin, axit phenoxyetanol sorbic, metylparaben, propylparaben, etylpareben, butylparaben, natri benzoat, kali sorbat, muối dinatri của axit etylenđiamintetraaxetic, cloxylenol, DMDM hydantoin, 3-iodo-2-propylbutyl cacbamat, clohexidin digluconat, phenoxyetanol, diazolidinyl urê, dẫn xuất biguanua, canxi benzoat, canxi propionat, caprylyl glycol, dẫn xuất biguanua, captan, clohexidin diacetat, clohexidin digluconat, clohexidin dihydroclorua, cloaxetamit, clobutanol, p-clo-m-cresol, clophen, clothymol, cloxylenol, m-cresol, o-cresol, DEDM hydantoin, DEDM hydantoin dilaorat, axit dehydroaxetic, diazolidinyl urê, dibrompropamidin diisethionat, DMDM hydantoin, và dạng tương tự khi có mặt, các chất bảo quản có thể có mặt trong chế phẩm phân phối với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến khoảng 10% khối lượng của chế phẩm.

Chất làm đặc hoặc các chất biến đổi độ nhớt có thể được bao gồm trong chế phẩm phân phối. Chất làm đặc được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: polysacarit, như các tinh bột, gồm tự nhiên/tổng hợp và xenluloza. Các tinh bột được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các tinh bột được cải biến về mặt hóa học, như octenylsuccinat tinh bột nhôm. Gôm được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: xanthan, sclerotium, pectin, karaya, arabic, aga, gôm guar, carrageenan, alginat và hỗn hợp của chúng. Các xenluloza thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, etylxenluloza và natri carboxy metylxenluloza. Polyme tổng hợp còn lớp khác nữa của tác nhân làm đặc hữu hiệu. Loại này bao gồm polyacrylat liên kết ngang như các carbome và polyacrylamit như Sepigel® 305. Khi có mặt, lượng chất làm đặc có thể nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5%, như từ 0,1 đến 2%, bao gồm từ 0,2 đến 0,5% khối lượng.

Trong một số trường hợp, sáp hữu cơ tự nhiên hoặc tổng hợp có thể có mặt, ví dụ như, một hoặc nhiều sáp tự nhiên hoặc tổng hợp như động vật, thực vật, hoặc sáp khoáng chất. Trong một số trường hợp, các sáp này sẽ có nhiệt độ nóng chảy nằm trong khoảng từ 20 đến 150°C, như từ 30 đến 100°C, bao gồm từ 35 đến 75°C. Ví dụ về các sáp này bao gồm các sáp như polyetylen hoặc sáp tổng hợp; hoặc các sáp thực vật khác nhau như nguyệt quế, candelilla, ozokerite, acaxia, sáp ong, ceresin, xetyl este, sáp hoa, sáp cam quýt, sáp carnauba, jojoba, sáp japan, polyetylen, vi tinh thể, cám gạo, sáp lanolin, chồn vizon, montan, nguyệt quế, ouricury, ozokerite, sáp hạt cọ, parafin, sáp vùng, sáp táo, sáp senlắc, sáp clary, sáp hạt spent, sáp nho, và dẫn xuất polyalkylen glycol của chúng như sáp ong PEG6-20, hoặc sáp PEG-12 carnauba; hoặc axit béo hoặc rượu béo, bao gồm este của chúng, như axit hydroxytearic (ví dụ axit 12-hydroxy stearic), tristearin, và tribehenin. Cũng được quan tâm là Acrocomia Aculeata Seed Butter, Almond Butter, Aloe Butter, Apricot Kernel Butter, Argan Butter, Attalea Maripa Seed Butter, Avocado Butter, Babassu Butter, Bacuri Butter, Bagura Soft Butter, Baobab Soft Butter, Bassia Butyracea Seed Butter, Bassia Latifolia Seed Butter, Black Currant Seed Butter, Brazil Nut Butter, Camelina Butter, Camellia Butter, Candelilla Butter, Carnauba Butter, Carpotroche Brasiliensis Seed Butter, Chamomile Butter, Cocoa Butter, Coconut Butter, Coffee Butter, Cotton Soft Butter, Cranberry Butter, Cupuacu Butter, Grape Seed Butter, Hazel Nut Butter, Hemp Seed Butter, Horsetail Butter, Illipe Butter, Irvingia Gabonensis Kernel Butter, Jojoba

Butter, Karite Butter, Kokum Butter, Kukui Butter, Lavender Butter, Lemon Butter, Lime Butter, Macadamia Butter, Mango Butter, Marula Butter, Monoi Butter, Mowrah Butter, Mucaja Butter, Murumuru Butter, Olea Butter, Olive Butter, Orange Butter, Palm Oil, Passion Butter, Phulwara Butter, Pistachio Butter, Pomegranate Butter, Pumpkin Butter, Raspberry Butter, Rice Butter, Sal Butter, Sapucainha Butter, Sesame Butter, Shea Butter, Soy Butter Tamanu Butter, Sunflower Seed Butter, Sweet almond Butter, Tangerine Butter, Tucuma Seed Butter, Ucuuba Butter và Wheat Germ Butter.

Chất tạo màu, hương liệu và chất mài mòn cũng có thể được bao gồm trong chế phẩm phân phối. Mỗi trong số các chất này có thể nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5%, như từ 0,1 và 3% khối lượng. Chất tạo màu được quan tâm bao gồm titan đioxit, trong đó được xử lý bề mặt thích hợp (được hệ thống hóa trong Color Index trong tài liệu tham khảo CI 77,891), màu tím mangan (CI 77,742), xanh da trời đậm (CI 77,007), crom oxit (CI 77,288), crom oxit được hydrat hoá (CI 77,289), xanh sắt (CI 77,510), kẽm oxit, zirconi đioxit. Chất tạo màu đặc biệt được quan tâm gồm: D & C màu đỏ số 19 (CI 45,170), D & C màu đỏ số 9 (CI 15,585), D & C màu đỏ số 21 (CI 45,380), D & C màu da cam số 4 (CI 15,510), D & C màu da cam số 5 (CI 45,370), D & C màu đỏ số 27 (CI 45,410), D & C màu đỏ số 13 (CI 15,630), D & C màu đỏ số 7 (CI 15,850:1), D & C màu đỏ số 6 (CI 15,850:2), D & C màu vàng số 5 (CI 19,140), D & C màu đỏ số 36 (CI 12,085), D & C màu da cam số 10 (CI 45,425), D & C màu vàng số 6 (CI 15,985), D & C màu đỏ số 30 (CI 73,360), D & C màu đỏ số 3 (CI 45,430), màu đen cacbon (CI 77,266), màu đỏ son (CI 75,470), melanin tự nhiên hoặc tổng hợp, và chất màu nhôm.

Hương liệu được quan tâm bao gồm: Dầu lá Abies Alba, Axetaldehyt, Axetanilid, axit axetic, dầu Achillea Millefolium, Nước quả Actinidia Chinensis (Kiwi), axit Adipic, Agar, Rượu Denat., Algin, lá Aloe Barbadensis, Amyl Axetat, Amyl Benzoat, Amyl Xinnamal, Anethol, rượu Anise, Anthemis Nobilis Flower Water, Benzaldehyt, Rượu benzylic, dầu Betula Alba, dầu Boswellia Serrata, Butyl Axetat, Butyl Lactat, Calendula Offixinalis Flower Oil, Camellia Sinensis Leaf Water, Camphor, Capsaixin, Cedrol, Xinnamal, Xitral, Citronellol, dầu Citrus Aurantifolia (Lime), dầu Citrus Aurantium Dulcis (Màu da cam), dầu Citrus Grandis (quả nhỏ), dầu

Citrus Tangerina Tangerine) Peel, Coumarin, Rượu Diacetone, Ethyl Xinate, Ethyl Ester, dầu hoa Eucalyptus Caryophyllus (Clove), Farnesol, dầu Gardenia Florida, dầu Geranium Maculatum, Hexyl Cinnamal, Hydrogenated Rosin, dầu Illicium Verum (Anise), Isoamyl Acetate, dầu Juniperus Mexicana, dầu Laurus Nobilis, dầu Lavandula angustifolia (Lavender), dầu lá Melaleuca Alternifolia (cây chè), dầu lá Melissa Officinalis, dầu mentha Piperita (bạc hà), menthol, 2-naphthol, dầu lá Origanum Majorana, chất chiết rễ Panax Ginseng, axit Pelargonic, dầu hoa Pelargonium Graveolens Flower, dầu Pinus Sylvestris Cone, dầu Prunus Armeniaca (Apricot) Kernel, dầu hoa Rosa Canina, dầu lá Rosmarinus Officinalis (Rozamary), dầu Santalum Album (Sandalwood), dầu Thymus Vulgaris (Thyme), Vanillin, dầu lá Vitis Vinifera (Nho), dầu rễ Zingiber Officinale (Ginger).

Chế phẩm phân phối dạng bán rắn

Cũng được quan tâm là chế phẩm phân phối dạng bán rắn, như gel, kem bôi và thuốc mỡ. Chế phẩm này có thể là hỗn hợp của (ngoài phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat) nước, polyme tan được trong nước, các chất bảo quản, rượu, rượu đa hóa trị, chất nhũ hóa, chất làm ẩm, sáp, dung môi, các chất làm đặc, chất dẻo hóa, chất điều chỉnh độ pH, chất giữ nước và chất tương tự. Ngoài ra, chế phẩm này còn có thể chứa các tá dược có thể chấp nhận được về mặt sinh lý hoặc các chất phụ gia phụ khác, như hương liệu, các chất tạo màu, chất nhũ hóa, chất đệm, chất kháng sinh, chất làm ổn định hoặc chất tương tự. Ví dụ về các loại này của hợp chất được đề xuất trên đây.

Miếng đắp tại chỗ

Cũng được quan tâm là chế phẩm rắn, như chế phẩm cao dán tại chỗ. Chế phẩm cao dán tại chỗ có thể thay đổi một cách đáng kể. Chế phẩm cao dán tại chỗ có thể bao gồm lớp hoạt chất, chất mang và lớp lót dễ bóc. Lớp hoạt chất có thể bao gồm lượng phức chất hoạt chất-hạt trong nền, trong đó nền có thể bao gồm một hoặc nhiều: các chất kết dính, như cao su nhạy với áp lực và axit acrylic, hydrogel, tá dược có thể chấp nhận được về mặt sinh lý hoặc các chất phụ gia phụ khác, như hương liệu, các chất tạo màu, chất nhũ hóa, chất đệm, chất kháng sinh, chất làm ổn định hoặc chất tương tự. Chất mang có thể được tạo ra từ nguyên liệu đàn hồi mà có khả năng ăn khớp trong chuyển động cơ thể người và bao gồm, ví dụ, các màng nhựa dẻo, vải không dệt khác nhau, vải dệt, spandex, và dạng tương tự. Có thể sử dụng các lớp phủ khác nhau,

gồm các nguyên liệu khác nhau mà có thể được sử dụng trong cao dán, được mô tả dưới đây. Theo cách khác, lớp phủ bằng vải dệt hoặc không phải vải dệt có thể được sử dụng, đặc biệt nhất là lớp phủ bằng chất liệu đàn hồi, mà cho phép vận chuyển nhiệt và hơi. Các lớp phủ này cho phép làm mát vị trí cơn đau, mà đem lại tiện nghi lớn hơn, trong khi bảo vệ gel khỏi sự loại bỏ cơ học. Lớp lót dễ bóc có thể được làm từ bất kỳ nguyên liệu thông thường nào, trong đó các màng giải phóng minh họa bao gồm polyeste, như PET hoặc PP, và dạng tương tự.

Chế phẩm khí dung

Cũng được quan tâm là chế phẩm chế phẩm khí dung được sử dụng thông qua hít. Chế phẩm khí dung này có thể được đặt vào các chất đẩy tạo áp có thể chấp nhận được, như diclorodiflometan, propan, nitơ, và dạng tương tự. Chúng cũng có thể được tạo chế phẩm cho các chế phẩm không được tạo áp, như để sử dụng để trong máy phun mù hoặc máy phun. Trong một số phương án, chế phẩm là chế phẩm khí dung dạng bột này gồm các hạt được bao hoạt chất được tạo huyền phù hoặc được phân tán trong chất đẩy hoặc chất đẩy và dung môi. Chất đẩy có thể là hỗn hợp của cloflocacbon được hóa lỏng (các CFC) được chọn để tạo ra áp suất hơi mong muốn và độ ổn định của chế phẩm. Các chất đẩy 11, 12 và 114 là các chất đẩy được sử dụng rộng rãi nhất trong chế phẩm khí dung này để dùng để xông. Các chất đẩy khác thường được sử dụng bao gồm các chất đẩy 113, 142b, 152a, 124, và dimetyl ete. Hợp chất 1,1,1,2-tetrafloetan là các chất đẩy được sử dụng thông thường cho chế phẩm sol khí dùng trong y tế. Chất đẩy có thể nằm trong khoảng từ 40 đến 90% khối lượng của toàn bộ chế phẩm thuốc xông.

Các phương pháp sản xuất chế phẩm phân phối

Các khía cạnh của theo sáng chế còn bao gồm các phương pháp sản xuất chế phẩm phân phối. Trong bất kỳ phương pháp sản xuất thông thường nào đều có thể được sử dụng, trong một số trường hợp, phương pháp sản xuất bao gồm đầu tiên là điều chế các phức chất hoạt chất-hạt. Sau khi sản xuất phức chất hoạt chất-hạt, phức chất tạo ra sau đó được kết hợp trong thành phần chế phẩm phân phối bằng cách sử dụng bất kỳ phương pháp thông thường nào.

Phức chất hoạt chất-hạt có thể được tạo ra bằng cách sử dụng bất kỳ phương pháp thông thường nào. Một phương pháp được quan tâm bao gồm đầu tiên sản xuất

chế phẩm lỏng của hoạt chất, như chế phẩm chứa nước của hoạt chất, và sau đó kết hợp chế phẩm lỏng với khối lượng các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất (cùng với khuấy nếu muốn) trong điều kiện đủ để sản xuất phức chất hoạt chất-hạt mong muốn. Như vậy, theo phương án nhất định chế phẩm lỏng của các hạt không được liên kết, ví dụ như, huyền phù đặc chứa các hạt không được liên kết trong hệ dung môi thích hợp (như hệ dung môi chứa nước hoặc không chứa nước) được kết hợp với lượng thích hợp của hoạt chất.

Tiền xử lý hạt

Nếu muốn, các hạt không được bào có thể được xử lý trước theo một số cách trước khi kết hợp với hoạt chất. Như vậy, chế phẩm của các hạt được bao hoạt chất có thể bao gồm bước tiền xử lý, như bước điều chỉnh độ pH ban đầu. Trong bước này, các hạt không được bao được biến đổi bằng cách cho chúng tiếp xúc với một hoặc nhiều chất, như chất điều chỉnh độ pH, để tạo ra hoạt chất mong muốn được bao với các hạt. Bản chất cụ thể của việc điều chỉnh độ pH, nếu được sử dụng, thay đổi phụ thuộc vào loại hoạt chất mà cần được liên kết với các hạt. Một loại hoạt chất được quan tâm là loại mà bao gồm các gốc tích điện axit và/hoặc bazơ và khối lượng phân tử lớn hơn vài nghìn Dalton, ví dụ như, có khối lượng là 3000 Dalton hoặc lớn hơn, như 5.000 Dalton hoặc lớn hơn, ví dụ như, 10.000 Dalton hoặc lớn hơn, 25.000 Dalton hoặc lớn hơn, 50.000 Dalton hoặc lớn hơn, 75.000 Dalton hoặc lớn hơn, 100.000 Dalton hoặc lớn hơn, 250.000 Dalton hoặc lớn hơn, 500.000 Dalton hoặc lớn hơn, 750.000 Dalton hoặc lớn hơn, 1.000.000 Dalton hoặc lớn hơn. Ví dụ về hoạt chất này bao gồm, nhưng không giới hạn ở các protein, axit nucleic và polysacarit. Hoạt chất này có thể liên kết mạnh với vị trí canxi và/hoặc phosphat của các hạt trong khoảng rộng của các điều kiện độ pH. Do đó, đối với các loại hoạt chất này, sự biến đổi độ pH có thể hoặc không thể được thực hiện, như mong muốn. Trong đó sự biến đổi độ pH là mong muốn, sự biến đổi độ pH có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bất kỳ chất điều chỉnh độ pH thuận tiện nào, ví dụ như, tác nhân axit hoặc kiềm. chất điều chỉnh độ pH được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: axit lactic, axit glycolic, trietanolamin và natri hydroxit. Trong một số trường hợp, chất điều chỉnh độ pH được chọn mà không làm phong bế các điểm liên kết canxi và/hoặc phosphat của các hạt.

Loại khác nữa của hoạt chất được quan tâm là loại mà bao gồm các gốc tích điện axit và/hoặc bazơ và khối lượng phân tử không được vượt quá vài nghìn Dalton, ví dụ như, có khối lượng là 2500 Dalton hoặc thấp hơn, như 1500 Dalton hoặc thấp hơn. Ví dụ về hoạt chất này bao gồm, nhưng không giới hạn ở axit hữu cơ và các hợp chất amit. Hoạt chất này liên kết với các hạt ở độ pH cụ thể. Việc xử lý trước các hạt bằng cách làm tối ưu hóa độ pH, và/hoặc bổ sung hợp chất ion cụ thể vào dung dịch liên kết (được bộc lộ chi tiết dưới đây) có thể được sử dụng, nếu muốn.

Loại khác nữa của hoạt chất được quan tâm là phân tử nhỏ tan được trong nước với các gốc không được tích điện hoặc tích điện yếu. Ví dụ về hợp chất này bao gồm, nhưng không giới hạn ở: các sacarit, glycosit và dẫn xuất axit amin. Đối với loại này của hoạt chất, hỗn hợp nước và/hoặc dung môi hữu cơ, như etanol/nước hoặc axetonitril/nước có thể được sử dụng để xử lý sơ bộ và liên kết hoạt chất, như mong muốn.

Loại khác nữa của hoạt chất được quan tâm là phân tử nhỏ với các gốc kỵ nước tan được trong nước. Đối với hoạt chất này, việc tiền xử lý có thể bao gồm việc cho các hạt tiếp xúc với chất biến đổi bề mặt, ví dụ như, chất mà bao gồm một hoặc nhiều nhóm tích điện và một hoặc nhiều gốc kỵ nước, ví dụ nhưng không chỉ giới hạn ở natri dodexyl sulfat, natri lauryl sulfat và natri lauryl phosphat, và dạng tương tự.

Loại khác nữa của hoạt chất được quan tâm là phân tử không tan trong nước. Ví dụ về phân tử không tan trong nước được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: dẫn xuất axit amin, polyphenol, và retinoit. Đối với hoạt chất này, việc sử dụng dung môi hữu cơ như etanol và dimetyl sulfoxit (DMSO) làm chất xử lý sơ bộ và/hoặc dung môi đệm đều có thể được sử dụng, nếu muốn.

Trong một số trường hợp, các hạt được tiền xử lý bằng chất biến đổi ion. Chất biến đổi ion bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất biến đổi ion canxi, như CaCl_2 , chất biến đổi ion phosphat, như natri phosphat, v.v.

Sau bước tiền xử lý hạt, ví dụ, như nêu trên, trong một số phương án các hạt được đưa vào bước rửa. Ví dụ, trong một số trường hợp, có thể mong muốn để loại bỏ muối dư hoặc các ion ra khỏi các hạt bằng cách rửa, lọc hoặc gạn chất các hạt trước khi liên kết hoạt chất. Bất kỳ phương pháp rửa thông thường nào và dịch lỏng đều có thể được sử dụng cho bước này.

Sự tạo thành phức chất

Sau bước tiền xử lý và/hoặc rửa bất kỳ, như nêu trên (nếu cần), các hạt không được liên kết được kết hợp với hoạt chất để sản xuất các hạt được bao hoạt chất. Hoạt chất có thể là ở dạng bột hoặc dạng dung dịch, nếu muốn. Bất kỳ phương pháp thích hợp nào để kết hợp hoạt chất và các hạt đều có thể được sử dụng, như trộn ổn định đơn giản trong bình phản ứng, v.v. Độ pH của chế phẩm trong quá trình liên kết có thể được chọn để tạo ra liên kết tối đa, ví dụ như, bằng cách sử dụng chất điều chỉnh độ pH, như nêu trên. Ví dụ, trong một số trường hợp, hoạt chất bazơ được kết hợp với các hạt trong môi trường bazơ và hoạt chất axit được kết hợp với các hạt trong môi trường axit. Do vậy, độ pH của phản ứng tạo thành phức chất có thể nằm trong khoảng, trong một số trường hợp từ 5 đến 14. Ví dụ, độ pH bằng 10 hoặc thấp hơn, trong đó, phụ thuộc vào khoảng thời gian được sử dụng cho sự tạo thành phức chất, độ pH có thể được chọn sao cho để tránh sự thoái hóa hạt đáng kể, ví dụ như, có thể được chọn là 5,2 hoặc lớn hơn.

Như nêu trên, bất kỳ hệ dung môi thông thường nào đều có thể được sử dụng để sản xuất phức chất hoạt chất-hạt. Như nêu trên, hệ dung môi được sử dụng trong việc liên kết hoạt chất với các hạt để tạo ra phức chất hoạt chất-hạt có thể thay đổi. Hệ dung môi sử dụng trong việc điều chế phức chất hoạt chất-hạt có thể được tạo ra từ dung môi duy nhất hoặc một loạt hai hoặc nhiều dung môi khác nhau. Dung môi mà có mặt trong hệ dung môi được quan tâm có thể là phân cực (tức là, chúng có hằng số điện môi bằng 15 hoặc lớn hơn) hoặc không phân cực (tức là, chúng có hằng số điện môi nhỏ hơn 15), và có proton (sao cho chúng solvat các anion (chất tan tích điện âm) mạnh qua liên kết hydro) hoặc không proton (tức là, chúng có đủ momen lưỡng cực lớn để solvat các loài tích điện dương qua lưỡng cực của chúng).

Các dung môi proton được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: rượu, như metanol, etanol, propanol, rượu isopropyl, butanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol, trifloetanol, phenol, rượu benzylic, glycerin, etylen glycol, dietylen glycol; axit carboxylic /amit, như axit formic, axit axetic, axit lactic, axit propionic, axit trifloaxetic, formamit; amin, như amoniac, dietylamin, butyl amin, propyl amin; và nước. Các dung môi không proton được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: các hydrocacbon, như pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metyl xyclohexan, decalin;

keton/alđehyt, như axeton, metyl etyl keton (MEK), metyl isobutyl keton, butanon, pentanon, xyclohexanon, benzalđehyt; hợp chất thơm, như benzen, toluen, triflotoluen, xylen, anisol, clobenzen, anilin, N,N-đimetylanilin, benzonitril; ete, như đimetoxyetan, dimetyl ete, dietyl ete, đisopropyl ete, metyl t-butyl ete (MTBE), tetrahydrofuran, đioxan, glyme, diglyme, polyetylen glycol (PEG), PEG este, PEG sorbitan, PEG ete, PEG este, polypropylen glycol (PPG), PPG este, các alkyl diol mạch thẳng đã được alkoxyl hóa, alkyl glucoza ete đã được alkoxyl hóa, PPG alkyl ete; este/amit, như metyl axetat, etyl axetat, propyl axetat, butyl axetat, amyl axetat, etyl benzoat, benzyl benzoat, đimetyl phtalat, dibutyl phtalat, đimetylaxetamit, đimetylformamit (DMF); các nitril, như axetonitril; cacbonat, như đimetylcacbonat, dietylcacbonat, propylen cacbonat, etylen cacbonat; hợp chất được halogen hóa, như cacbon tetraclorea, clorofom, diclometan, dicloetan, tricloetan, freon-11, chất lỏng ion BMIM-PF₆; hợp chất chứa lưu huỳnh/phospho, như đimetyl sulfoxit (DMSO), cacbon đisulfua, sulfolan, exametylphosphramit; và amin, như pyridin, trietylamin, N-metylpyrolidinon (NMP)

Dung môi được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: rượu, denat. rượu, benzyl glycol, benzyl laurat, benzyl laurat/myristat/palmitat, 1,4-butandiol, 2,3-butandiol, buteth-3, butoxydiglycol, butoxyetanol, butoxyetyl axetat, rượu n-butyl, rượu t-butyl, butyl myristat, butylen glycol, butylen glycol propionat, butyl etylpropandiyl etylhexanoat, butyl lactat, butyloctanol, butyloctyl benzoat, butyloctyl salixilat, butyl stearat, butylphtalimit, butyrolacton, C₁₂₋₁₅ alkyl benzoat, axit capric, rượu caprylic, xetearyl octanoat, xetyl stearyl octanoat, clobutanol, axit C₈₋₁₂ triglyxerit, axit C₁₂₋₁₈ triglyxerit, C₉₋₁₂ alkan, C₁₀₋₁₃ alkan, C₁₃₋₁₄ alkan, C₁₃₋₁₅ alkan, C₁₄₋₁₇ alkan, C₁₄₋₁₉ alkan, C₁₅₋₁₉ alkan, C₁₅₋₂₃ alkan, C₁₈₋₂₁ alkan, C₈₋₉ alkan/xycloalkan, C₉₋₁₀ alkan/xycloalkan, C₉₋₁₁ alkan/xycloalkan, C₉₋₁₆ alkan/xycloalkan, C₁₀₋₁₂ alkan/xycloalkan, C₁₁₋₁₄ alkan/xycloalkan, C₁₁₋₁₅ alkan/xycloalkan, C₁₂₋₁₃ alkan/xycloalkan, C₈₋₁₀ alkan/xycloalkan/hydrocacbon thơm, C₁₂₋₁₅ alkan/xycloalkan/các hydrocacbon thơm, các hydrocacbon thơm C₉₋₁₀, các hydrocacbon thơm C₁₀₋₁₁, CD rượu 19, parafin được clo hóa, C₇₋₈ isoparafin, C₈₋₉ isoparafin, C₉₋₁₁ isoparafin, C₉₋₁₃ isoparafin, C₉₋₁₄ isoparafin, C₉₋₁₆ isoparafin, C₁₀₋₁₁ isoparafin, C₁₀₋₁₂ isoparafin, C₁₀₋₁₃ isoparafin, C₂₂₋₁₂ isoparafin, C₁₁₋₁₃ isoparafin, C₁₁₋₁₄ isoparafin, C₁₂₋₁₄ isoparafin, C₁₂₋₂₀ isoparafin, C₁₃₋₁₄ isoparafin, C₁₃₋₁₆ isoparafin, C₂₀₋₄₀

isoparafin, coix lacryma-jobi (Job's Ttai) Seed Nước, C₆₋₁₂ perfloalkyletanol, C₁₀₋₁₈ triglyxerit, xycloetoxymethicon, xycloheptasiloxan, xyclohexandimetanol, xyclohexasiloxan, xyclomethicon, xyclopentasiloxan, xyclotetrasiloxan, xyclotrisiloxan, decan, 1,10-decanediol, decen, rượu dexyl, kerozan đã được khử mùi, diaxetin, rượu diaxeton, dibutyl adipat, dibutyloctyl malat, dibutyloctyl sebacat, dibutyl oxalat, dibutyl phtalat, dibutyl sebacat, di-C12-15 alkyl maleat, dietoxydiglycol, dietoxyetyl succinat, dietylen glycol dibenzoat, dietylhexyl adipat, dietylhexyl maleat, dietylhexyl 2,6-naphtalat, dietylhexyl phtalat, dietylhexyl sebacat, dietylhexyl succinat, dietyl oxalat, dietyl phtalat, dietyl sebacat, dietyl succinat, diheptylundexyl adipat, dihexyl adipat, dihexyldexyl sebacat, diisoamyl malat, diisobutyl adipat, diisobutyl oxalat, diisoxetyl adipat, diisodexyl adipat, diisononyl adipat, diisooetyl adipat, diisopropyl adipat, diisopropyl oxalat, diisopropyl sebacat, dimetoxydiglycol, dimetyl adipat, dimetyl capramit, dimetyl glutarat, dimetyl isosorbide, dimetyl maleat, dimetyl oxalat, dimetyl phtalat, dimetyl succinat, dimetyl sulfon, dioctyl adipat, dioctyl succinat, dioctyldodexyl sebacat, dioxolan, diphenyl metan, di-PPG-3 myristyl ete adipat, dipropyl adipat, dipropylen glycol, dipropylen glycol dibenzoat, dipropylen glycol dimetyl ete, dipropyl oxalat, ditridexyl adipat, dodexen, tinh thể echium plantagineum dầu, eicosan, etoxydiglycol, etoxydiglycol axetat, etoxyetanol, etoxyetanol axetat, etylen cacbonat, etyl ete, etyl hexandiol, etylhexyl benzoat, etyl lactat, etyl macadamate, etyl myristat, etyl oleat, etyl perflobutyl ete, furfural, glyxereth-7 benzoat, glyxereth-18 benzoat, glyxereth-20 benzoat, glyxereth-7 diisononanoat, glyxereth-4,5-lactat, glyxereth-5 lactat, glyxereth-7 lactat, glyxereth-7 triaxetat, dầu đậu tương glyxin (đậu tương), glycofurol, glycol, hexadecen, hexandiol, 1,2-hexandiol, 1,2,6-hexantriol, hexen, rượu hexyl, hexyldexyl benzoat, hexyldodexyl salixilat, hexylen glycol, polydecen được hydro hóa, polydodexen được hydro hóa, hydroxymetyl dioxolanon, isoamyl axetat, isobutoxypropanol, isobutyl axetat, isobutyl benzoat, isobutyl stearat, isoxetyl salixilat, isodexyl benzoat, isodexyl isononanoat, isodexyl octanoat, isodexyl oleat, isododecan, isoeicosan, isohexadecan, isononyl isononanoat, isooctan, isopentan, isopentyldiol, isopropyl axetat, isopropyl xitrat, isopropyl laurat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, isopropyl phtalimit, isostearyl glycolat, isostearyl stearyl stearat, laneth-5, dầu lanolin, laureth-2 axetat, limonen, 3-metoxybutanol, metoxydiglycol,

metoxyetanol, metoxyetanol axetat, metoxyisopropanol, metoxyisopropyl axetat, metoxymetylbutanol, metoxy PEG-7, metoxy PEG-10, metoxy PEG-16, metoxy PEG-25, metoxy PEG-40, metoxy PEG-100, metyl axetat, metylal, metyl benzoat, metylbutens, metyl gluceth-20 benzoat, metyl hexyl ete, metyl lactat, metyl perflobutyl ete, metylpropandiol, metyl pyrrolidon, metyl soyate, metyl sunflowerseedate, metyl trimethicon, MIBK, dầu khoáng, cồn khoáng, terpen được trộn, nước quả momordica grosvenori, morpholin, mustelic/palmitic triglyxerit, neopentyl glycol, neopentyl glyol dioctanoat, nonocynol-9, octadecan, octadecen, octan, octen, octyl benzoat, octyldodexyl lactat, octyldodexyl octyldodecanoat, octyl isononanoat, octyl isostearat, octyl laurat, octyl palmitat, octyl stearat, rượu oleyl, dầu oliu PEG-6 este, este dầu lạc PEG-6, thầu dầu dầu PBG-33, PEG-4, PEG-6, PEG-7, PEG-8, PEG-9, PEG-10, PEG-12, PEG-14, PEG-16, PEG-18, PEG-20, PEG-32, PEG-33, PEG-40, PEG-45, PEG-55, PEG-60, PEG-75, PEG-80, PEG-90, PEG-100, PEG-135, PEG-150, PEG-180, PEG-200, PEG-220, PEG-240, PEG-350, PEG-400, PEG-450, PEG-500, PEG-2 benzyl ete, PEG-15 butandiol, PEG-3 metyl ete, PEG-4 metyl ete, PEG-6 metyl ete, PEG-7 metyl ete, PEG-50 glyxeryl cocoat, PEG-20 được hydro hóa thầu dầu dầu, PEG/PPG-1/2 copolyme, PEG/PPG-4/2 copolyme, PEG/PPG-5/30 copolyme, PEG/PPG-6/2 copolyme, PEG/PPG-7/50 copolyme, PEG/PPG-8/17 copolyme, PEG/PPG-10/70 copolyme, PEG/PPG-17/6 copolyme, PEG/PPG-18/4 copolyme, PEG/PPG-19/21 copolyme, PEG/PPG-23/17 copolyme, PEG/PPG-23/50 copolyme, PEG/PPG-25/30 copolyme, PEG/PPG-26/31 copolyme, PEG/PPG-30/33 copolyme, PEG/PPG-35/9 copolyme, PEG/PPG-38/8 copolyme, PEG/PPG-116/66 copolyme, PEG/PPG-125/30 copolyme, PEG/PPG-160/31 copolyme, PEG/PPG-200/70 copolyme, PEG/PPG-240/60 copolyme, PEG-10 propylen glycol, 1,5-pentandiol, pentaerythrit tetraerylat/tetraerylat, pentylen glycol, perflocaprylyl bromua, perflodecalin, perflodimetylxclohexan, perflohexan, perflometylxclopentan, perfloperhydrobenzyl tetralin, perfloperhydrophenanthren, perflotetralin, chất chung cát dầu mỏ, phenoxyisopropanol, phenylpropanol, polyglyxeryl-3 diisostearat, polyglyxeryl-2 dioleat, polyoxyetylen glycol dibenzoat, polyperfloetoxymetoxyl diflometyl ete, PPG-3, PPG-7, PPG-10 butandiol, PPG-2-buteth-3, PPG-3-buteth-5, PPG-5-buteth-7, PPG-7-buteth-4, PPG-7-buteth-10, PPG-12-buteth-16, PPG-15-buteth-20, PPG-20-buteth-30, rượu PPG-20 lanolin ete, PPG-2 myristyl ete propionat, PPG-2 butyl ete, PPG-3

butyl ete, PPG-24-glyxereth-24, PPG-25-glyxereth-22, PPG-10 glyxeryl ete, PPG-55 glyxeryl ete, PPG-67 glyxeryl ete, PPG-70 glyxeryl ete, PPG-2 metyl ete, PPG-3 metyl ete, PPG-2 metyl ete axetat, PPG-2 propyl ete, propandiol, propyl axetat, propylen cacbonat, propylen glycol, propylen glycol butyl ete, propylen glycol caprylat, propylen glycol dibenzoat, propylen glycol metyl ete, propylen glycol myristat, propylen glycol propyl ete, dầu hạt rixinus communis (thầu dầu), SD Alcohol 1, SD Alcohol 3-A, SD Alcohol 3-B, SD Alcohol 3-C, SD Alcohol 23-A, SD Alcohol 23-F, SD Alcohol 23-H, SD Alcohol 27-B, SD Alcohol 30, SD Alcohol 31-A, SD Alcohol 36, SD Alcohol 37, SD Alcohol 38-B, SD Alcohol 38-C, SD Alcohol 38-D, SD Alcohol 38-F, SD Alcohol 39, SD Alcohol 39-A, SD Alcohol 39-B, SD Alcohol 39-C, SD Alcohol 39-D, SD Alcohol 40, SD Alcohol 40-A, SD Alcohol 40-B, SD Alcohol 40-C, SD Alcohol 46, nước biển, dầu sesamum indicum (vừng), dầu gan cá mập, sorbeth-6, sorbeth-20, sorbeth-30, sorbeth-40, sorbitan trioleat, stearyl benzoat, stearyl heptaroat, tetradecen, tetradexylpropionat, tetrahydrofurfuryl axetat, rượu tetrahydrofurfuryl, thiolandiol, triaxetin, tributyl xitrat, tributyleresylbutan, tricloetan, trietyl phosphat, trimetylhexanol, 2,2,4-timetylpentan, trimetyl pentanol hydroxyetyl ete.

Khi mong muốn, hệ dung môi có thể được biến đổi với một hoặc nhiều chất biến đổi, như chất đệm, chất điều chỉnh độ pH (axit hoặc bazơ), phân tử ưa nước, phân tử kỵ nước hoặc phân tử mà có cả nhóm kỵ nước và nhóm ưa nước (ví dụ như, chất hoạt động bề mặt). Chất đệm được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: HCl/natri xitrat, axit xitric /natri xitrat, axit axetic/natri axetat, K_2HPO_4/KH_2PO_4 , Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 , Borax/Natri hydroxit, cũng như chất đệm sinh học, ví dụ như, axit TAPS (3{[tris(hydroxymetyl)metyl]amino}propansulfonic), Bixin (N,N-bis(2-hydroxyetyl)glyxin), Tris (tris(hydroxymetyl)metylamin), Trixin (N-tris(hydroxymetyl)metylglyxin), HEPES (axit 4-2-hydroxyetyl-1-piperazintansulfonic), TES (axit 2-[tris(hydroxymetyl)metyl]amino}etansulfonic), MOPS (axit 3-(N-morpholino)propansulfonic), PIPES (axit piperazin-N,N-bis(2-etansulfonic), Cacodylat (axit đimetylarsinic), SSC (muối nước natri xitrat) và MES (axit 2-(N-morpholino)etansulfonic); v.v.

Các thành phần và các đặc tính của hệ dung môi cụ thể, như pH, chế phẩm, nhiệt độ, v.v., có thể được chọn xét về một hoặc nhiều đặc tính của hoạt chất được tạo phức với các hạt, trong đó các đặc tính này có thể bao gồm độ hòa tan hoạt chất, cấu trúc, độ pKa, logP, v.v.

Sau khi sản xuất phức chất hoạt chất-hạt, phức chất tạo ra sau đó được kết hợp với thành phần chế phẩm phân phối bằng cách sử dụng bất kỳ phương pháp thông thường nào. Phương pháp cụ thể được sử dụng có thể thay đổi phụ thuộc vào bản chất của thành phần chế phẩm phân phối, trong đó trong các trường hợp nhất định thành phần chế phẩm phân phối và các hạt được tải hoạt chất có thể được kết hợp cùng với trộn để sản xuất chế phẩm phân phối mong muốn. Trong khi nhiệt độ trong quá trình kết hợp có thể thay đổi, trong một số trường hợp nhiệt độ là 80°C, như 40°C hoặc thấp hơn, như 30°C hoặc thấp hơn, ví dụ như, nhiệt độ trong phòng hoặc lạnh hơn. Khối lượng phức chất hoạt chất-hạt mà được kết hợp với môi trường dẫn chuyển có thể thay đổi. Trong một số phương án, lượng của phức chất hoạt chất-hạt mà được kết hợp với môi trường dẫn chuyển là đủ để sản xuất chế phẩm phân phối cuối cùng trong đó khối lượng của phức chất hoạt chất-hạt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000 mg/g, như từ 0,1 đến 200 mg/g bao gồm 1 đến 50 mg/g phức chất hoạt chất-hạt cho một gam thành phần chế phẩm phân phối. Theo phương án nhất định, tránh được sự có mặt của chất càng hóa. Độ pH của chế phẩm là 5,0 hoặc lớn hơn, như 5,5 hoặc lớn hơn.

TÍNH HỮU DỤNG

Chế phẩm phân phối theo sáng chế được sử dụng theo các phương pháp vận chuyển hoạt chất đến vị trí cục bộ của đối tượng, trong đó vị trí cục bộ có thể là vị trí bề mặt da hoặc vị trí niêm mạc. Trong việc vận chuyển hoạt chất đến vị trí cục bộ của đối tượng, chế phẩm phân phối theo sáng chế có thể vận chuyển phức chất hoạt chất-hạt ít nhất đến vị trí biểu bì mà nằm bên dưới bề mặt da của đối tượng. Như vậy, các phương án của sáng chế bao gồm phương pháp vận chuyển các hạt được tải hoạt chất vào lớp sừng của đối tượng, trong đó các phương pháp này có thể làm cho việc vận chuyển các phức chất vào lớp sừng sâu và/hoặc hạ bì của đối tượng. Thuật ngữ “vào lớp sừng” có nghĩa là phức chất được vận chuyển đến vùng mà có ít nhất 1 lớp tế bào dưới bề mặt da. Thuật ngữ “lớp sừng sâu” có nghĩa là vùng mà có 2 hoặc nhiều lớp tế bào dưới bề mặt da, như 5 hoặc nhiều lớp tế bào dưới bề mặt da, bao gồm mười hoặc

nhiều lớp tế bào dưới bề mặt da. Trong một số trường hợp, phức chất được vận chuyển đến vùng lớp sừng mà là 2 μm hoặc lớn hơn như 5 μm hoặc lớn hơn và bao gồm 15 μm hoặc lớn hơn dưới bề mặt của da.

Các phương án của sáng chế bao gồm các phương pháp vận chuyển các hạt được tải hoạt chất vào lớp sừng của đối tượng, trong đó các phương pháp có thể vận chuyển các phức chất vào hạ bì của đối tượng. Thuật ngữ “vào hạ bì” có nghĩa là phức chất được vận chuyển đến vùng mà có ít nhất 20 lớp tế bào dưới bề mặt da.

Khi đạt đến vị trí đích biểu bì của chúng, trong một số trường hợp các hạt được bao hoạt chất bắt đầu giải phóng hoạt chất của chúng "trọng tải". Việc giải phóng hoạt chất ra khỏi các hạt có thể xảy ra theo một số các cơ chế khác nhau. Ví dụ, môi trường da có thể làm đảo ngược bất kỳ sự tương tác liên kết nào của chất với hạt. Ngoài cơ chế này hoặc theo cách khác, môi trường da có thể phá vỡ các hạt canxi phosphate (ví dụ như, qua sự hòa tan do gradien pH của da gây ra), sao cho các hạt cỡ nano đồng nhất, cứng, hình cầu tan được trong môi trường axit, ví dụ như, điều kiện độ pH= 5 hoặc thấp hơn, như 4,5 hoặc thấp hơn, bao gồm 4,3 hoặc thấp hơn, như các điều kiện axit sinh lý của lớp sừng. Thời gian cần để hòa tan các hạt trong lớp sừng có thể thay đổi, và theo các phương án nhất định nằm trong khoảng từ 1 phút đến 72 giờ, như từ 10 phút đến 24 giờ và bao gồm từ 30 phút đến 12 giờ, trong khoảng thời gian đó hoạt chất được giải phóng ra khỏi các hạt bao hoạt chất. Các khía cạnh của sáng chế bao gồm việc giải phóng tất cả hoạt chất.

Các phương pháp của sáng chế do vậy ít nhất dẫn đến sự vận chuyển hoạt chất vào lớp sừng của đối tượng. Trong một số phương án, hoạt chất giữ trong lớp sừng để tạo ra hoạt tính mong muốn của nó. Theo các phương án khác, hoạt chất có thể tạo ra hoạt tính mong muốn của nó ở một hoặc nhiều vị trí đích khác của cơ thể. Các vị trí đích khác được quan tâm bao gồm các vùng biểu bì khác, như nhưng không chỉ giới hạn ở lớp sáng của biểu bì-statum lucidum, lớp hạt -stratum granulosum, lớp gai-stratum spinosum, lớp đáy - stratum basale và hạ bì. Theo các phương án nhất định, hoạt chất được vận chuyển đến vùng hạ bì. Theo các phương án nhất định, hoạt chất được vận chuyển đến dưới vùng hạ bì, ví dụ như, vào các mô dưới da.

Trong một số trường hợp, hoạt chất được vận chuyển một cách có hệ thống đến đối tượng. Khi hoạt chất được vận chuyển một cách có hệ thống đến đối tượng, đạt

được mức huyết tương trị liệu của hoạt chất. Mức huyết tương trị liệu của hoạt chất có thể thay đổi phụ thuộc vào hoạt chất cụ thể và tình trạng bệnh được điều trị. Theo các phương án nhất định, các mức hoạt tính trị liệu đạt được nằm trong khoảng từ 0,1 pg đến 100 μ g, như 1 pg đến 20 μ g, như 1 ng đến 1 μ g và bao gồm 10 ng đến 100 ng.

Trong việc thực hành các phương pháp của sáng chế, chế phẩm phân phối được áp dụng vào vùng khu trú của đối tượng được giữ ở vùng khu trú theo cách đủ để tạo ra vận chuyển mong muốn của hoạt chất cho đối tượng, như nêu trên. Vùng khu trú, theo các phương án nhất định, vùng da được hóa sừng. Vùng da được hóa sừng, bao gồm nang lông, tuyến mồ hôi và tuyến bã nhờn, có thể có mặt ở nhiều vị trí của da còn nguyên hoặc đã bị phá hủy, trong đó các vị trí được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: chân tay, cánh tay, tay, chân, bàn chân; thân, ví dụ như, ngực, lưng, dạ dày; đầu, ví dụ như, cổ, mặt; v.v. Theo các phương án nhất định, vùng sẽ là vùng đầu, như vùng mặt, ví dụ như, trán, vùng cằm, xung quanh mồm, v.v. Vùng khu trú mà ở đó chế phẩm được áp dụng có thể thay đổi liên quan đến diện tích, khoảng theo các phương án nhất định từ 1 mm² đến 300 cm² hoặc lớn hơn, như từ 1 đến 50 cm², và bao gồm từ 3 đến 10 cm².

Trong việc thực hành các phương pháp của sáng chế, đối tượng có thể được sử dụng một liều hoặc hai hoặc nhiều liều trong khoảng thời gian đã nêu. Ví dụ, trong khoảng thời gian điều trị đã nêu là một tháng, 1 hoặc nhiều liều, như 2 hoặc nhiều hơn 2 liều, 3 hoặc nhiều hơn 3 liều, 4 hoặc nhiều hơn 4 liều, 5 hoặc nhiều hơn 5 liều, v.v., có thể được áp dụng vào vị trí cục bộ của đối tượng, trong đó các liều có thể được sử dụng hằng tuần hoặc hằng ngày hoặc thậm chí nhiều lần trong một ngày.

Việc vận chuyển phức chất hoạt chất theo sáng chế này có thể đem lại một hoặc nhiều thuận lợi khi so sánh với đối chứng mà hoạt chất không được vận chuyển như là phức chất với các hạt canxi phosphat. Ví dụ, trong một số trường hợp, hoạt chất được ổn định trong phức chất canxi phosphat, sao cho hoạt tính của nó được bảo toàn. Trong một số trường hợp, việc tạo phức hoạt chất với hạt canxi phosphat trong phức chất theo các phương án của sáng chế làm cho việc vận chuyển hoạt chất đến các vị trí trong đó nó sẽ không được vận chuyển một cách bình thường, ví dụ như, chuyển vào lớp sừng ở đó việc chuyển sẽ được giới hạn ở bề mặt da nếu chất đó không có mặt trong phức hạt canxi phosphat. Trong một số trường hợp, các phương pháp theo sáng

chế dẫn đến sự thẩm thấu được tăng cường của hoạt chất khi được so sánh với đối chứng thích hợp. Đối chứng thích hợp có thể là chế phẩm phân phối mà bao gồm cùng hoạt chất và thành phần phân phối, nhưng thiếu các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất. Trong một số trường hợp, sự thẩm thấu được tăng cường khi được so sánh với đối chứng này bởi yếu tố gấp 2 lần hoặc lớn hơn, như 5 lần hoặc lớn hơn, bao gồm 10 lần hoặc lớn hơn. Theo các phương án khác nữa, phức chất dùng làm kho chứa giải phóng thuốc được kiểm soát của hoạt chất từ lớp sừng, nhờ đó tạo ra giải phóng kéo dài mong muốn và profin vận chuyển đối với hoạt chất.

Mặc dù các phức chất hoạt chất- canxi phosphat đã được mô tả ở đây chủ yếu xét về việc sử dụng chúng cho các ứng dụng chuyển qua da, trong một số trường hợp, chúng được sử dụng cho các ứng dụng khác. Ví dụ, phức chất hoạt chất-canxi phosphat theo sáng chế được sử dụng trong một số trường hợp trong việc vận chuyển hoạt chất không phải qua da cho đối tượng. Ví dụ về chế phẩm phân phối không qua da bao gồm, nhưng không giới hạn ở: viên nang, viên nén, viên tròn, viên tròn, viên thuốc hình thoi, bột, hạt, sirô, cốm ngọt, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, các thuốc đạn, hoặc chế phẩm giải phóng kéo dài của chúng, hoặc bất kỳ dạng nào khác thích hợp để sử dụng cho động vật có vú. Trong một số trường hợp, dược phẩm được bào chế để sử dụng theo các phương pháp thông thường như dược phẩm được làm thích ứng để dùng ở người qua đường miệng hoặc trong tĩnh mạch. Ví dụ về môi trường dẫn thuốc thích hợp và các phương pháp để bào chế nó được mô tả trong Remington: Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, Pa., 19th ed., 1995, Chapters 86, 87, 88, 91, và 92, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp vận chuyển canxi vào ít nhất vào lớp sừng. Theo các phương pháp này, các hạt canxi phosphat nguyên vẹn theo sáng chế được vận chuyển vào ít nhất lớp sừng, ví dụ, như được nêu trên. Thuật ngữ "nguyên vẹn" có nghĩa là các hạt là các hạt toàn vẹn, không bị hư hại. Như vậy, chúng sẽ không giống như các hạt mà đã được tiếp xúc với chất càng hóa, như EDTA, trong đó chất càng hóa làm hại đến cấu trúc của các hạt, ví dụ như, bởi sự tác động của sự tác động càng hóa với các ion canxi. Theo các phương án này, các hạt canxi phosphat có thể là không có bất kỳ hoạt chất được bao nào, ví dụ như, chúng là các hạt canxi phosphat mà không kết hợp với hoạt chất. Theo các phương án này,

thành phần phân phối có thể không có bất kỳ chất càn hóa nào, ví dụ như, EDTA. Các phương pháp này được sử dụng trong việc chuyển canxi vào ít nhất một lớp cho bất kỳ mục đích nào, và có thể được tiến hành trên các đối tượng mà mong muốn vận chuyển canxi vào ít nhất lớp sừng. Bất kỳ trong số môi trường dẫn thuốc chuyển nào được nêu trên đều có thể được sử dụng, trong đó môi trường dẫn thuốc này là không có chất càn hóa nào được quan tâm.

Các phương pháp của sáng chế và chế phẩm có thể được sử dụng ở các loài động vật khác nhau, trong đó động vật thường là "động vật có vú" hoặc "loài động vật có vú," trong đó các thuật ngữ này được sử dụng theo nghĩa rộng để mô tả sinh vật mà thuộc lớp loài động vật có vú, bao gồm các bộ động vật ăn thịt (ví dụ như, chó và mèo), loài gặm nhấm (ví dụ như, chuột nhắt, chuột lang, và chuột), bộ thỏ (ví dụ như, thỏ) và động vật linh trưởng (ví dụ như, người, tinh tinh, và khỉ). Theo các phương án nhất định, các đối tượng hoặc bệnh nhân là người.

Các ví dụ sau đây chỉ mang tính minh họa và không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thử nghiệm

I. Sản phẩm và đặc tính của các hạt canxi phosphat lỗ xốp nano đồng nhất, cứng, hình cầu

A. Sản phẩm

Huyền phù đặc dạng tinh thể nano canxi phosphat được điều chế bằng cách thêm từng giọt dung dịch phức phosphat chứa nước vào dung dịch phức canxi chứa nước hoặc hỗn dịch trong môi trường được khống chế nhiệt độ, độ pH, áp suất, khí, tốc độ khuấy, nồng độ chất phản ứng, tốc độ thêm và thời gian hóa già. Huyền phù đặc được làm khô phun để tạo thành bột có lỗ hình cầu bằng cách sử dụng thiết bị phun loại vòi áp lực với vòi chất lưu không khí-chất lỏng. Bột khô được thiêu kết ở nhiệt độ nằm trong khoảng 300 đến 900°C trong khoảng thời gian nằm trong khoảng 1 đến 24 giờ với khí hoặc lò điện hoặc lò.

B. Mô tả

FIG. 1A và FIG.1B thể hiện cấu trúc có lỗ của chất tạo ra 2 hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất (được sản xuất như nêu trên) bằng cách sử dụng SEM (A) 10.000 lần, (B) 50.000 lần. Fig. 2A và Fig. 2B thể hiện cấu trúc bên ngoài và bên trong của các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất 2 micron (được tạo ra ở như nêu trên) bằng cách sử dụng cả SEM (A) và TEM (B) (15000 X). Diện tích bề mặt bên trong và bên ngoài lớn ($25-50\text{m}^2/\text{g}$) là chủ yếu, cho phép liên kết mạnh với hoạt chất. Fig.3 thể hiện sự phân bố cỡ hạt của các hạt, như được xác định bằng thiết bị đếm hạt Coulter Multi-sizer 3 và được xác nhận bằng kính hiển vi điện tử quét. Cỡ hạt trung bình là $2\text{ }\mu\text{m}$.

C. Sự an toàn của các hạt canxi phosphat

Độc tính tế bào	US-FDA 21 CFR Phần 58	Không độc
Tính gây đột biến	Thử nghiệm Ames	Không gây đột biến
Nhạy cảm da	RIPT (Người)	Không gây kích ứng

II. Chế phẩm của phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat

A. Nguyên tắc liên kết chung bao gồm việc tiền xử lý các hoạt chất nhất định

Các hạt canxi phosphat liên kết khoảng rộng các phân tử sinh học và trong một số trường hợp làm ổn định chúng. Việc liên kết với các hạt canxi phosphat là dựa trên sự tương tác ion. Các nhóm chức của các hạt canxi phosphat gồm các ion canxi tích điện dương (Ca^{++}), và ion phosphat tích điện âm (PO_4^{-3}). Điều này có nghĩa là lượng nhóm carboxyl được anion hóa gồm các nguyên liệu sinh học sẽ được giảm xuống trong điều kiện axit. Như vậy liên kết giữa nhóm carboxyl được anion hóa của các phân tử sinh học và ion canxi của các hạt canxi phosphat sẽ bị yếu đi. Trạng thái này được đảo ngược do sự tương tác giữa nhóm amin được cation hóa của phân tử sinh học và nhóm chức phosphat của các hạt canxi phosphat trong các điều kiện bazơ.

Độ pH và nồng độ ion trực tiếp ảnh hưởng đến liên kết giữa các hạt canxi phosphat và các nguyên liệu sinh học. Các hạt canxi phosphat có khả năng liên kết các

nguyên liệu sinh học với khoảng phân tử lượng rộng (ví dụ như, 200 đến 10000000) và các điểm đẳng điện (ví dụ như, 2,0 đến 12).

Ngoài độ pH và nồng độ ion, phân tử lượng, hình dạng, và hướng của các nguyên liệu sinh học cũng ảnh hưởng đến liên kết với các hạt canxi phosphat. Ví dụ, BSA có phân tử lượng tương đối thấp liên kết ở 90 mg/g đến ADN ở phân tử lượng tương đối lớn liên kết với các hạt canxi phosphat ở tỷ lệ là 1mg/g. Khả năng liên kết của các phân tử sinh học lớn như ADN sẽ được xác định bằng diện tích bề mặt bên ngoài của các hạt canxi phosphat. Để tóm tắt, các thông số chính ảnh hưởng đến liên kết giữa các hạt canxi phosphat và các phân tử sinh học là độ pH, nồng độ ion, ảnh hưởng của hóa học lập thể, và phân tử lượng.

B. Phức hợp hạt hoạt chất-canxi phosphat đặc thù

1. Sự ảnh hưởng của độ pH đối với liên kết

a. Axit salixylic

Nguyên liệu:

Các hạt canxi phosphat

Axit salixylic, Fisher Scientific, Part No. A277-500

Các phương pháp:

- i. 23,2 mg axit salixylic được hòa tan trong 1 ml etanol.
- ii. 4 g hạt canxi phosphat được tạo huyền phù trong 39,8 ml nước và độ pH được điều chỉnh gần đến độ pH đích bằng HCl.
- iii. 0,2 ml dung dịch axit salixylic (23,2 mg/ml) được trộn trong huyền phù chứa các hạt canxi phosphat.
- iv. độ pH được điều chỉnh đến mỗi trong số các giá trị pH đích (11,36, 8,34, 7,47, 7,07, 5,99) bằng HCl.
- v. ở mỗi độ pH, 4,8 ml mẫu được lấy từ hỗn dịch. Toàn bộ các mẫu được ly tâm riêng ở tốc độ 20000m/s² (2000xg) trong 10 phút.
- vi. hấp thụ mỗi dịch nổi được đo ở 297 nm (bước sóng phát hiện đối với axit salixylic) bằng phổ quang kế UV.

vii. đối chứng được thực hiện bằng các phương pháp tương tự mà không có các hạt canxi phosphat.

Kết quả:

Các kết quả được thể hiện ở trong bảng dưới đây và chứng tỏ rằng axit salixylic liên kết với các hạt canxi phosphat theo cách phụ thuộc vào độ pH được dẫn bởi độ pKa của axit salixylic.

pH	Axit salixylic liên kết (ug/g)
11,36	1141,14
8,34	660,4
7,47	97,5
7,07	23,8
5,99	0

b. Phức chất polyphenol (PPC) với các hạt canxi phosphat

Nguyên liệu:

Các hạt canxi phosphat

Phức chất polyphenol (PPC)

Các phương pháp:

- i. 33,98 mg PPC được hòa tan trong 6,8 ml nước.
- ii. 2 g hạt canxi phosphat được tạo huyền phù trong 19,9 ml nước và độ pH được điều chỉnh tới độ pH= 9,62 bằng HCl.
- iii. 0,1 ml dung dịch PPC (5 mg/ml) được trộn trong huyền phù chứa các hạt canxi phosphat; lấy 2 ml mẫu.
- iv. Độ pH được điều chỉnh đến mỗi trong số các giá trị pH đích (8,58, 8,07, 7,49, 7,21, 6,75, 6,08) bằng HCl.

- v. ở mỗi độ pH, 2 ml mẫu được lấy từ hỗn dịch. Toàn bộ các mẫu được ly tâm riêng ở tốc độ 20000m/s^2 (2000xg) trong 10 phút.
- vi. sự hấp thụ của mỗi dịch nổi được đo ở 280 nm (bước sóng phát hiện đối với PPC) bằng phổ quang kế UV.
- vii. đối chứng được thực hiện bằng các phương pháp tương tự mà không có các hạt canxi phosphat.

Kết quả:

Khả năng liên kết của các hạt canxi phosphat được tóm tắt trong bảng dưới đây. Các kết quả chứng tỏ rằng liên kết PPC có thể được thực hiện ở bất kỳ độ pH nào, và do đó độc lập độ pH.

pH	Liên kết PPC ($\mu\text{g/g}$)
9,62	242,5
8,58	242,5
8,07	235,0
7,49	215,0
7,21	220,0
6,75	212,5
6,08	197,5

- 2. Các ví dụ gắn kết của các hoạt chất protein với phân tử lượng khác nhau (MW) và các điểm đẳng điện (pI)
 - a. Albumin huyết thanh bò (BSA) (MW: 66 KD, pI: 4,7)

Nguyên liệu:

Các hạt canxi phosphat

BSA, bột được đông khô, Fisher Scientific, catalô số BP-671-10

Các phương pháp:

- i. 0,5 g hạt canxi phosphat được tạo huyền phù trong 1 ml nước, độ pH được điều chỉnh bằng HCl đến khoảng 7. Hỗn dịch được trộn trong 10 phút.

ii. BSA được hòa tan trong nước và được trộn nhẹ nhàng để điều chế 20 mg/ml dung dịch. Thêm 4 ml dung dịch BSA vào mỗi huyền phù chứa các hạt canxi phosphat, và được trộn trong 30 phút. Độ pH cuối cùng của hỗn dịch được xác định.

iii. Hỗn dịch được ly tâm ở tốc độ 20000m/s^2 (2000xg) trong 5 phút. Dịch nổi được chuyển đến ống mới và được ly tâm lần nữa ở tốc độ 20000 m/s^2 trong 5 phút.

iv. phương pháp HPLC không bao gồm kích cỡ được phát triển để xác định BSA trong các dịch nổi của các hỗn dịch liên kết. Việc tách được thực hiện bằng cách sử dụng cột Phenomenex BioSap™-SEC-S3000 ($7,8 \times 300\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$) trong hệ thống Shimadzu 10AS. Pha động là 100% dung dịch đệm phosphat 50 mM (Na^+ , độ pH 6,8), và được rửa giải với tốc độ là 1,4 ml/phút. Dung môi rửa giải được theo dõi ở 280 nm. BSA được quan sát như đỉnh chính với thời gian lưu giữ khoảng 6,8 phút. Việc định lượng BSA đạt được bằng cách định cỡ chuẩn bên ngoài.

v. đối chứng được thực hiện bằng quy trình tương tự mà không có các hạt canxi phosphat.

Kết quả:

BSA liên kết với các hạt canxi phosphat ở 95,1 mg/g.

b. Lactoferrin (MW: 90KD, pI: 8,5)

Nguyên liệu:

Các hạt canxi phosphat

Lactoferrin từ sữa người, Sigma Aldrich, catalô số 0520-100MG

Các phương pháp:

i. Dung dịch lactoferrin được điều chế trong nước ở 4,98 mg/ml.

ii. 0,3 g hạt canxi phosphat được tạo huyền phù trong 1,2 ml nước và được trộn trong 5 phút.

iii. 1,8 ml dung dịch lactoferrin ở 4,98 mg/ml được thêm vào để đạt được nồng độ cuối cùng là 3,0 mg/ml, và thể tích cuối cùng là 3 ml.

iv. Hỗn dịch được trộn trong 30 phút, và được ly tâm ở tốc độ 50000m/s^2 (5000xg) trong 10 phút trong máy ly tâm để bàn.

v. Hấp thụ dịch nổi được đo ở 280 nm (bước sóng phát hiện đối với Lactoferrin) bằng phổ quang kế UV.

vi. đối chứng được thực hiện bằng quy trình tương tự không có các hạt canxi phosphat.

vii. Lactoferrin liên kết được tính toán bằng cách trừ đi lượng Lactoferrin được phát hiện trong dịch nổi từ tổng lượng ban đầu trong hỗn dịch liên kết.

Kết quả:

29,63 mg/g Lactoferrin được xác định liên kết với các hạt canxi phosphat ở nồng độ liên kết là 2,99 mg/ml.

c. lysozym (MW: 14 KD, pI: 10,7)

Nguyên liệu:

Các hạt canxi phosphat

lysozym, MP biomedical LLC. Sản phẩm số ICN10083405

Axit phosphoric, Fisher Scientific, Sản phẩm số A260500

Các phương pháp:

i. 364,7 mg lysozym được hòa tan trong 18,01 ml nước (20,25 mg/ml).

ii. 0,8 g hạt canxi phosphat được trộn với 4 ml nước, và độ pH của hỗn dịch được điều chỉnh đến trung tính bằng axit phosphoric loãng.

iii. Thêm 4 ml dung dịch lysozym (20,25 mg/ml) vào huyền phù chứa các hạt canxi phosphat để đạt được nồng độ cuối cùng là 10,124 mg/ml, và thể tích cuối cùng là 8 ml. Độ pH cuối cùng được xác định.

iv. Hỗn dịch được trộn trong 30 phút, và được ly tâm ở tốc độ 20000 m/s² (2000xg) trong 10 phút trong máy ly tâm để bàn.

v. hấp thụ mỗi dịch nổi được đo ở 280 nm (bước sóng phát hiện đối với lysozym) bằng phổ quang kế UV.

vi. Đối chứng được thực hiện bằng quy trình tương tự mà không có các hạt canxi phosphat.

Kết quả:

Lysozym được xác định được liên kết với các hạt canxi phosphat ở 6,8 mg/g ở độ pH 6,83.

3. Sự ảnh hưởng của dung môi đối với liên kết

Adapalen

Nguyên liệu:

Các hạt canxi phosphat

Adapalen, Sekhsaria Chemicals Limited, India

DMSO, Fisher Scientific, Sản phẩm số D159-4

Etanol, Fisher Scientific, Sản phẩm số AC61511-0010

Các phương pháp:

i. Adapalen được điều chế dưới dạng dung dịch bão hòa trong etanol và DMSO (0,087 mg/ml trong etanol, 20,65 mg/ml trong DMSO)

ii. 0,5 g hạt canxi phosphat được trộn với 5 ml dung dịch bão hòa Adapalen trong etanol hoặc DMSO.

iii. Hỗn dịch được trộn trong 30 phút, và được ly tâm ở tốc độ 20000 m/s² trong 10 phút trong máy ly tâm để bàn.

iv. Hấp thụ các dịch nổi được xác định ở 319 nm (bước sóng phát hiện đối với Adapalen) bằng phổ quang kế UV.

v. Các đối chứng được thực hiện bằng quy trình tương tự mà không có các hạt canxi phosphat.

Kết quả:

Khả năng liên kết của Adapalen vào các hạt canxi phosphat trong etanol là 0,78 mg/g. Khả năng liên kết của Adapalen với các hạt canxi phosphat trong DMSO là 12,55 mg/g.

C. Ví dụ về việc tiền xử lý của hoạt chất sinh học

Các hạt Argirelin với canxi phosphat đã được xử lý trước bằng natri lauryl sulfat

Nguyên liệu:

Các hạt canxi phosphat

Argirelin, (Axetyl Hexapeptit-8), Lipotec S.A.

Natri lauryl sulfat (SLS), Colonial Chemical, Inc.

Các phương pháp:

- i. Argirelin được hòa tan trong nước dưới dạng dung dịch 10 mg/ml.
- ii. Các hạt canxi phosphat được trộn với 10 ml 0,1% SLS trong 5 phút. Hỗn dịch được ly tâm ở tốc độ 20000m/s^2 (2000xg) trong 10 phút trong máy ly tâm để bàn, và dịch nổi được lấy ra. Viên tròn được tái tạo huyền phù trong 20 ml nước, được ly tâm ở tốc độ 20000m/s^2 trong 10 phút, và rửa dịch nổi được bỏ đi. Bước rửa được lặp lại hai lần. Nước được chứa trong viên tròn được xác định. Viên tròn cuối cùng được sử dụng trong nghiên cứu liên kết.
- iii. Các hạt canxi phosphat (SLS được xử lý hoặc SLS không được xử lý) được trộn với nước. Thêm HCl (hoặc NaOH) để điều chỉnh độ pH của hỗn dịch các hạt canxi phosphat đến độ pH đích bao gồm độ pH trung tính và pH ~ 10.
- iv. Thêm nguyên vật liệu Argirelin ở 10 mg/ml vào mỗi hỗn dịch liên kết đến nồng độ cuối cùng là 0,5 mg/ml. Sau khi hỗn dịch được trộn trong 30 phút, xác định độ pH cuối cùng.
- v. Hỗn dịch liên kết được ly tâm ở tốc độ 20000m/s^2 (2000xg) trong 10 phút trong máy ly tâm để bàn. Dịch nổi được phân tích bằng thiết bị phát hiện Refractive Index được nối với hệ thống Shimadzu HPLC 20A để định lượng Argirelin tự do trong dung dịch. Phương pháp HPLC không bao gồm kích cỡ được phát triển để định lượng Argirelin trong các dịch nổi của hỗn hợp liên kết. Việc tách đạt được bằng cách sử dụng cột Phenomenex Biosep™-SEC-S3000 (7,8 × 300 mm, 5 μm) trong hệ thống Shimadzu 20A. Pha động là 100% nước, và được rửa giải với tốc độ là 1 ml/phút. Dung môi rửa giải được theo dõi ở 205 nm hoặc bằng thiết bị phát hiện chỉ số khúc xạ (Shimadzu, Model No. RID-10A). Argirelin được quan sát là đỉnh chính trong biểu đồ sắc ký với thời gian lưu là khoảng 14 phút. Việc định lượng Argirelin đạt được bằng cách xác định chuẩn bên ngoài.
- vi. Liên kết Argirelin sau đó được tính toán bằng cách trừ đi khối lượng của Argirelin được phát hiện trong dịch nổi từ tổng khối lượng ban đầu trong hỗn dịch liên kết.

Kết quả:

Các hạt canxi phosphat	pH	Liên kết Argirelin (mg/g)
SLS đã được xử lý	7,85	1,19
SLS đã được xử lý	10,10	2,15
Không xử lý sơ bộ	7,39	0,09
Không xử lý sơ bộ	10,46	0,05

D. Quan sát liên kết hoạt chất với các hạt canxi phosphat

0,1 g hạt canxi phosphat được thêm vào 1 ml 0,9% Rhodamin B trong nước, và hỗn dịch tạo ra được quay và dịch nổi được lấy ra. Rhodamin B-các hạt canxi phosphat tạo ra được làm khô ở 58°C trong 24 giờ. Bột tạo ra được tái tạo huyền phù trong Caprylic/Capric Triglycerit và được tạo hình ảnh qua kính hiển vi. Hình ảnh tạo ra được thể hiện trên Fig.4A. Fig.4B cho thấy các hạt canxi phosphat không có bất kỳ Rhodamin B nào.

E. Phức chất hoạt chất-canxi phosphat khác

Bằng cách sử dụng các phương pháp được minh họa ở trên, phức chất hoạt chất-canxi phosphat được tạo ra dưới dạng được tóm tắt trong các bảng dưới đây. Trong các bảng dưới đây, hệ dung môi cụ thể là các ví dụ về các hệ dung môi mà có thể được sử dụng.

Các lớp	Tên hoạt chất	Dung môi
534-1. Hợp chất Azo	Sulfasalazin	Etanol
534-1. Hợp chất Diazo	Azazarin	Nước
536-2. Dẫn xuất hydrat cacbon	Muối dextran sulfat natri, phân tử lượng 20000	Nước
536-2. Dẫn xuất hydrat	Axit hyaluronic, phân tử lượng	Nước

Các lớp	Tên hoạt chất	Dung môi
cacbon	thấp	
536-2. Dẫn xuất hydrat cacbon	Axit hyaluronic, phân tử lượng cao	Nước
536-3. Glycosit	Doxorubixin hydroclorua (Adriamycin)	Nước
536-4. Dị vòng có chứa oxy	Muối uridin 5'-diphosphoglucoza dinatri	10 mM chất đệm bis-Tris
536-5. Hợp chất đường flavon	Riboflavin 5'-monophosphat	10 mM chất đệm Bis-Tris
536-5. Hợp chất đường flavon	Rutin hydrat	Etanol
540-6. Hợp chất dị vòng steroid	Natri Cholesteryl Sulfat	Etanol
540-7. Azaporphyrin	Xyanocobalamin	Axetonitril
540-8. Lactam 4 cạnh với vinylic halogen	Cefaclor	Nước
540-9. Dị vòng nitơ có hơn sáu cạnh (có thể bao gồm nhiều nguyên tử khác loại)	GYKI 52466 hydroclorua	Nước
544-10. Dị vòng sáu cạnh có hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong vòng trong đó ít	Thiamin Pyrophosphat	Nước

Các lớp	Tên hoạt chất	Dung môi
nhất một nguyên tử là N		
544-11. Dị vòng sáu cạnh có chứa oxy, lưu huỳnh, N và cacbon	Axesulfam K	Axetonitril
544-12. Dị vòng sáu cạnh có chứa lưu huỳnh, N và cacbon	Metylen xanh da trời	Axetonitril
544-13. Dị vòng sáu cạnh có chứa oxy, N và cacbon	Furaltadon	diclometan
544-14. Dị vòng sáu cạnh có chứa N và cacbon	Ciclopirox Olatin	Nước
544-15. Dị vòng sáu cạnh gồm một N và năm cacbon	Nicotin	Nước
548-16. Dị vòng năm cạnh có hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong vòng trong đó ít nhất một nguyên tử là N	Imiquimod	Etanol
548-18. Dị vòng có ba cạnh có hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong vòng trong đó ít	(1R)-(-)-(10-Camphorulfonyl)oxaziridin	DMSO

Các lớp	Tên hoạt chất	Dung môi
nhất một nguyên tử là N		
549-19. Dị vòng chứa lưu huỳnh (ví dụ như, thiiran, v.v.) Xem trên đây.	Amoxicillin	Axetonitril
549-20. Dị vòng chứa oxy (ví dụ như, oxiran, v.v.) Xem trên đây	(-)-Scopolamin metyl nitrat	Nước
549-20. Dị vòng chứa oxy (ví dụ như, oxiran, v.v.) Xem trên đây	Calcein	Nước
552-21. Azit	AZT (Azidothymidin hoặc Zidovudine)	DMSO
552-22. Triphenylmetan	o-Cresolphthalein Complexon	10 mM chất đệm bis-Tris
552-23. Hệ vòng cấu hình tetraoxyclo naphntaxen có ít nhất một liên kết đôi giữa các cạnh của vòng	Minoxycilin Hydroclorua (HCl),	10 mM chất đệm bis-Tris
552-23. Hệ vòng cấu hình tetraoxyclo naphntaxen có ít nhất một liên kết đôi giữa các cạnh của vòng	Clotetraxycilin HCl	Nước

Các lớp	Tên hoạt chất	Dung môi
552-24. Quinolin, Hydrocacbon	difloxaxin HCl	Nước
552-25. Steroit	CHAPS (3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylamonio]-1-propansulfonat)	Axetonitril
554-26. Hợp chất béo có gốc axit mà chứa carboxyl của axit carboxylic, muối, este, hoặc nhóm amit được liên kết trực tiếp vào một đầu của mạch không vòng của ít nhất bảy cacbon liên tục.	Lexithin (L- α Phosphatidylcholin)	Octanol
556-27. Kim loại nặng, nhôm, hoặc hợp chất hữu cơ silic oxit.	Carboplatin	Axetonitril
558-28. Thioimidat este	Sinigrin hydrat	Nước
558-29. Imidat este	Etyl benzimitat hydroclorua	DMSO
558-30. Thioxyanat este	alyl isothioxyanat	Hexan
558-31. Sulfat este	muối β -estradiol 3-sulfat natri	DMSO
558-32. Sulfonat este	Alizarin Red S	Nước
558-33. Phospho este (phosphonat, axit phosphonic)	Axit alendronic	Axetonitril-1M NaOH

Các lớp	Tên hoạt chất	Dung môi
558-35. Nitrat este hoặc các chất tương tự chalcogen	Norcandil	DMSO
560-36. Este của axit carboxylic	Metyl salixilat	Etanol
560-37. Axit sulfonic, các muối, halogenua	Muối chondroitin sulfat natri	Nước
560-38. Sulfohydroxamat este hoặc các chất tương tự chalcogen	Sulfadimetoxin	Rượu Isopropyl
560-39. Perhydroxamat este hoặc các chất tương tự chalcogen	6-Aminonicotinamit	Axetonitril-1M HCl
562-40. Axit hữu cơ	Axit salixylic	Axetonitril
562-40. Axit hữu cơ	L-Arginin	Nước
562-40. Axit hữu cơ	L-Histidin	Axetonitril-1M HCl
562-40. Axit hữu cơ	DPHP (Dipalmitoyl Hydroxyprolin)	Etanol
562-40. Axit hữu cơ	Adapalen	DMSO
562-40. Axit hữu cơ	Ca PCA (Calcidon)	Nước
562-41. Axit halogenua,	Axit poly[(isobutylen-alt-maleic, muối amoni)-đồng (isobutylen-alt-	Axetonitril

Các lớp	Tên hoạt chất	Dung môi
anhydrit axit	maleic anhydrit)], phân tử lượng trung bình ~60.000	
562-42. Hợp chất Selen hoặc Telu	Seleno-DL-xystin	IPA-1M HCl; Axit axetic -1M HCl
564-43. Urê	Allantoin	DMSO
564-44. Sulfonamit, sulfamit	Sumatriptan succinat	Axetonitril
564-45. Hợp chất chứa nitro	2-Nitrophenyl β -D-glucopyranosit	Rượu isopropyl
564-46. Carboxamit	Z-L-Asparagin	Axetonitril- Nước
564-47. Oxyamin	Metoxyamin hydroclorua	Axetonitril
568-48. Hợp chất bo, phospho, lưu huỳnh, hoặc oxy	Resveratrol	Etanol
568-48. Hợp chất bo, phospho, lưu huỳnh, hoặc oxy	ATP (Adenosin Triphosphat)	Nước
568-48. Hợp chất bo, phospho, lưu huỳnh, hoặc oxy	ADP (adenosin diphosphat)	Nước
568-48. Hợp chất bo, phospho, lưu huỳnh, hoặc oxy	AMP (adenosin monophosphat)	Nước

Các lớp	Tên hoạt chất	Dung môi
hoặc oxy		
568-48. Hợp chất bo, phospho, lưu huỳnh, hoặc oxy	Axit zoledronic	Axetonitril-1M NaOH
570-49. Hợp chất hữu cơ chứa halogen	diclofenac	Axetonitril
424-50. Lymphokin	Gamma globulin từ máu bò	Nước
424-51. Enzym hoặc coenzym	Trombin cục bộ (Tái tổ hợp)	Nước
424-51. Enzym hoặc coenzym	Superoxit dismutaza	Nước
424-52. Chất chiết, dịch cơ thể, hoặc nguyên liệu tế bào có cấu tạo không xác định thu được từ động vật có hoạt chất	Catalaza	Nước
424-52. Chất chiết, dịch cơ thể, hoặc nguyên liệu tế bào có cấu tạo không xác định thu được từ động vật có hoạt chất	IgG ở dê	Nước
424-53. Chế phẩm có chứa hoạt chất vô cơ, ví dụ như kim loại	Muối kẽm baxitracin	Axetonitril-1M HCl
424-53. Chế phẩm có	Đồng phtaloxyanin	Nước

Các lớp	Tên hoạt chất	Dung môi
chứa hoạt chất vô cơ, ví dụ như kim loại		
424-54. Chất chiết hoặc nguyên liệu chứa hoặc thu được từ nấm đa tế bào làm hoạt chất	Muối streptomycin sulfat	Axetonitril
435-55. Enzym (ví dụ như, ligaza, v.v.), proenzym;	Sulfataza	Nước
435-55. Enzym (ví dụ như, ligaza, v.v.), proenzym;	Phosphataza	Nước
435-55. Enzym (ví dụ như, ligaza, v.v.), proenzym;	lysozym	Nước
435-56. Virut hoặc thể thực khuẩn, chỉ khác là virut vật truyền hoặc vật truyền thể thực khuẩn; chế phẩm của chúng;	Bacteriophage CE6 thể thực khuẩn λ để chuyển T7 ARN polymeaza	Nước; 20 mM Dung dịch đệm Na phosphat
435-57. Vi sinh vật	Ampicillin natri	Nước
435-57. Vi sinh vật	Gentamixin sulfat từ Micromonospora purpurea	Nước
530-58. Peptit có từ 3 đến 100 gốc axit amin	Lys-Lys-Lys	Axetonitril

Các lớp	Tên hoạt chất	Dung môi
530-58. Peptit có từ 3 đến 100 gốc axit amin	Argirelin	Nước
530-59. Peptit chứa gốc axit amin không tự nhiên hoặc dẫn xuất	N-Axetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamin hydrat (Muramyl Dipeptit)	Etanol
530-60. Peptit chứa thành phần mạch chính không phải mạch thẳng hoặc khác loài	Xyclosporin A	Hexan
530-61. Các cấu trúc giống như peptit chứa (các) chức tận cùng	Boc-Gly-Lys-Arg-7-amido-4-methylcoumarin hydroclorua	Axetonitril
530-62. Các protein, tức là, hơn 100 gốc axit amin	Lactoferrin (tiền chất ở người giảm)	Nước
530-62. Các protein, tức là, hơn 100 gốc axit amin	BSA	Nước
530-62. Các protein, tức là, hơn 100 gốc axit amin	Lòng trắng trứng	Nước
530-62. Các protein, tức là, hơn 100 gốc axit amin	Phycoerythrin	Nước
426. Thực phẩm hoặc	Chất chiết đậu tương lên men	Nước; Glyxerin

Các lớp	Tên hoạt chất	Dung môi
nguyên liệu có thể ăn được: các quy trình, chế phẩm, và sản phẩm		
426. Thực phẩm hoặc nguyên liệu có thể ăn được: các quy trình, chế phẩm, và sản phẩm	Aloe Vera (Botanivera 1-200C)	Nước
426-63. Sản phẩm để kích thích mức độ ảnh hưởng của sản phẩm vi sinh vật ống bổ dưỡng với vitamin được thêm vào hoặc dẫn xuất của chúng để làm mạnh thêm	Axit Ascorbic (Vitamin C)	Nước
426-63. Sản phẩm để kích thích mức độ ảnh hưởng của sản phẩm vi sinh vật ống bổ dưỡng với vitamin được thêm vào hoặc dẫn xuất của chúng để làm mạnh thêm	Natri Ascorbyl Phosphat (Stay-C)	Nước
426-63. Sản phẩm để kích thích mức độ ảnh hưởng của sản phẩm vi sinh vật ống bổ dưỡng với vitamin được thêm	Kali Ascorbyl Tocopheryl Phosphat (Sepivital)	Nước

Các lớp	Tên hoạt chất	Dung môi
vào hoặc dẫn xuất của chúng để làm mạnh thêm		
426-63. Sản phẩm để kích thích mức độ ảnh hưởng của sản phẩm vi sinh vật ống bổ dưỡng với vitamin được thêm vào hoặc dẫn xuất của chúng để làm mạnh thêm	đinatri Ascorbyl Sulfat (VC-SS)	Nước; Axetonitril
426-63. Sản phẩm để kích thích mức độ ảnh hưởng của sản phẩm vi sinh vật ống bổ dưỡng với vitamin được thêm vào hoặc dẫn xuất của chúng để làm mạnh thêm	Ubiquinol	Hexan
426-64. Hợp chất hydrocacbon chính chứa các vòng cacbon; ba-, bốn-, năm-, sáu- hoặc nhiều cạnh.	Axit Ursolic	DMSO

Số TT	Hoạt chất	Dung môi độn	Độ pH tối ưu	Các lớp cấu trúc
1	Axit Ascorbic	Nước	> 8,12	Axit đường
2	Axit salixylic	Etanol/nước	4,03-7,90	Axit thơm
3	Axit hyaluronic Muối natri	Nước	7	Polysacarit
4	Axit hyaluronic Muối natri	Nước	7	Polysacarit
5	Argirelin	Nước	6,7-7,8	Peptit
		Nước	7,8	
		Nước	6,4	
6	Chất chiết đậm tương lên men	Glyxerin	7	Các protein
7	Sepivital (dl-a- tocopheryl 2 L Ascorbyl phosphat)	Nước	7	Dẫn xuất vitamin
8	Sepilift DPHP (dipalmitoyl hydroxyprolin)	Etanol		Dẫn xuất axit amin
9	Resveratrol	Etanol/nước	10	Polyphenol
10	Albumin huyết thanh bò	Nước	7	Các protein

11	Clotetraxyclin	Nước	pH 7-8,5	Chất kháng sinh Tetraxyclin,
12	Ciclopirox Olamin	Nước	7	Alkaloit
		Nước	pH 8,5	
		Nước	pH 8,5	
		Nước	pH 9,1	
		Nước	pH 8,9	
13	Adapalen	Etanol	11	Retinoit
		Etanol	7	
		DMSO	7	
14	Imiquimod	Etanol	11	Alkaloit
		Etanol	70,8	
15	Adriaxin	Nước		
16	Axit alpha lipoic	Nước		
17	Polyphenol chè xanh	Nước		Polyphenol
18	Matrixyl axetat (Palmitoyl pentapeptit, PAL- Lys-Thr-Thr-Lys- Ser)	Nước		Peptit

19	Axit oleic	Không có dung môi	Axit béo
20	Oleoyl oleat	Không có dung môi	Axit béo
21	Dextran	Nước	polysacarit
22	Axit ascorbic glucosit	Nước	Vitamin C dẫn xuất

III. Giải phóng hoạt chất

A. Giải phóng phụ thuộc độ pH

1. Lysozym

Trong lớp sừng, độ pH nằm trong khoảng từ 4,3 đến 5,0 với độ pH giảm theo độ sâu lớp sừng. Để nghiên cứu hoạt chất giải phóng hạt canxi phosphat ở các điều kiện tương tự với da, hai phức chất lysozym canxi phosphat được tiếp xúc với chất đệm ở độ pH 4,8 (0,5 M natri axetat) và 7,0 (10 mM Bis Tris) trong 8 giờ. Chất đệm chảy qua các mẫu ở tốc độ là 1mL/giờ và được thu gom hàng giờ và được phân tích veef giải phóng lysozym bằng cách theo dõi đỉnh ở 280 nm bằng quang phổ kế UV. Khối lượng tương đương của các hạt lysozym canxi phosphat được tạo xoáy ở chất đệm có độ pH=4,8 để ước tính tổng lysozym có sẵn trong mẫu. Ở độ pH =4,8, lysozym được quan sát để giải phóng nhanh khỏi các hạt canxi phosphat với hầu hết lysozym giải phóng trong giờ đầu tiên. Trái lại, ở độ pH 7, không quan sát thấy lysozym giải phóng ra khỏi các hạt canxi phosphat trong hơn 8 giờ.

B. Giải phóng thông qua sự phân rã hydroxysom

1. Các hạt canxi phosphat phân hủy ở độ pH 4,8

50 mg hạt canxi phosphat được ủ trong 2mL ở hai độ pH: 4,8 (0,5 mM natri axetat) và 7,1 (0,1mM Bis Tris) và các dung dịch đặt trên rotato trong 96 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các mẫu được ly tâm và viên tròn được làm khô và được cân lên. Phần trăm sự thất thoát khối lượng của các hạt canxi phosphat ở độ pH 4,8 và 7,1 lần lượt là 12% và 3%. Độ đậm của hệ đóng này đã hạn chế sự hòa tan hoàn toàn của các hạt canxi phosphat. Việc hòa tan sau đó được nghiên cứu trong hệ thống qua dòng

chảy với cùng chất đệm nhờ đó dung dịch được chảy từ từ (5mL/giờ) qua mẫu (50 mg) với khuấy nhẹ mẫu sau đó là thu gom và làm khô viên tròn hạt canxi phosphat. Sau 72 giờ, phần trăm sự thất thoát khối lượng viên tròn hạt canxi phosphat ở độ pH 4,8 và 7,1 lần lượt là 31% và 3%. Các kết quả này chứng tỏ rằng các hạt canxi phosphat hòa tan ở độ pH thấp và sự hòa tan này là chức năng của độ pH và độ đậm của dung dịch.

C. Hoạt chất được liên kết ngược với các hạt canxi phosphat và việc giải phóng không làm biến đổi hoạt tính của hoạt chất

1. BSA phức chất canxi phosphat

BSA-phức chất canxi phosphat được điều chế như trên. Các phức chất tạo ra được rửa với nước và sau đó được xử lý bằng natri phosphat 0,2 M để giải phóng bất kỳ BSA được liên kết nào.

Các nguyên liệu:

Các hạt canxi phosphat

BSA, bột được đông khô, Fisher Scientific, catalô số BP-671-10

Các phương pháp:

i. 0,1170 g BSA được hòa tan trong 11,7 ml nước dưới dạng dung dịch chứa 10 mg/ml.

ii. 0,5 g hạt canxi phosphat được trộn với 5 ml dung dịch BSA ở 10 mg/ml. Hỗn dịch được trộn trong 30 phút và độ pH cuối cùng được xác định là trung tính.

iii. Hỗn dịch được ly tâm ở tốc độ 2000 m/s^2 trong 10 phút. Dịch nổi được chuyển tới ống mới và được ly tâm một lần nữa ở tốc độ 2000 m/s^2 trong 10 phút.

iv. dịch nổi cuối cùng được phân tích bằng hệ thống Shimadzu 10A HPLC để định lượng BSA và tính toán liên kết.

v. Viên tròn từ 5 ml hỗn dịch liên kết được trộn với 0,8 ml nước, và được ly tâm ở tốc độ 2000 m/s^2 trong 10 phút. Viên tròn được rửa được trộn lại với 0,8 ml nước và được ly tâm ở tốc độ 2000 m/s^2 trong 10 phút.

vi. Viên tròn được rửa cuối cùng được trộn với 2 ml 500 mM dung dịch đệm natri phosphat (pH 6,8) và 2,235 ml nước để giải phóng BSA trong hỗn dịch với 200mM

natri phosphat. Hỗn dịch giải phóng được ly tâm ở tốc độ 2000 m/s² trong 10 phút. Dịch nổi được phân tích bằng hệ thống Shimadzu 10A HPLC để định lượng BSA.

v. Định lượng BSA đạt được bằng cách sử dụng cột Phenomenex Biosep™-SEC-S3000 (7,8 × 300 mm, 5 µm) trong hệ thống Shimadzu 10AS. Pha động là 100% dung dịch đệm phosphat 50 mM (Na⁺, độ pH 6,8), và được rửa giải ở tốc độ là 1,4 ml/phút. Dung môi rửa giải được theo dõi ở 280 nm. BSA được quan sát là đỉnh chính với thời gian lưu ở khoảng 6,8 phút. Việc định lượng BSA đạt được bằng định cỡ chuẩn bên ngoài.

vi. Đối chứng được thực hiện theo quy trình tương tự mà không có các hạt canxi phosphat.

Kết quả:

BSA được giải phóng được phân tích với HPLC và được xác định là giống hệt với đối chứng không được bao (thời gian lưu là 6,85 phút), chứng tỏ rằng liên kết và giải phóng với các hạt canxi phosphat không đem lại tính toàn vẹn BSA.

2. Phức chất natri tocopheryl phosphat canxi phosphat

Nguyên liệu:

Các hạt canxi phosphat

Natri Tocopheryl Phosphat (TPNa), Showa Denko KK

Etanol, Fisher Scientific, Sản phẩm số AC615090020

Các phương pháp:

- i. 20 mg TPNa được hòa tan trong 40 ml nước bằng cách trộn nhẹ (0,5 mg/ml).
- ii. 3 g hạt canxi phosphat được trộn với 30 ml dung dịch TPNa ở 0,5 mg/ml, và được trộn trong 30 phút.
- iii. Hỗn dịch liên kết được ly tâm ở tốc độ 2000 m/s² trong 10 phút. Dịch nổi được chuyển tới ống mới, và ly tâm lần nữa ở tốc độ 2000 m/s² trong 10 phút để làm sạch. Dịch nổi cuối cùng được phân tích bằng phổ quang kế UV ở 286 nm để định lượng TPNa tự do và tính toán liên kết. Khoảng 100% TPNa trong hỗn dịch liên kết được gắn vào các hạt canxi phosphat.

iv. Viên tròn của phức chất TPNa canxi phosphat được tái tạo huyền phù trong 60% etanol để giải phóng TPNa được liên kết.

v. Hỗn dịch giải phóng trong 60% etanol được ly tâm ở tốc độ 2000 m/s² trong 10 phút. Dịch nổi được phân tích với phổ quang kế UV ở 286 nm để định lượng TPNa tự do được giải phóng.

Kết quả:

TPNa được giải phóng được phân tích bằng quang phổ UV và được xác định là giống với đối chứng không được liên kết, chứng tỏ rằng liên kết và giải phóng thành các hạt canxi phosphat không mang lại tính toàn vẹn TPNa.

IV. Ví dụ về Chế phẩm

1. Chế phẩm thuốc mỡ hạt canxi phosphat -Riboflavin monophosphat

	Tên thương mại	Tên INCI	% khối lượng
1	Sáp ong	Sáp ong	5,00
2	SonneNatural™	Dầu glyxerit	74,66
3	Protachem IPP	Isopropyl Palmitat	15,00
4	Capmul MCM	Glyxeryl Caprylat/Caprat	3,33
5	Nước được tinh chế	Nước	1,00
6	các hạt canxi phosphat	Hydroxyapatit	1,00
7	Riboflavin monophosphat	Riboflavin monophosphat	0,0077

Phương pháp:

Bước 1. Trong cốc bêê bổ sung Sáp ong và Protachem IPP. Bắt đầu gia nhiệt đến 70°C – 75°C cho đến khi đồng nhất. Làm nguội xuống 50°C. Bổ sung SonneNatural™ và Capmul MCM. Trộn cho đến khi đồng nhất.

Bước 2. Trong bốc bê sê riêng bổ sung 1% nước và Riboflavin monophosphat. Trộn ở R.T cho đến khi được hòa tan. Bổ sung hạt canxi phosphat (điều chỉnh độ pH bằng axit lactic tới độ pH 7). Quay trong 10 phút ở tốc độ 500 vòng/phút.

Bước 3. Chuyển Bước 1 vào Bước 2 trong điều kiện nhiệt độ trong phòng. Trộn cho đến khi đồng nhất

B. Độ ổn định của hoạt chất trong chế phẩm

1. Vitamin C

a. Các phương pháp:

11,9 mg axit ascorbic được hòa tan trong 30 ml nước. 2 g hạt canxi phosphat 2 μm được tạo huyền phù trong 19,5 ml nước và độ pH được điều chỉnh tới độ pH 7,14 bằng HCl. 0,5 ml dung dịch axit ascorbic (0,40 mg/ml) được trộn trong huyền phù chứa các hạt canxi phosphat, mà đã làm giảm độ pH đến 7,05. Hỗn dịch (pH 7,05) của các hạt canxi phosphat bao gồm 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ axit ascorbic được ủ ở 50°C trong thời gian từ 0,5 đến 5 giờ. Sự biến tính bằng nhiệt của axit ascorbic được kết thúc bằng cách làm nguội hỗn dịch trong bể đá trong 15 phút. Để giải phóng axit ascorbic được liên kết khỏi các hạt canxi phosphat để xác định hiệu quả ổn định, độ pH của mỗi hỗn dịch được điều chỉnh tới độ pH 5 bằng HCl và được ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong 10 phút. Dịch nổi thu được được đo ở 265 nm. Để dùng làm đối chứng, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dung dịch axit ascorbic cũng được ủ và được xác định bằng các phương pháp tương tự mà không có các hạt canxi phosphat. Hoạt tính của axit ascorbic được tính toán theo Công thức sau:

$$\text{Hoạt tính của axit ascorbic (\%)} = (A_{265\text{nm}} \text{ của mỗi dịch nổi sau khi ủ} / A_{265\text{nm}} \text{ của Axit Ascorbic trước khi ủ}) \times 100$$

Các phương pháp tương tự được lặp lại với 10 μm hạt canxi phosphat.

b. Kết quả

Các kết quả được tóm tắt trong bảng dưới đây. Hoạt tính của axit ascorbic giảm xuống 36% bằng cách ủ ở 50°C trong 0,5 giờ; hoạt tính này được tăng lên đến 85% khi axit ascorbic được gắn vào 2 μm hạt canxi phosphat trong cùng thời gian. Axit ascorbic không có các hạt canxi phosphat được làm biến tính hoàn toàn không có hoạt

tính sau khi ủ ở 50°C trong 3 giờ. Tuy nhiên, axit ascorbic được bao vào 2 μm hạt canxi phosphat có 48% hoạt tính ở 50°C trong cùng khoảng thời gian 3 giờ.

Thời gian (giờ)	đối chứng (%)	2 μm (%)
0	100	100
0,5	36	85
2	18	59
3	0	48
5	0	35

C. Để đạt được độ ổn định của hoạt chất trong phức chất canxi phosphat trong chế phẩm cuối cùng, có thể cần thêm hoạt chất tự do khác vào hệ dung môi phụ thuộc vào khả năng hòa tan của hệ dung môi được sử dụng.

V. Nghiên cứu chuyên

1. Chuyển vào lớp sừng trong da người

Huyền phù chứa các hạt canxi phosphat trong nước ở nồng độ được áp dụng cho cẳng tay của người sống bằng cách chà xát trong 10 giây (Fig.5). Dải băng có các lớp đầu tiên, lớp thứ hai và lớp thứ ba của lớp sừng sau đó được thực hiện. Các hạt canxi phosphat được ngấm vào lớp thứ ba của lớp sừng.

2. Chuyển vào lớp bên dưới của lớp sừng trong da chuột nhắt

Các hạt canxi phosphat ngấm vào lớp sừng và ngấm thêm vào lớp bên dưới dưới dạng hạt phân rã thành các phần thay thế nhỏ hơn. Các hạt canxi phosphat không còn nguyên vẹn sau 7 giờ và không còn dạng hình cầu, thể hiện sự mất tính toàn vẹn của các hạt.

a. Các nguyên liệu:

2 μm hạt canxi phosphat được sử dụng.

b. Chế phẩm:

Các hạt canxi phosphat được tạo huyền phù trong 70% etylen glycol và 30% etanol để tạo ra 10% hỗn dịch. Hỗn dịch tạo ra được áp dụng tại chỗ trên bề mặt da của chuột không lông (diện tích 1 x 1 cm). Trong quá trình sử dụng, chuột nhắt được gây mê. Dùng lần đầu tiên (0,2 ml) được sử dụng và được để trên, dùng lần thứ hai được sử dụng 4 giờ sau ở cùng nơi và trong cùng khối lượng. Bảy giờ từ lần sử dụng đầu tiên da được lấy ra, và được xử lý bằng Ca^{++} . Phương pháp định vị tiếp theo là kỹ thuật EM.

c. Kết quả:

Trước khi xử lý bằng các hạt canxi phosphat, xét nghiệm biểu bì chỉ liên quan đến trong các vùng của Lớp hạt -stratum granulosum, không phát hiện thấy Ca^{++} trong lớp sừng (Fig.6). Sau dùng tại chỗ các hạt canxi phosphat như nêu trên, các hạt canxi phosphat có thể được quan sát thấy trong lớp sừng (Fig.7A), với các hạt nhỏ nhất chuyển vào các lớp sâu hơn (Fig.7B).

3. Phát hiện hoạt chất trong lớp sừng

a. Mục đích nghiên cứu

Mục đích của nghiên cứu này là để phát hiện hoạt chất (clotetraxyclin (CTC)) trong lớp sừng sau khi dùng tại chỗ hoạt chất (CTC) được gắn vào các hạt canxi phosphat dạng lỗ nano hình cầu, cứng, đồng nhất 2 μm , như đã mô tả trong Ví dụ I, trên đây. Clotetraxyclin (CTC từ Sigma, phần #C-4881) được chọn vì nó cho phép nhìn thấy CTC bằng sự phát huỳnh quang và như vậy có thể phát hiện được bằng kính hiển vi cùng tiêu điểm trong lớp sừng.

b. Chế phẩm

Dung dịch CTC được điều chế bằng cách hòa tan 80 mg CTC trong 10 ml nước. CTC chưa được hòa tan được lấy ra bằng cách ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong 10 phút. 200 mg hạt được trộn với 2 ml dung dịch CTC và được tạo xoáy trong 1 phút. CTC tự do được lấy ra bằng 3 chu trình rửa với nước sau đó là ly tâm trong 10 phút ở tốc độ 3000 vòng/phút. CTC tạo ra liên kết các hạt được tạo huyền phù trong nước ở tỷ lệ pha loãng là 1:10.

c. Dùng tại chỗ

Hỗn dịch được tạo ra ở 3.b trên đây (khoảng 0,2 ml) được áp dụng tại chỗ trên da của chuột không lông (diện tích 1 x 1 cm). Trong quá trình sử dụng, chuột nhắt được gây mê. Sau 7 giờ xét nghiệm da của chúng bằng cách sử dụng kính hiển vi cùng tiêu điểm (ở chiều dài sóng 510 nm phát ra được kích thích ở bước sóng 380 nm).

d. Kết quả

Hình ảnh kính hiển vi cùng tiêu điểm tạo ra được thể hiện ở trên Fig.8 (phóng đại 300 lần trên Fig.8). Hình ảnh minh họa được thể hiện trên Fig.8 thể hiện rằng sự phát huỳnh quang CTC (màu tím) ngấm vào da và chủ yếu được định vị trong lớp sừng.

4. Phân tích dải băng của việc dùng tại chỗ STAY-C50-canxi phosphat và phức chất lysozym- canxi phosphat chứng tỏ việc vận chuyển vào lớp sừng

Mục đích của nghiên cứu này là phát hiện sự phân bố của các hoạt chất trong lớp sừng sau khi dùng tại chỗ các hạt canxi phosphat hoạt tính

Phương pháp: Sự phân bố của STAY C50 trong lớp sừng được đánh giá bằng một loạt dải băng của da mà chế phẩm STAY C50-hạt canxi phosphat được áp dụng vào đó. Vị trí áp dụng trên cẳng tay của đối tượng là người được đánh dấu và 200 μ l chế phẩm được rải bằng xẻng. Điểm này được để cho khô trong 10 phút và sau đó cân trước dải băng cách sử dụng các dải băng là (3 in²) được áp dụng vào vị trí áp dụng. STAY C50 được chiết từ các dải băng bằng cách siêu âm các mẫu trong nước trong 30 phút và phân tích các mẫu bằng HPLC. Các dải băng thể hiện việc vận chuyển của STAY-C50 vào lớp thứ mười của lớp sừng (FIG. 9).

Phương pháp: Sự phân bố của lysozym trong lớp sừng được đánh giá bằng một loạt dải băng của da mà chế phẩm hạt lysozym- canxi phosphat được áp dụng vào đó. Vị trí áp dụng trên cẳng tay của đối tượng là người được đánh dấu và 200 μ l chế phẩm được rải bằng xẻng. Vị trí được phép để cho khô trong 10 phút và sau đó mười dải băng được cân trước bằng cách sử dụng các dải (3 in²) được áp dụng vào vị trí áp dụng. Lysozym được chiết từ các dải băng bằng cách siêu âm các mẫu trong nước trong 30 phút và phân tích các mẫu bằng HPLC. Lysozym được phát hiện là chiều sâu của 6 dải băng (Fig.10).

5. Giải phóng chậm được không chế của hoạt chất bằng Franz Cell

Mục đích: Mục đích của nghiên cứu này là để phát hiện riboflavin từ riboflavin được gắn vào các hạt canxi phosphat.

Các phương pháp:

Đĩa tròn 6 cm² của da lợn có độ dày đầy đủ được cắt ra từ mảnh ở bụng lớn hơn. Chất béo được lấy ra từ điểm hạ bì bằng kéo và da được cất giữ ở nhiệt độ -20°C cho đến khi sử dụng. Da được đóng vào giữa hai khoang của buồng khuếch tán bằng kính (Laboratory Glass Apparatus, Model #LG-1084-LPCT). Điều này cho phép diện tích da bị tiếp xúc là 5 cm² trên thể tích khoang thụ thể là 4,5 ml. Buồng khuếch tán được giữ ở nhiệt độ 37°C.

Các điều kiện thẩm thấu

Những khoảng thời gian dừng tại chỗ là 8 và 16 giờ. Các khoang được che bằng parafilm và được bảo vệ khỏi đèn bằng giấy bọc nhôm. Dịch lỏng thụ thể của muối đệm phosphat (PBS) được kéo ở tốc độ 60 vòng/phút.

Chế phẩm được áp dụng

Riboflavin monophosphat-các hạt canxi phosphat được điều chế để chuyển 0,35 – 1,15 mg riboflavin (20 – 38% hỗn dịch).

Riboflavin monophosphat trong PBS được điều chế ở 1,5 mg/mL để chuyển 0,3 – 0,45 mg riboflavin.

Chế phẩm được áp dụng bằng pipet với thể tích là 50 – 100 µl. Áp dụng phức chất riboflavin- canxi phosphat được phép để khô trong không khí và sau đó thể tích ngang bằng của chất đệm natri axetat 0,5 M được nhỏ bằng pipet lên trên vị trí áp dụng.

Các đối chứng gồm những ứng dụng tương đương của riboflavin mà không có các hạt canxi phosphat.

Thu gom mẫu

Bề mặt da, trong khi vẫn giữ trong buồng khuếch tán, được rửa hai lần mỗi lần bằng 1mL PBS. Da được lấy ra từ buồng khuếch tán và được làm khô và được phân tích.

Mẫu phân tích

Rửa và dịch lỏng thụ thể: thể tích ước tính của các dịch lỏng được xác định. Các mẫu được kéo ở tốc độ 10000 vòng/phút trong 30 giây và các hạt canxi phosphat được tách ra, được làm khô và được cân. Dịch nổi sau đó được lấy ra và được phân tích bằng quang phổ kế UV. Nếu sự hấp thụ UV được bão hòa (trên >2,0), các mẫu được pha loãng bằng nước. Giá trị hấp thụ UV ở 370 nm được ghi lại.

Da: Da được cắt nhỏ và được trộn với 5ml dung dịch axit tricloaxetic 10%. Mẫu được tác động âm thanh bằng thiết bị tiêu âm ở 50 °C trong 1 giờ. Mẫu được ly tâm ở tốc độ 10000 vòng/phút trong 10 phút, dịch nổi được lấy ra và phân tích bằng quang phổ kế UV. Nếu sự hấp thụ UV được bão hòa (trên >2,0), các mẫu được pha loãng bằng nước. Giá trị hấp thụ UV tối đa ở 370 nm được ghi lại.

Kết quả

Như được phát hiện bởi vẻ bề ngoài của chất chuyển hoá riboflavin trong dịch lỏng thụ thể sau 8 và 16 giờ, riboflavin đã ngấm qua da từ cả dung dịch nước và từ phức chất hạt canxi phosphat. Phức chất hạt canxi phosphat do việc giải phóng chậm hoạt chất gây ra. Các kết quả được thể hiện ở bảng đồ thị trên Fig.11.

Mặc dù sáng chế trên đã được mô tả chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ cho mục đích làm rõ, sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực trong đó một số thay đổi và biến đổi có thể được thực hiện mà không vượt quá phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Do đó, những mô tả nêu trên chỉ mang tính minh họa nguyên lý của sáng chế. Cần hiểu rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ có thể sáng tạo ra những sự kết hợp khác mà, mặc dù không được mô tả hoặc được thể hiện ở đây, bao gồm các nguyên lý của sáng chế và được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, tất cả các ví dụ và ngôn ngữ điều kiện được nêu ở đây về cơ bản được dùng để giúp người đọc hiểu nguyên lý của sáng chế và các khái niệm được đưa ra bởi các tác giả sáng chế để mô tả thêm cho tình trạng kỹ thuật, và cần được hiểu là không làm giới hạn ở các ví dụ và các điều kiện cụ thể đã nêu. Ngoài ra, tất cả các tuyên bố trong bản mô tả đưa ra các nguyên lý, các khía cạnh, và phương án của sáng chế cũng như ví dụ cụ thể của chúng, được dự định để bao gồm cả phương án tương đương về cấu trúc và chức năng của chúng. Ngoài ra, dự định rằng các phương án tương đương này bao gồm cả các

phương án tương đương hiện đã biết và các phương án tương đương được phát triển trong tương lai, tức là, bất kỳ yếu tố được phát triển mà thực hiện cùng chức năng, bất kể cấu trúc. Phạm vi của sáng chế này, do vậy, không được dự định giới hạn ở các phương án minh họa được thể hiện và mô tả ở đây. Hơn nữa, phạm vi của sáng chế này được thể hiện ở các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa các hạt canxi phosphat hình cầu lỗ nano, đồng nhất, cứng, trong đó 50% hạt hoặc nhiều hơn có đường kính hạt trung bình bằng 2 micron hoặc nhỏ hơn được đo bằng kính hiển vi điện tử quét, và trong đó các hạt này được tạo phức với các hoạt chất.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó các hạt có độ xốp nằm trong khoảng từ 30 đến 85% được xác định bằng phương pháp thử nghiệm ASTM D4284-88 tiêu chuẩn.
3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó các hạt có diện tích bề mặt trong nằm trong khoảng từ $10\text{m}^2/\text{g}$ đến $150\text{m}^2/\text{g}$ như được xác định bằng phương pháp thử nghiệm ASTM D3663-03 tiêu chuẩn.
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó các hạt được tạo ra bằng cách:
 điều chế chế phẩm lỏng của các tinh thể canxi phosphat;
 sấy phun chế phẩm lỏng để tạo ra các hạt tiền chất; và
 đưa các hạt tiền chất đến nhiệt độ cao ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 300 đến 800°C trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 10 giờ để tạo ra các hạt canxi phosphat hình cầu lỗ nano, đồng nhất, cứng.
5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này là chế phẩm khu trú.
6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó lượng hoạt chất được tạo phức với các hạt nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 300 mg hoạt chất cho một gam hạt.

FIG. 1A

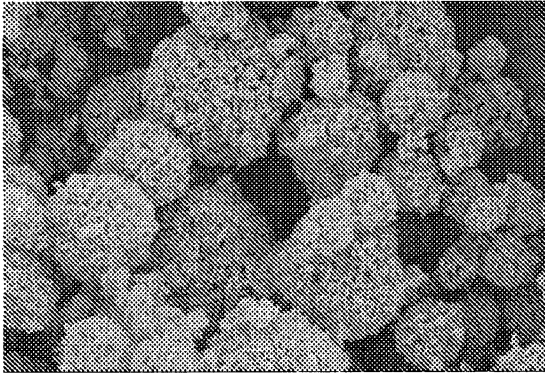


FIG. 1B

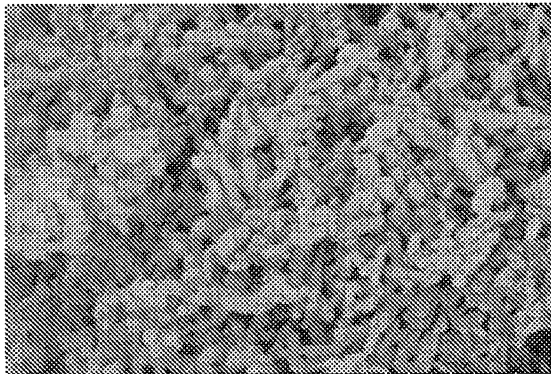


FIG. 2A

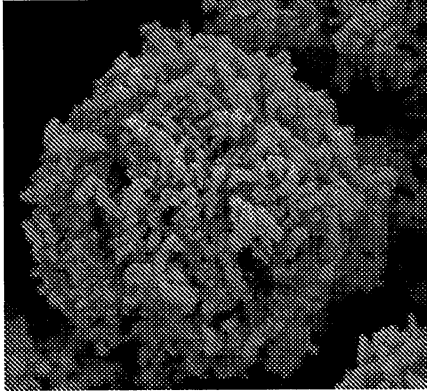


FIG. 2B

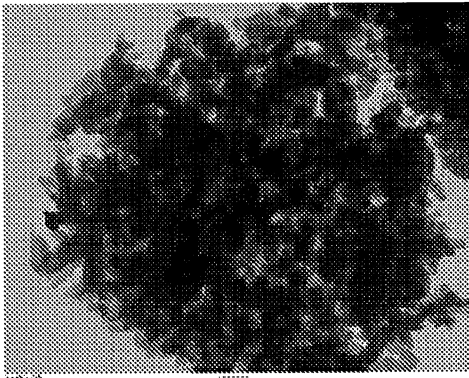


FIG. 3

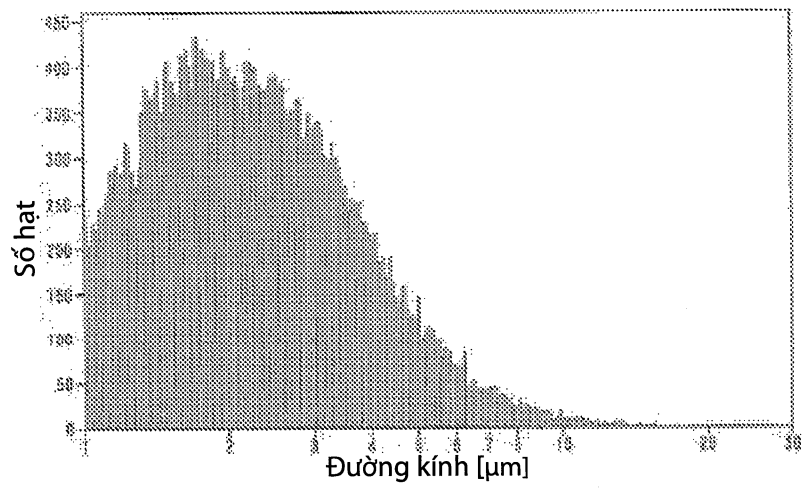


FIG. 4A

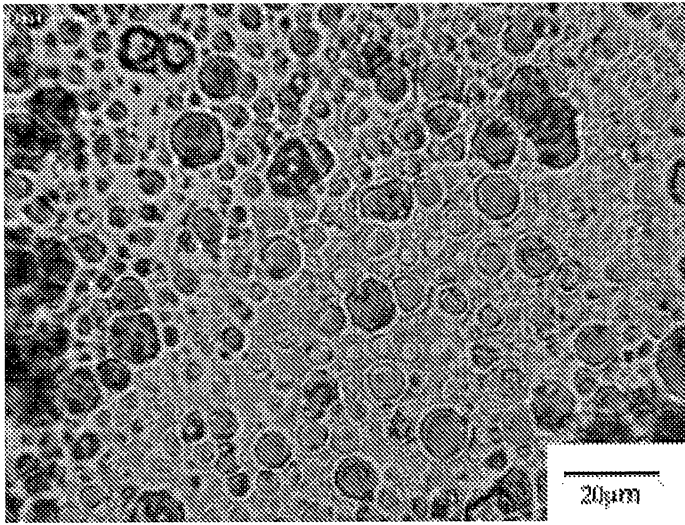


FIG. 4B

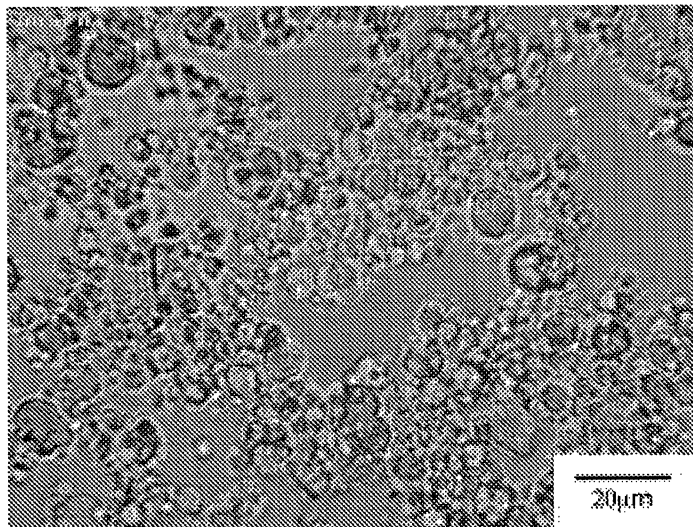


FIG. 5A

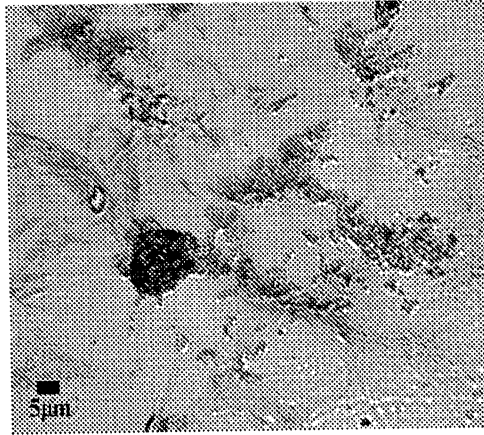


FIG. 5B

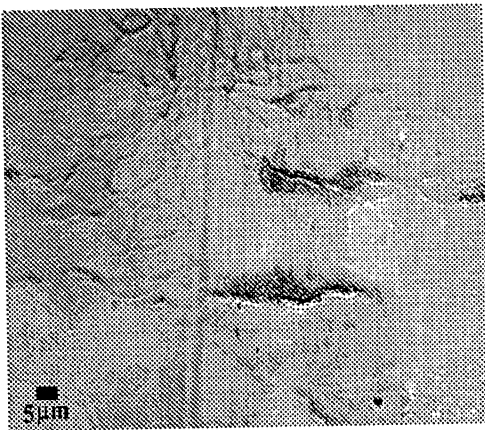
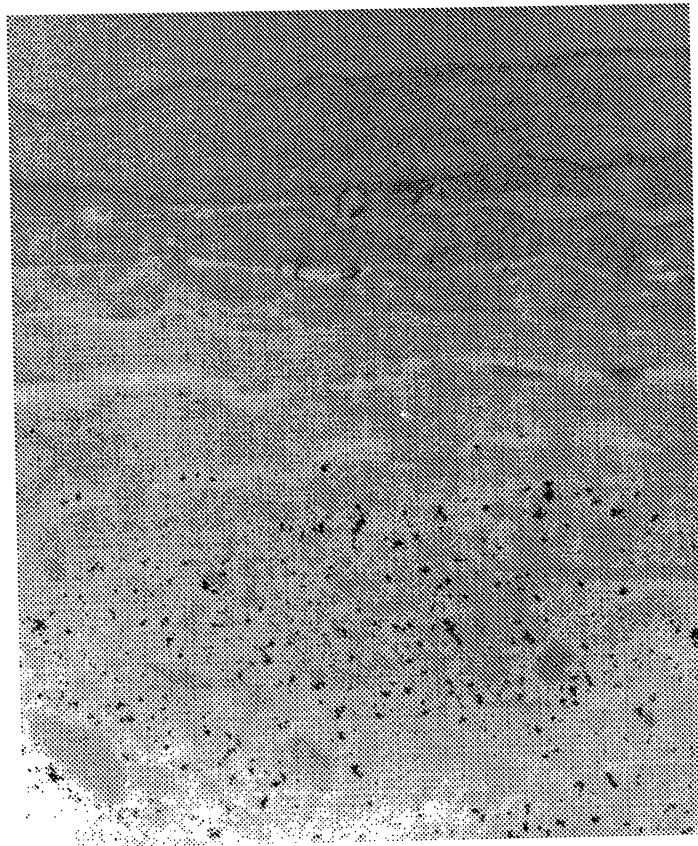


FIG. 6



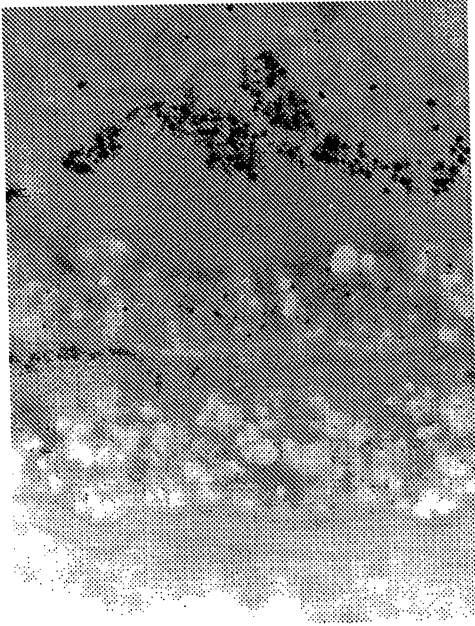


FIG. 7A

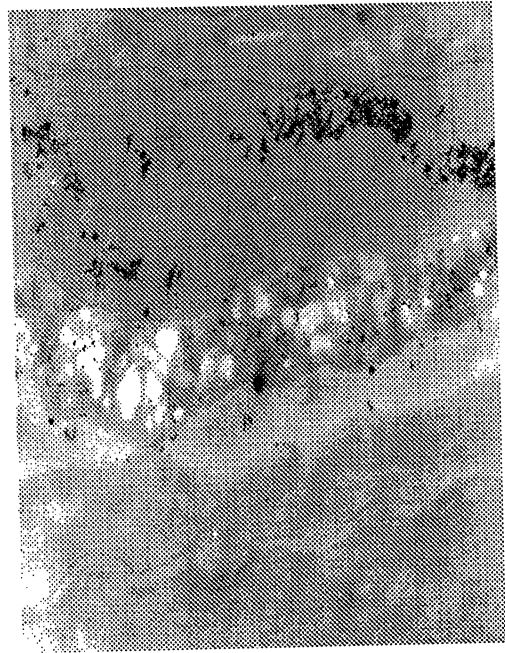


FIG. 7B

FIG. 8

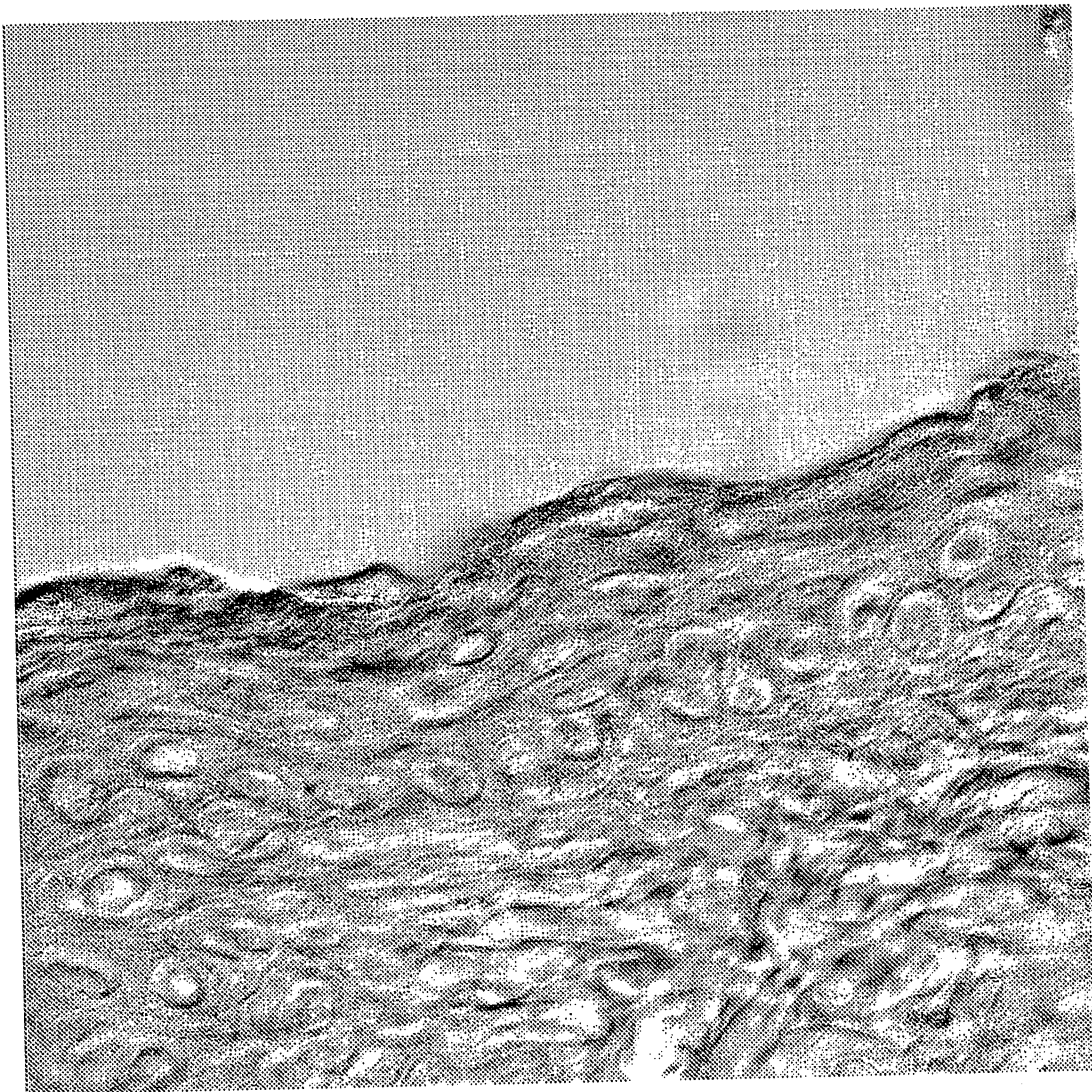


FIG. 9

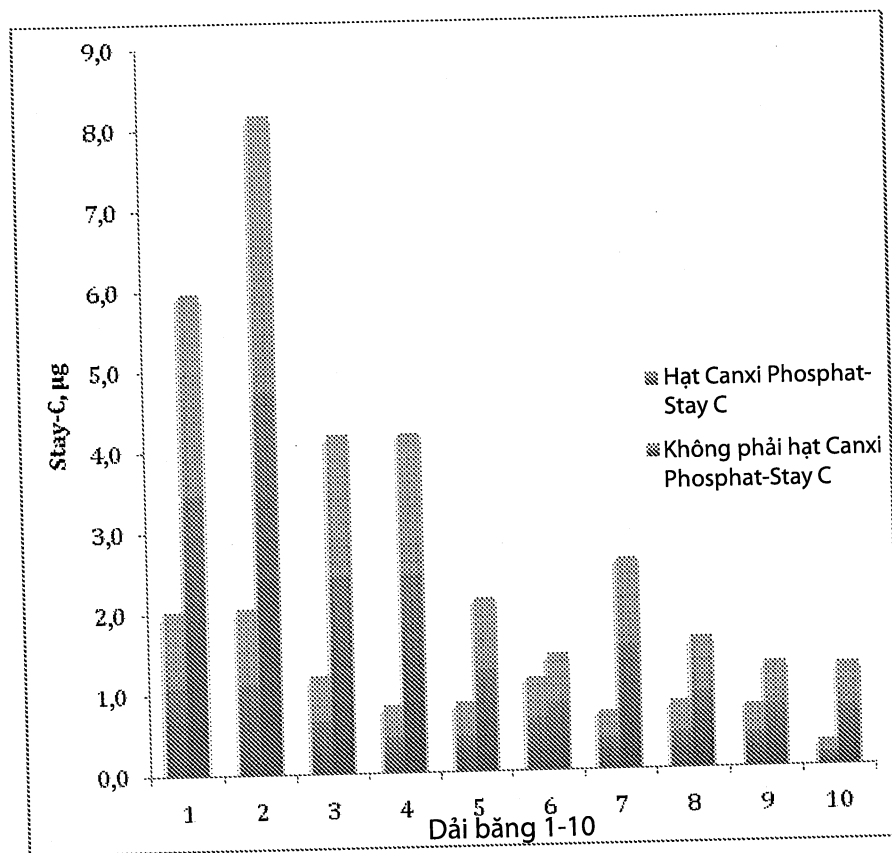


FIG. 10

Lớp băng	Lysozym được phân bố qua da (μg)		Lysozym được phân bố qua da (%)	
	Có Hydroxysomes™	Không có Hydroxysomes™	Có Hydroxysomes™	Không có Hydroxysomes™
1	7,210 μg	48,35 μg	0,60%	4,03%
2	0,979 μg	0,56 μg	0,08%	0,047%
3	0,284 μg	0,03 μg	0,02%	0,002%
4	0,100 μg	0,00 μg	0,01%	0,00
5	0,029 μg	0,00 μg	0,002%	0,00
6	0,024 μg	0,00 μg	0,002%	0,00

FIG. 11

