



(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)



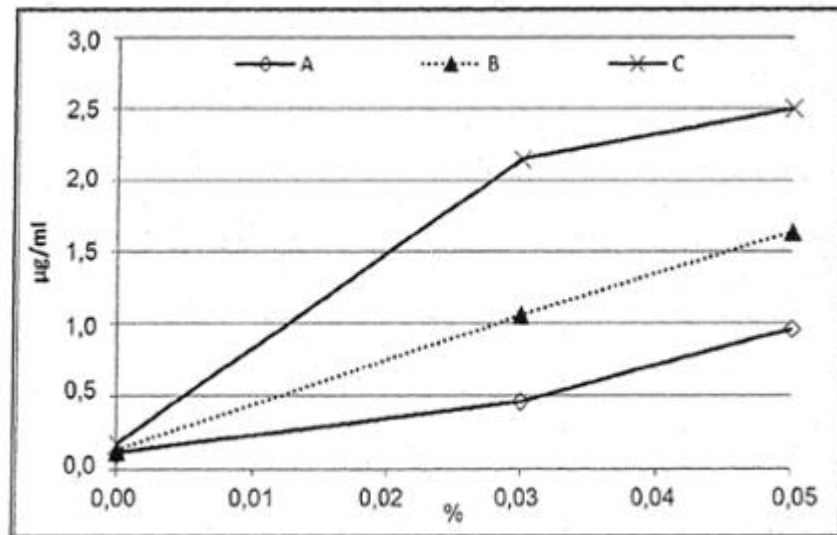
1-0030929

(51)⁸ A61K 9/08; A61K 31/58; A61K 47/26 (13) B

-
- (21) 1-2018-00208 (22) 15/07/2016
(86) PCT/EP2016/066999 15/07/2016 (87) WO 2017/009480 A1 19/01/2017
(30) 14/801,578 16/07/2015 US
(45) 25/01/2022 406 (43) 25/07/2018 364A
(73) MARINOMED BIOTECH AG (AT)
Veterinärplatz 1, 1210 Wien, Austria
(72) GRASSAUER, Andreas (AT); PRIESCHL-GRASSAUER, Eva (AT);
BODENTEICH, Angelika (AT); MOROKUTTI-KURZ, Martina (AT);
NAKOWITSCH, Sabine (AT); KAINITZ, Cornelia (AT).
(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)
-

(54) DƯỢC PHẨM HOẶC MỸ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT HỮU CƠ KHÔNG TAN TRONG NƯỚC HOẶC ÍT TAN TRONG NƯỚC VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm hoặc mỹ phẩm chứa hợp chất hữu cơ kỵ nước không tan trong nước hoặc ít tan trong nước trong hệ dung môi chứa nước, phương pháp này bao gồm các bước: bổ sung dexpanthenol và thành phần saponin được chọn từ nhóm bao gồm esxin và glyxyrizin vào dung môi chứa nước với lượng đủ để hoạt hóa sự tạo ra các mixen, trong đó trong bước thứ nhất, hợp chất hữu cơ kỵ nước được hòa tan từ trước trong dung môi hữu cơ, sau đó trong bước thứ hai, dung môi hữu cơ chứa hợp chất đã được hòa tan từ trước được trộn với dung môi chứa nước; sau đó ít nhất một phần hợp chất hữu cơ kỵ nước không hòa tan hoặc ít tan được làm tan và hòa tan trong dung môi chứa nước, thu được chế phẩm chứa nước có nồng độ của hợp chất hữu cơ nêu trên được hòa tan trong đó tăng lên. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm hoặc mỹ phẩm chứa hợp chất hữu cơ không tan trong nước hoặc ít tan trong nước được hòa tan trong dung môi chứa nước với nồng độ được tăng lên đáng kể.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan chủ yếu đến lĩnh vực hóa hữu cơ và đề cập đến phương pháp làm gia tăng đáng kể độ tan của các hợp chất hữu cơ không tan trong nước hoặc ít tan trong nước, cụ thể là dược chất hoặc chất hữu ích trong điều trị hoặc mỹ phẩm, trong các dung môi chứa nước. Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm hoặc mỹ phẩm trong nước chứa nồng độ của các hợp chất hữu cơ không tan trong nước hoặc ít tan trong nước có giá trị trong điều trị hoặc mỹ phẩm được tăng lên.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phần lớn các trường hợp trong đó chất có hoạt tính dược lý hoặc dược chất cần có tính sinh khả dụng toàn thân, các chất này cần phải hòa tan dễ dàng trong dịch cơ thể của động vật có vú. Do các dịch này trên cơ sở nước, độ tan trong nước kém của các hợp chất hữu cơ có hoạt tính dược lý luôn luôn và vẫn là vấn đề thách thức đối với nhà phát triển thuốc.

Các hợp chất steroid tạo thành nhóm tiềm năng và quan trọng của các hợp chất quan trọng trong điều trị và có hoạt tính dược lý, chúng có độ tan trong nước kém đến mức được xếp cùng nhóm với lipid. Các hợp chất steroid thường được tái bào chế thành các chế phẩm thuốc mới, chủ yếu được dự định để điều trị sự mất cân bằng hormon hoặc các tình trạng viêm mà có thể gây ra các triệu chứng ở đường hô hấp, da hoặc mắt với mức độ nặng nhất định. Do đó, các nhà phát triển thuốc đã tìm ra các phương pháp thích hợp để cải thiện sự phân phối các hợp chất steroid có độ tan thấp vào da, mô niêm mạc, hoặc hệ tuần hoàn toàn thân. Kết quả là một số dung dịch thích hợp đã được đề xuất và sử dụng.

Propylen glycol đã được sử dụng làm chất hòa tan cho các hợp chất steroid khác nhau được quan tâm trong y tế, đặc biệt là đối với các hợp chất steroid kháng viêm. Bằng độc quyền sáng chế Canada số 1119957 mô tả dung dịch chứa hydrocortison trong propylen glycol hệ nước ở độ pH axit yếu, trong đó propylen

glycol có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 15% đến 50% trọng lượng và steroid có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,025% đến 0,4% trọng lượng của chế phẩm.

Polyetylen glycol (PEG) cũng đã được sử dụng cùng với propylen glycol để tạo ra các dung môi cho steroid. Bằng độc quyền sáng chế châu Âu số 246652 mô tả flunisolit và beclometason trong các chế phẩm khí dung dùng cho mũi với nồng độ tối đa 0,05% trọng lượng/thể tích của chế phẩm. Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 4868170 bộc lộ sản phẩm dưỡng da chứa tipredan (steroid có độ tan trong nước nhỏ hơn 0,2 mg/l) với nồng độ tối đa 0,15% trọng lượng, trong hệ chất mang chứa PEG (trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 350 đến 500 Dalton) với lượng nằm trong khoảng từ 62 đến 70% trọng lượng cùng với propylen glycol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 20% trọng lượng và nước với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 25% trọng lượng. Công bố đơn quốc tế số WO 2006/029013 bộc lộ sản phẩm kết hợp chứa propylen glycol (thường là với lượng nằm trong khoảng từ 2,5 đến 15% trọng lượng) và propylen cacbonat (thường là với lượng nằm trong khoảng từ 2,5 đến 7,5% trọng lượng) để làm tăng nồng độ steroid trong các chế phẩm dùng khu trú chứa androstan, cụ thể là fluticason propionat có mặt với nồng độ tối đa 0,1% trọng lượng.

Dimetyl isosorbit đã được phát hiện là làm tăng độ tan của prednison, dexametason, và prednisolon khi được bổ sung vào hệ dung môi chứa propylen glycol, polyetylen glycol, và nước, với độ tan tối đa của mỗi dược chất bằng hoặc gần bằng tỷ lệ nồng độ của dimetyl isosorbit/nước hoặc dimetyl isosorbit/propylen glycol là 1:2, điều này cho thấy rằng nồng độ cao của dimetyl isosorbit là cần thiết.

Phần lớn các hệ dung môi cho steroid bao gồm cả các hệ dung môi được đề cập trên đây có thể thích hợp để sử dụng trên da cho bề mặt da nhưng không đáp ứng đủ các yêu cầu về phân phối steroid qua đường miệng hoặc qua niêm mạc trong các ứng dụng điều trị khác nhau, và cụ thể là trong việc điều trị tình trạng viêm đường hô hấp hoặc mắt. Lý do là ở chỗ nồng độ trong nước có hiệu quả của steroid khác biệt với nồng độ tối ưu cho mục đích được dự định, và/hoặc độ nhớt của dung dịch là quá cao để cho phép sử dụng trong các ứng dụng thuận tiện, ví dụ, để phun các giọt rất nhỏ vào mũi. Ngoài ra, chế phẩm có độ nhớt cao có thể tạo cảm giác

đính ở mũi, điều này thường được cho là không thoải mái. Tình trạng xấu hơn nữa là thuốc nhỏ mắt có độ nhớt cao có thể cản trở khả năng nhìn. Ngoài ra, ứng suất cắt do sự khuấy cơ học mạnh tạo ra cần thiết để tạo ra huyền phù hoặc nhũ tương được phân tán mịn trong các hệ dung môi hoặc chất mang nhớt có thể gây bất lợi đối với các hợp chất có trọng lượng phân tử cao đồng thời có mặt trong các hệ dung môi hoặc chất mang này như chất phụ trợ hoặc phụ gia, ví dụ như caragenan. Và cuối cùng, nhiều chế phẩm này thường gặp phải vấn đề về tính ổn định do hợp chất steroid có xu hướng kết tủa sau khi bảo quản trong thời gian dài.

Nói chung, các mô niêm mạc rất nhạy cảm và các tác dụng phụ không mong muốn dễ dàng xảy ra ngay cả với các hợp chất được dung nạp tốt khác. Ví dụ, ngay cả việc sử dụng nước tinh khiết vào mũi có thể gây hắt hơi và các triệu chứng cảm lạnh. Do đó, các lựa chọn để phát triển các chế phẩm hệ nước chứa các hợp chất không tan trong nước nhưng thích hợp để dùng cho niêm mạc bị hạn chế.

Các thuốc trị sốt rét khác nhau có độ tan trong nước rất hạn chế. Ví dụ artemisinin và các dẫn xuất hóa học của nó chỉ tan rất ít trong nước. Lumefantrin, chất thường được sử dụng kết hợp với artemether, là chất gần như không tan trong nước (độ tan là 0,002%). Curcumin, được chất trị sốt rét tiềm năng khác, cũng có nhược điểm chính về độ tan trong nước, tính ổn định trong dung dịch, và độ sinh khả dụng qua đường miệng.

Các nhóm hợp chất khác mà độ tan trong nước là yếu tố hạn chế trong nhiều được phẩm chứa các hợp chất vòng có hoạt tính ức chế miễn dịch và kháng viêm, như cyclosporin A, là peptoit vòng lớn; tacrolimus, còn được ký hiệu là FK-506, là lacton vòng lớn; và sirolimus, lacton vòng lớn khác, còn được gọi là rapamycin. Các hợp chất này có trọng lượng phân tử lớn hơn nhiều so với trọng lượng phân tử của nhiều hợp chất steroid, và khác biệt rõ rệt về mặt cấu trúc so với cả hợp chất steroid và các chất trị sốt rét thông dụng. Nhiều dung dịch chế phẩm trong nước đã được mô tả trong lĩnh vực này gần giống với các dung dịch được đề cập trên đây. Tuy nhiên, trong tất cả các trường hợp, các chế phẩm này hoặc là sản xuất phức tạp, có tính ổn định khi bảo quản kém và/hoặc ít nhất không là dung dịch gần như đồng nhất.

Do đó, từ phần mô tả trên đây, có thể thấy rằng vẫn có nhu cầu làm tăng độ

tan trong nước của các hợp chất hữu ích dùng trong điều trị hoặc mỹ phẩm, không tan trong nước hoặc ít tan trong nước để có thể thu được độ sinh khả dụng khu trú hoặc toàn thân cao hơn, cũng như cải thiện tính ổn định khi bảo quản về mặt vật lý và hóa học.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng độ tan kém của nhiều hợp chất hữu cơ trong môi trường nước có thể được cải thiện thành công và độ tan của các hợp chất này bất ngờ được tăng lên vài lần và trong nhiều trường hợp tăng lên vài bậc bằng cách cho thêm thành phần saponin ở nồng độ rất thấp vào môi trường nước nêu trên, thường là dung môi hoặc hệ dung môi chứa nước chấp nhận được dùng trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm, và trộn dung môi hoặc hệ dung môi chứa nước này với một phần hợp chất hữu cơ kỵ nước ít tan trong nước hoặc không tan trong nước mong muốn đã được hòa tan từ trước trong dung môi hữu cơ không chứa nước thông thường.

Các thử nghiệm được tiến hành bởi tác giả sáng chế đã chứng minh được rằng tác dụng làm tan của saponin thích hợp để tiến hành các phương án được mô tả ở đây không chỉ giới hạn ở sự tương tác với nhóm cụ thể của các hợp chất không tan trong nước hoặc ít tan trong nước có tính tương đồng với nhau về mặt hóa học, sinh lý học hoặc cấu trúc mà dường như có thể ứng dụng một cách rộng rãi cho nhiều hợp chất hữu cơ kỵ nước bao gồm cả các hợp chất hữu ích trong điều trị được đề cập ở đây.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng việc cho thêm dexpanthenol có thể hỗ trợ và trong một số trường hợp thậm chí còn cải thiện hiệu quả hòa tan của saponin. Có thể quan trọng hơn là, dexpanthenol đã được thừa nhận là cũng có thể làm ổn định dung dịch chứa saponin trong khi bảo quản trong thời gian dài ở nhiệt độ môi trường.

Các dược phẩm hoặc mỹ phẩm chứa hệ dung môi như được mô tả ở đây, bất kể được cho thêm hoặc không cho thêm dexpanthenol làm chất làm tan và/hoặc chất ổn định hay không, thường tương hợp được với các bề mặt niêm mạc. Khi chứa dexpanthenol, chúng ổn định ở nhiệt độ trong phòng trong ít nhất một tháng,

nhiều trường hợp thậm chí còn ổn định trong ít nhất ba tháng, nghĩa là chúng không bị phân rã thành hệ nhiều pha, ví dụ như pha chất lỏng-chất lỏng (chất béo/nước) hoặc pha chất lỏng-chất rắn (hạt/nước) và/hoặc không bị giảm hoạt tính dược lý hoặc sinh lý lớn hơn 5% trong suốt thời gian bảo quản như vậy. Thông thường, chúng là các dung dịch trong, trong suốt có thể được lọc vô khuẩn bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường—nhưng—cũng có thể được bào chế thành các chế phẩm không trong suốt như dung dịch keo nước, nhũ tương, huyền phù, kem, gel hoặc thuốc mỡ, cho các ứng dụng cụ thể.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện độ tan của glucocorticoit budesonit trong dung dịch đệm 0,25x McIlvaine (được điều chỉnh đến độ pH= 6,0) chứa propylen glycol nồng độ 0%, 5%, 10% và 15% (trọng lượng/thể tích), không cho thêm thành phần saponin và không có mặt dexpanthenol.

Fig.2a và Fig.2b thể hiện nồng độ của budesonit vẫn được hòa tan sau khi bảo quản một tháng ở nhiệt độ môi trường ($T \sim 20-25^{\circ}\text{C}$) trong dung dịch đệm 0,25x McIlvaine chứa propylen glycol nồng độ 5% (Fig.2a) và 10% (Fig.2b) (nồng độ budesonit lớn nhất là 550 $\mu\text{g/ml}$).

Fig.3a và Fig.3b thể hiện tập hợp số liệu giống như trên Fig.2a/Fig.2b nhưng sau khi bảo quản 3 tháng ở nhiệt độ môi trường ($T \sim 20-25^{\circ}\text{C}$).

Fig.4 cho thấy rằng esxin 0,03% trọng lượng/thể tích và dexpanthenol 5% theo thể tích làm tăng độ tan của budesonit theo cách độc lập trong dung dịch đệm McIlvaine khi không có mặt propylen glycol.

Fig.5 cho thấy rằng glyxyrizin và saponin từ chất chiết *Quillaja saponaria* vẫn không có ảnh hưởng đáng kể đến độ tan của steroid khi không có mặt dexpanthenol.

Fig.6 thể hiện số liệu về độ tan của glucocorticoit fluticason propionat trong dung dịch đệm 0,25x McIlvaine (được điều chỉnh đến độ pH= 6) chứa hỗn hợp của propylen glycol (0%, 5%, và 10%), esxin (0%, 0,03%, 0,1%) và dexpanthenol (0%, 2%, 5%).

Fig.7 thể hiện sự ảnh hưởng của nồng độ dexpanthenol và saponin đến khả

năng hòa tan của fluticason propionat trong dung dịch đậm 0,25x McIlvaine chứa propylen glycol 5% (nồng độ lớn nhất đạt được = 5 µg/ml). Ký hiệu A thể hiện dexpanthenol nồng độ 0%; B thể hiện dexpanthenol nồng độ 5%;

trục x thể hiện nồng độ glyxyrizin theo tỷ lệ %

Fig.8a thể hiện mối quan hệ giữa budesonit đã hòa tan (trục y) trong dung dịch đậm McIlvaine chứa propylen glycol 5% và iota-caragenan 1,2 g/l, và sự thay đổi nồng độ của dexpanthenol và esxin sau khi bảo quản 3 tháng ở nhiệt độ môi trường ($T \approx 20 - 25^{\circ}\text{C}$): nồng độ dexpanthenol ở mức 0% (loạt A), 2% (loạt B), hoặc 5% theo thể tích (loạt C); trục x thể hiện nồng độ esxin.

Fig.8b thể hiện số liệu tương tự thu được từ thử nghiệm tương tự được thiết lập như trên Fig.8a, ngoại trừ việc dung dịch thử nghiệm còn chứa kapa-caragenan 0,4 g/l.

Fig.9a thể hiện mối quan hệ giữa nồng độ của budesonit đã hòa tan (trục y) trong dung dịch đậm McIlvaine chứa propylen glycol 10%, iota-caragenan 1,2 g/l, và tùy ý dexpanthenol, và mặt khác, nồng độ saponin sau khi bảo quản một tháng ở nhiệt độ môi trường; trục x thể hiện nồng độ esxin.

Fig.9b thể hiện số liệu tương tự thu được từ thử nghiệm tương tự được thiết lập như trên Fig.9a, ngoại trừ việc dung dịch thử nghiệm còn chứa kapa-caragenan 0,4 g/l.

Fig.10 thể hiện nồng độ của fluticason propionat đã hòa tan (trục y) trong dung dịch đậm McIlvaine chứa propylen glycol 5%, axit hyaluronic 7,5 g/l, và tùy ý dexpanthenol, liên quan đến sự thay đổi nồng độ esxin (trục x) sau khi bảo quản một tháng ở nhiệt độ môi trường; ký hiệu A thể hiện dexpanthenol nồng độ 0%; B thể hiện dexpanthenol nồng độ 2%; C thể hiện dexpanthenol nồng độ 5%; trục x thể hiện nồng độ esxin tính theo tỷ lệ % trọng lượng/thể tích; trục y thể hiện nồng độ fluticason propionat tính theo µg/ml.

Fig.11a và Fig.11b thể hiện mối quan hệ giữa nồng độ của esxin (Fig.11a) hoặc glyxyrizin (Fig.11b) với sự tạo ra các mixen, như được xác định bằng cách sử dụng thuốc nhuộm huỳnh quang (Hoechst 33342) trong nước ở nhiệt độ trong phòng làm chất chỉ thị thích hợp; trục x thể hiện nồng độ esxin theo tỷ lệ % hoặc nồng độ glyxyrizin theo tỷ lệ %; trục y thể hiện đơn vị huỳnh quang tương đối

(relative fluorescent unit: RFU).

Fig.12 thể hiện kết quả nghiên cứu tính ổn định đối với FK-506 đã hòa tan; FK-506 300 $\mu\text{g/ml}$ được hòa tan trong chế phẩm chứa esxin và không chứa dexpanthenol (A) hoặc dexpanthenol 60 mg/ml (B) và được bảo quản ở nhiệt độ 4°C trong ba tháng.

Fig.13 thể hiện các kết quả của thử nghiệm đông khô nhanh với FK-506 đã hòa tan ở hai nồng độ khác nhau, nghĩa là 100 $\mu\text{g/ml}$ (A, C) và 300 $\mu\text{g/ml}$ (B, D); các cột màu đen bên trái thể hiện nồng độ của FK-506 đã hòa tan trước khi đông khô nhanh; các cột bên phải thể hiện nồng độ FK-506 sau khi hoàn nguyên 24 giờ trong nước được bổ sung dexpanthenol 50 mg/ml và propylen glycol nồng độ 30 mg/ml (A, B) hoặc 50 mg/ml (C, D); trực y thể hiện nồng độ FK-506 đã hòa tan tính theo $\mu\text{g/ml}$.

Fig.14 thể hiện kết quả động học thẩm thấu của fluticason propionat *ex-vivo* trên niêm mạc mũi của lợn; ký hiệu A (đường phía trên) thể hiện fluticason propionat 5 $\mu\text{g/ml}$ điều chế được theo sáng chế; B (đường phía dưới) thể hiện nồng độ 5 $\mu\text{g/ml}$ điều chế được làm huyền phù so sánh mà không chứa saponin; trực x thể hiện thời gian ủ tính theo phút; trực y thể hiện số ng fluticason propionat/g mô.

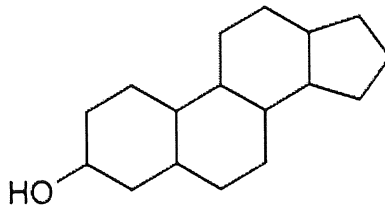
Fig.15 thể hiện nồng độ TNF-alpha theo tỷ lệ phần trăm so với đối chứng không được điều trị (100%) khi sử dụng budesonit trong mô hình bệnh viêm phổi cấp tính do LPS gây ra; ký hiệu A thể hiện huyền phù so sánh chứa budesonit với nồng độ 1,28 mg/ml ; B thể hiện huyền phù so sánh chứa budesonit với nồng độ 0,3 mg/ml ; C thể hiện dung dịch thử nghiệm chứa budesonit với nồng độ 0,3 mg/ml .

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "steroit" để chỉ hợp chất bất kỳ và tất cả (các) hợp chất trên cơ sở cấu trúc nhân sterol có bốn vòng cacbon, như được thể hiện trong công thức A dưới đây.

Công thức A



Steroid có tác dụng đối với hormon được chia thành hai nhóm chính: các hợp chất glucocorticoit có tác dụng kiểm soát quá trình trao đổi hydrat cacbon, chất béo và protein và thường có tác dụng kháng viêm, và các hợp chất corticoit khoáng có tác dụng kiểm soát nồng độ chất điện phân và nước. Các hợp chất steroid thường được gọi ở đây là corticosteroid và có thể được chọn từ nhóm bao gồm glucocorticoit và corticoit khoáng. Các ví dụ thích hợp bao gồm chất bất kỳ trong số budesonit, fluticason, fluticason propionat, và mometason furoat.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "trị sốt rét" hoặc "được chất trị sốt rét" để chỉ hợp chất bất kỳ và tất cả các hợp chất mà hiện tại đã biết hoặc sẽ được biết trong tương lai có tác dụng làm ngừng, làm giảm, hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng nội bào lây truyền qua muỗi thuộc giống *plasmodium*, và các hợp chất này không tan hoặc chỉ tan rất ít trong nước. Các hợp chất làm đại diện điển hình của loại hợp chất này là artemisinin và lumefantrine.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất ức chế miễn dịch" hoặc "chất ức chế miễn dịch vòng lớn" để chỉ phân tử bất kỳ và tất cả các phân tử vòng lớn mà thường đã biết hoặc sẽ được biết trong tương lai có tác dụng làm giảm hoặc ức chế các phản ứng miễn dịch ở động vật có vú, tốt hơn là các hợp chất liên kết immunophilin, và không tan hoặc chỉ tan rất ít trong nước. Các ví dụ làm đại diện của các phân tử vòng lớn này bao gồm cyclosporin, tacrolimus, và sirolimus (rapamycin), và các dạng được cải biến hóa học của chúng, cũng như các hợp chất như biolimus A9, zotarolimus, everolimus, myolimus, novolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, và temsirolimus.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "saponin" để chỉ các hợp chất glycosit chứa triterpenoit hoặc cấu trúc nhân aglycon steroid (sapogenin) và một hoặc nhiều gốc hoặc mạch monosacarit hoặc oligosacarit được gắn với sapogenin. Saponin được đặc biệt ưu tiên ở đây là esxin và glyxyrizin

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “esxin” bao gồm saponin bất kỳ và tất cả các saponin được đề cập trong các tài liệu khoa học tương ứng với thuật ngữ alpha- và beta-esxin, hoặc alpha- và beta-aesxin; các hỗn hợp của chúng; các muối của chúng chứa cation hóa trị một, hóa trị hai hoặc hóa trị ba; và các este được tạo ra với các axit hữu cơ và/hoặc rượu, đặc biệt là với các axit hữu cơ và/hoặc rượu có trọng lượng phân tử thấp, chủ yếu là các axit và/hoặc rượu hóa trị một.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “glyxyrizin” sẽ được hiểu là tương đương với thuật ngữ axit glyxyrixinic ở cả dạng 18-alpha và 18-beta của nó.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ chất chiết *Quillaja saponaria* để chỉ sản phẩm *Quillaja saponaria* có bán trên thị trường (chất chiết Soapbark) đã được Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (FDA) phê chuẩn làm thành phần để sử dụng trong thực phẩm và đồ uống (GRAS) trong mục 21 CFR 172-510, số FEMA 2973. Chất này cũng đã được phê chuẩn làm thành phần cho mục đích tương tự ở Liên minh Châu Âu với mã số E 999, số CAS hiện tại: 068990-67-0 hoặc số CAS trong danh sách 4A theo EPA: 1393-03-9 (*Quillaja Saponin*).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tình trạng viêm” sẽ bao gồm tất cả các tình trạng cấp tính hoặc mạn tính trong đó mô cơ thể của động vật có vú bị ảnh hưởng bởi ít nhất một triệu chứng được chọn từ nhóm bao gồm sưng phù, sưng, nhiệt độ cao tại chỗ, nhạy cảm đau, và đau, và/hoặc bị ảnh hưởng bởi nồng độ cao của chất chỉ thị viêm như protein có khả năng phản ứng C, hoặc xytokin tiền viêm, hoặc bởi tổ hợp bất kỳ của các triệu chứng này và nồng độ cao của các chất chỉ thị viêm.

Thuật ngữ “steroid kháng viêm” sẽ bao gồm tất cả các hợp chất steroid có thể làm giảm triệu chứng bất kỳ trong số các triệu chứng nêu trên của tình trạng viêm trong cơ thể của động vật có vú. Các thành viên quan trọng nhất của nhóm này là glucocorticoid.

Các tác giả sáng chế đã xác định được rằng ngay cả khi lượng rất nhỏ của các hợp chất saponin được bổ sung vào dung môi chứa nước cũng có khả năng làm

tăng mạnh độ tan trong nước của các hợp chất hữu cơ kỵ nước bao gồm cả nhiều hợp chất liên quan trong điều trị. Nồng độ của hợp chất hữu cơ kỵ nước được hòa tan hữu hiệu quả trong các dung môi chứa nước có thể thu được theo sáng chế tăng lên ít nhất vài lần và lên đến vài bậc so với nồng độ của chính các hợp chất này trong các hệ dung môi chứa nước nhưng không chứa saponin thông thường, ví dụ, nước/propylen glycol.

Số liệu thử nghiệm thu được cũng cho thấy rằng thành phần saponin với nồng độ cần thiết để cải thiện khả năng hòa tan tạo ra các mixen hoặc các cấu trúc tương tự mixen đặc trưng với các hợp chất hữu cơ kỵ nước và cũng làm giảm diện tích tiếp xúc của các phần kỵ nước của các hợp chất này với môi trường nước, do đó làm giảm tính kỵ nước và làm tăng độ tan trong nước.

Ngoài tác dụng này của saponin, việc bổ sung dexpanthenol vào các chế phẩm được bào chế theo sáng chế với nồng độ thường là cao hơn nồng độ của saponin và theo một số phương án, với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 5% theo thể tích, có thể ngăn ngừa sự kết tủa của các hợp chất hữu cơ kỵ nước đã hòa tan, đặc biệt là các hợp chất steroid, trong khi bảo quản. Có thể ngăn ngừa thêm sự phân rã của hỗn hợp các thành phần của các chế phẩm này thành hệ nhiều pha trong khi bảo quản trong thời gian dài ở nhiệt độ trong phòng. Ngoài ra, sáng chế cho phép điều chỉnh nồng độ của saponin và dexpanthenol để đáp ứng hoàn toàn các yêu cầu về sử dụng cho các bề mặt niêm mạc nhạy cảm của mũi, miệng, mắt, đường hô hấp, đường ruột, vùng bộ phận sinh dục và vùng hậu môn-trực tràng, và của các bộ phận khác của cơ thể động vật có vú.

Theo đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp cải thiện tính ổn định khi bảo quản của các dung dịch nước chứa các hợp chất hữu cơ kỵ nước không tan trong nước hoặc chỉ tan rất ít trong nước đã hòa tan, trong đó ngoài thành phần saponin, dexpanthenol được bổ sung làm chất làm tăng độ tan và/hoặc chất ổn định.

Cần lưu ý trong trường hợp này rằng nguyên lý của sáng chế cũng có thể được áp dụng cho các dung dịch nước, huyền phù, nhũ tương hoặc dung dịch keo nước hiện nay chứa các hợp chất không tan trong nước hoặc ít tan trong nước như vậy, cụ thể là các hợp chất được sử dụng trong điều trị hoặc mỹ phẩm, bằng cách

bổ sung thành phần saponin và thành phần dexpanthenol vào dung dịch, huyền phù, nhũ tương hoặc dung dịch keo nước này. Kết quả là có sự gia tăng đáng kể về nồng độ của chất kỵ nước đã hòa tan hữu hiệu, nghĩa là của hợp chất kỵ nước không được hòa tan trước đó được chuyển hóa thành trạng thái được hòa tan.

Điều này sẽ có tác dụng ở chỗ, độ sinh khả dụng của các hợp chất này cũng sẽ được cải thiện, nhờ đó cải thiện dược lực và động học phản ứng của các hợp chất kỵ nước trong cơ thể người nhận, và cũng sẽ tạo ra thời điểm bắt đầu có tác dụng sớm hơn của tác dụng dược lý mong muốn trong trường hợp các hợp chất có hoạt tính dược lý.

Ngoài ra, cần nhấn mạnh rằng các dung dịch không chứa hạt và thường là trong và trong suốt điều chế được theo phương pháp của sáng chế mẫn cảm với phương pháp lọc vô khuẩn trực tiếp. Điều này trái ngược với các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này để thu được các chế phẩm hai pha được lọc vô khuẩn, nghĩa là huyền phù, nhũ tương hoặc dung dịch keo nước, các phương pháp này thường bao gồm bước lọc vô khuẩn dung dịch hữu cơ tinh khiết chứa hợp chất kỵ nước mong muốn, và, độc lập, lọc vô khuẩn dung dịch đậm chứa nước, và trộn dung dịch đậm chứa nước này với dung dịch hữu cơ. Tuy nhiên, phương pháp này khiến cho phần lớn các phân tử của hợp chất hữu cơ kỵ nước đã hoà tan trong pha hữu cơ bị kết tủa khi tiếp xúc với dung dịch đậm chứa nước, do đó thu được huyền phù, nhũ tương hoặc dung dịch keo nước chỉ chứa lượng rất nhỏ của hợp chất được hòa tan hữu hiệu cùng với lượng lớn hơn nhiều của hạt, chất được hòa tan tùy ý của hợp chất nêu trên.

Các phương pháp tạo ra chế phẩm vô khuẩn nêu trên cũng có thể được sử dụng trong các phương án của sáng chế, tuy nhiên, sự khác biệt là ở chỗ, dung dịch đậm chứa nước còn chứa saponin và cũng chứa dexpanthenol, tạo ra các chế phẩm tương tự với các chế phẩm đã biết trong lĩnh vực này, trong đó nồng độ của hợp chất kỵ nước đã hòa tan được tăng lên đáng kể so với các chế phẩm tương ứng đã biết trong lĩnh vực này mà không chứa saponin và các thành phần dexpanthenol.

Theo đó, phương án ở đây liên quan đến các chế phẩm hai pha chứa nước, nghĩa là các chế phẩm được chọn từ nhóm bao gồm huyền phù, nhũ tương, và dung dịch keo nước, chứa saponin và tùy ý cũng chứa thành phần dexpanthenol,

trong đó nồng độ của hợp chất hữu cơ kỵ nước đã hòa tan hữu hiệu được tăng lên đáng kể so với nồng độ đạt được trong chế phẩm thông thường tương ứng mà không chứa saponin và thành phần dexpanthenol.

Do nhiều chế phẩm đã biết trong lĩnh vực này chứa các hợp chất kỵ nước trên cơ sở các hệ dung môi chứa một hoặc nhiều dung môi hữu cơ cùng với lượng thích hợp của nước, ngoài ra, mục đích của sáng chế ở đây là đề xuất phương pháp làm giảm việc dùng chung dung môi hoặc hỗn hợp dung môi hữu cơ không chứa nước trong chế phẩm chứa hợp chất hữu cơ kỵ nước ít tan trong nước hoặc không tan trong nước, và đồng thời làm gia tăng việc dùng chung hệ dung môi hoặc chất đệm tinh khiết chứa nước trong chế phẩm này. Phương pháp này khắc phục được các nhược điểm khác nhau của các chế phẩm đã biết trong lĩnh vực này như được bàn luận chi tiết hơn trên đây và sẽ cho phép mở rộng phạm vi của các ứng dụng trong điều trị hoặc mỹ phẩm, và cụ thể là liên quan đến các ứng dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị qua đường miệng cũng như ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, qua chân bì và qua niêm mạc, của các hợp chất hữu cơ kỵ nước hoặc dược chất này.

Theo đó, phương án khác ở đây liên quan đến hệ dung môi trên cơ sở nước dùng cho các hợp chất không tan hoặc ít tan trong nước chứa dung dịch nước và một hoặc nhiều thành phần saponin, và tùy ý dexpanthenol, ngoài các dung môi hữu cơ hoặc các chất làm tan thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này để hòa tan các hợp chất nêu trên.

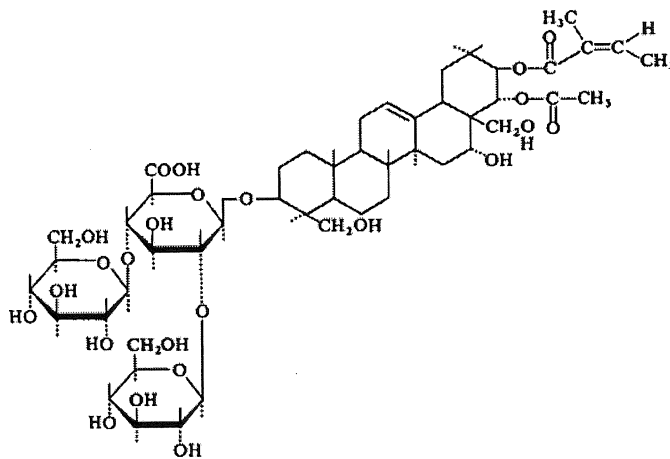
Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "cải thiện độ tan của các hợp chất kỵ nước" sẽ được hiểu là đề cập đến các hợp chất kỵ nước được hòa tan trong nước tốt hơn mà không có sự cải biến hóa học của các hợp chất này. Cụ thể hơn, thuật ngữ này bao gồm sự làm gia tăng đáng kể nồng độ của hợp chất không tan trong nước hoặc ít tan trong nước ở trạng thái không phải dạng hạt được hòa tan trong hệ dung môi chứa nước so với nồng độ của hợp chất ở trạng thái được hòa tan có thể đạt được mà không sử dụng nguyên lý của sáng chế.

Thuật ngữ "cải thiện tính ổn định" của dung dịch nước chứa các hợp chất kỵ nước như được thể hiện ở đây sẽ được hiểu là để làm gia tăng đáng kể tính ổn định khi bảo quản của dung dịch nước chứa hợp chất kỵ nước so với tính ổn định khi bảo quản có thể đạt được khi không bổ sung dexpanthenol. Cụ thể hơn, thuật ngữ

"tính ổn định khi bảo quản" sẽ được hiểu là khả năng của dược phẩm hoặc mỹ phẩm trong việc duy trì gần như không thay đổi trong khoảng thời gian định trước, nghĩa là không xuất hiện dấu hiệu của sự kết tủa bất kỳ của (các) hợp chất đã hòa tan quan tâm, không có dấu hiệu của sự phân rã bất kỳ của chế phẩm thành hai hoặc nhiều pha như pha chất lỏng-chất lỏng (nhũ tương) hoặc pha chất lỏng-chất rắn (huyền phù), và tốt hơn là không làm giảm đáng kể hoạt tính sinh lý của chế phẩm.

Các nhóm hoặc loại khác nhau của các chất có hoạt tính dược lý khác biệt hoàn toàn về mặt hóa học và sinh lý được đề cập ở đây có đặc điểm chung là về bản chất chúng có tính kỵ nước cao, do đó, chỉ tan rất ít trong nước, nếu có. Theo đó, trong khi các hợp chất kỵ nước được đề cập rõ ràng ở đây là các ví dụ thích hợp để sử dụng theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng giải pháp theo sáng chế có thể áp dụng cho các nhóm hoặc loại hợp chất kỵ nước và ít tan trong nước như vậy bất kỳ, bất kể các hợp chất này có hoặc không có hoạt tính dược lý hoặc hữu ích để sử dụng trong mỹ phẩm. Do đó, các ví dụ về các hợp chất hữu cơ kỵ nước không tan trong nước hoặc ít tan trong nước được đề cập rõ ràng ở đây có khả năng cải thiện độ tan trong nước là chưa đầy đủ và do đó sẽ không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế yêu cầu bảo hộ.

Một ví dụ làm đại diện về thành phần saponin hữu ích nhất ở đây là esxin. Esxin là sản phẩm triterpen saponin đã được biết rõ là có thể thu được từ cây dẻ ngựa (quả của cây *Aesculus hippocastanum*) bằng cách chiết bằng rượu và các dung môi hữu cơ khác. Nó là hỗn hợp của các dẫn xuất triterpen được hydroxyl hóa ở mức cao có liên quan chặt chẽ trong đó axit tiglic hoặc axit axetic được liên kết ở dạng este trong khi hai phân tử của axit glucuronic được gắn thông qua các liên kết glycosit. Các thành phần trong hỗn hợp tạo thành esxin khác với các gốc đường của chúng, và cũng khác so với nhóm thế axetyl của aglycon. Thành phần glycosit chủ yếu trong esxin có cấu trúc hóa học dưới đây (công thức B):

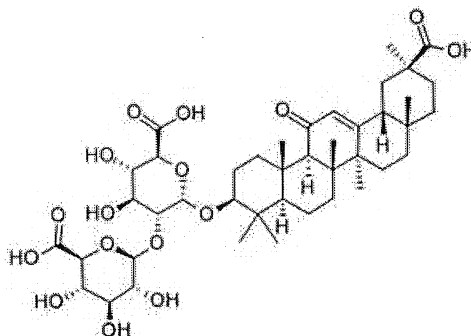


Công thức B

Các chế phẩm trên cơ sở esxin đã được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh khác nhau do tính thấm qua vi mạch quá mức và không đủ thấm qua tĩnh mạch trong một vài thập kỷ. Gel dùng khu trú chứa esxin có bán trên thị trường để điều trị chứng phù tại chỗ do chứng giãn tĩnh mạch hoặc trĩ thường chứa propylen glycol, isopropanol, và carbome. Các chế phẩm chứa esxin dùng qua đường miệng cũng có thể được sử dụng.

Bằng độc quyền sáng chế châu Âu số 1090629 mô tả sản phẩm kết hợp chứa esxin và dextran sulfat để phòng ngừa hoặc điều trị tình trạng kích ứng quanh mắt của đối tượng.

Glyxyrizin, saponin từ *Glycyrrhiza glabra*, bao gồm aglycon của axit triterpen glyxyretinic và axit glucuronic. Nó là thành phần có vị ngọt của cam thảo, và có nhiều ứng dụng trong ngành thực phẩm và mỹ phẩm. Glyxyrizin đã được thông báo là có tác dụng kháng viêm, chống đái tháo đường, chống oxy hóa, kháng khối u, kháng vi sinh vật, kháng virus và bảo vệ gan. Cấu trúc của nó là như sau (công thức C):



Công thức C

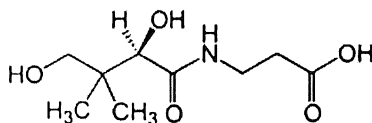
Công bố đơn quốc tế số WO2002/074238 mô tả việc sử dụng glyxyrizin trong chế phẩm chứa phức chất tan trong nước ở mức cao của nhiều loại hợp chất ít tan trong nước có ít nhất một nguyên tử nitơ. Tốt hơn nếu các phức chất này là ion và tốt hơn nếu tỷ lệ mol của glyxyrizin với hoạt chất nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:3.

Ngược lại, các phương án của sáng chế không cần có nguyên tử nitơ trong các hợp chất cần được hòa tan, không cần có mặt ở trạng thái ion, và chỉ cần lượng nhỏ saponin, nghĩa là lượng nhỏ hơn nhiều so với lượng được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế số WO2002/074238 đối với glyxyrizin và thường chỉ nằm trong khoảng tỷ lệ của lượng các hợp chất cần được hòa tan. Tuy nhiên, glyxyrizin có thể được sử dụng theo sáng chế ở dạng bazơ tự do hoặc ở dạng muối của nó, cụ thể là muối kali hoặc amoni của nó, và tùy ý ở dạng kết hợp với saponin khác, theo phương pháp được mô tả ở đây. Bất ngờ là hợp chất aglycon của nó, nghĩa là axit glyxyretinic hoặc enoxolon, có thể không được sử dụng làm chất làm tăng độ tan theo sáng chế.

Thành phần saponin được sử dụng ở đây thường có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trọng lượng theo thể tích (trọng lượng/thể tích) của dược phẩm hoặc mỹ phẩm cuối chứa hợp chất hữu cơ không tan trong nước hoặc ít tan trong nước mong muốn. Theo các phương án khác nhau, nồng độ của thành phần saponin sẽ nằm trong khoảng tương ứng từ 0,02% đến 0,1% hoặc từ 0,5 đến 5% trọng lượng theo thể tích của dung dịch hoặc chế phẩm chứa nước cuối, tùy theo loại saponin được sử dụng trong phương án cho trước với mục đích cụ thể.

Dexpanthenol, chất đồng phân đối ảnh dạng D (hoặc dạng R về mặt hóa học lập thể) của pantothenol, là amit của axit pantoic và β -alanin. Do nó là chất dinh dưỡng cần thiết để tổng hợp coenzym A, nó còn được gọi là vitamin B5. Cấu trúc của nó là như sau (công thức D):

Công thức D



Dexpanthenol được sử dụng rộng rãi làm chất làm mềm và chất làm ẩm trong mỹ phẩm và các sản phẩm chăm sóc cơ thể dùng khu trú và cũng hữu dụng trong y tế. Cụ thể hơn, có thể hỗ trợ làm liền vết trầy da nhỏ, vết bỏng tại chỗ mức độ một, và các bệnh về da.

Đã phát hiện ra rằng dexpanthenol có thể hữu ích dùng làm chất ổn định cho dung dịch chứa các hợp chất không tan hoặc ít tan trong nước được điều chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này hoặc phương pháp theo sáng chế.

Thành phần dexpanthenol được sử dụng ở đây thường có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% thể tích trên thể tích (theo thể tích) của chế phẩm cuối, ví dụ, dược phẩm hoặc mỹ phẩm chứa hợp chất hữu cơ không tan trong nước hoặc ít tan trong nước mong muốn. Theo nhiều phương án khác nhau, nồng độ của thành phần dexpanthenol sẽ nằm trong khoảng từ 1% đến 5% theo thể tích của dung dịch hoặc chế phẩm cuối.

Các dược phẩm khác nhau chứa thành phần có hoạt tính sinh lý là hợp chất hữu cơ ít tan trong nước được sử dụng hiện nay trong điều trị các tình trạng viêm, điều trị các bệnh như bệnh sốt rét, và cũng trong điều trị các rối loạn tự miễn và trong quá trình ức chế miễn dịch sau phẫu thuật có liên quan đến phẫu thuật mô ghép. Ví dụ, dược chất ức chế miễn dịch liên kết với cyclophilin được sử dụng hiện nay để điều trị các rối loạn tự miễn gây ra các tình trạng bệnh như bệnh viêm da cơ địa, bệnh vẩy nến, bệnh lang ben, bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh lupút toàn thân, và bệnh viêm màng mạch nhỏ tự miễn. Các chất ức chế miễn dịch đặc hiệu từ nhóm này cũng có thể được sử dụng để phòng ngừa các phản ứng miễn dịch không mong muốn như tình trạng thải bỏ mô ghép cơ quan khác loài, bao gồm cả bệnh mô ghép chống tức chủ từ bệnh ghép tủy xương. Tất cả các chế phẩm này có thể được cải thiện đáng kể theo các phương án của sáng chế được mô tả ở đây.

Dung dịch nước được điều chế theo sáng chế thường chứa một hoặc nhiều dung môi không chứa nước, chất mang và/hoặc tá dược chấp nhận được để sử dụng trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm, và tùy ý còn chứa các chất bảo quản và/hoặc chất phụ gia khác. Các dung môi, chất mang và/hoặc tá dược này có thể được chọn từ nhóm bao gồm polyetylen glycol như PEG-400; rượu axit béo như rượu stearyllic,

xetylic, hoặc oleylic, triaxetin monostearat, etylen glycol distearat, glyxeryl monostearat, propylen glycol monostearat, và rượu polyvinyllic; các hợp chất carbome như carboxy polymetylen; DMSO; các chất tẩy rửa không ion được polyetoxyl hóa thu được bằng phản ứng của dầu thầu dầu hydro hóa với etylen oxit như các sản phẩm đã biết với tên nhãn hiệu là Cremophor®; và các dẫn xuất xenluloza được cải biến hóa học như carboxymethylxenluloza, và hydroxypropyl xenluloza.

Các chất phụ gia khác có thể bao gồm các chất tẩy rửa, chất nhũ hóa và/hoặc chất hoạt động bề mặt tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm este của axit béo và sorbitan như polyoxyetylen sorbitan và monolaurat và monooleat của nó (ví dụ, Tween 20, Tween 60, hoặc Tween 80), sorbitan palmitat, oleat, và stearat (ví dụ, Span 40, Span 60, Span 65, hoặc Span 80); polyoxyetylen este; este của axit béo và polyetylen glycol như Cremophor™; dietylen glycol monolaurat, trietanolamin oleat, etyl laurat, natri lauryl sulfat, Pluronic F68, Poloxamer 188; và các chất bảo quản có thể được chọn từ nhóm bao gồm xetrimoni bromua, xetylpyridini clorua, benzalkoni clorua, và/hoặc hỗn hợp của các hợp chất này.

Các dược phẩm theo các phương án được mô tả ở đây có thể được điều chỉnh theo các chế độ sử dụng khác nhau. Ví dụ, chúng có thể được điều chỉnh để hấp thu qua đường toàn thân bằng cách sử dụng qua một đường sử dụng trong số đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, hoặc qua niêm mạc; hoặc chúng có thể được điều chỉnh để sử dụng khu trú trên các mô da hoặc niêm mạc.

Các chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể được điều chỉnh theo cách đặc hiệu để tiêm truyền trong mạch hoặc tiêm liều lớn.

Các chế phẩm chứa dược chất để sử dụng qua đường miệng được dự định để nuốt có thể được bào chế ở dạng xirô ngọt nhưng cũng có thể được bào chế thành dạng viên nang mềm hoặc cứng hoặc dạng thảo dược thích hợp khác.

Các chế phẩm để sử dụng ở niêm mạc hoặc qua niêm mạc sẽ thường được bào chế ở dạng gel, kem, thuốc mỡ, khí dung, nước xúc miệng, dung dịch xúc miệng, dung dịch dùng để hít, hoặc thuốc đạn, nếu cần.

Các chế phẩm được mô tả ở đây có thể còn chứa caragenan. Caragenan thường được sử dụng nhất là iota-caragenan, kapa-caragenan và lambda-caragenan,

trong đó iota-caragenan và kapa-caragenan có hoạt tính kháng virus và chống dị ứng đặc hiệu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa và sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho việc hiểu sáng chế mà không làm giới hạn sáng chế ở các ví dụ được bộc lộ dưới đây.

Ví dụ 1: Chế phẩm dạng khí dung cho mũi chứa budesonit (nồng độ propylen glycol cuối bằng 5%)

Điều chế dung dịch

A. Tiền dung dịch chứa budesonit

1g budesonit được cân và cho vào bình thủy tinh, được hòa tan trong khi khuấy nhẹ và gia nhiệt trong propylen glycol, và được nạp đến thể tích 100ml bằng propylen glycol. Nồng độ của budesonit được hòa tan thực tế được xác định theo phương pháp HPLC là 10 mg/ml.

B. Dung dịch đệm McIlvaine

Các chất sau đây được cân và hòa tan trong nước cất để tạo ra dung dịch đệm 1x McIlvaine có độ pH = 6: 22,52g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 7,73g axit xitric monohydrat, 4,0g EDTA natri. Nước cất được bổ sung để tạo ra 1000ml dung dịch có độ pH = 6, dung dịch này được lọc vô khuẩn và bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

C. Dung dịch đệm McIlvaine chứa esxin

0,5g esxin được cân và hòa tan trong dung dịch đệm 1x McIlvaine, được nạp đến thể tích 250ml và được lọc vô khuẩn (sau đây được gọi là McIlvaine 0,05%, do dung dịch này được sử dụng để điều chế các mẫu chứa nồng độ cuối của esxin bằng 0,05%).

Dung dịch đệm McIlvaine chứa nồng độ esxin khác được điều chế bằng cách trộn các phần khác nhau của dung dịch đệm McIlvaine và McIlvaine 0,05% như

được mô tả trong Bảng 1.

Bảng 1: Điều chế dung dịch đệm có nồng độ esxin khác nhau

Tên dung dịch đệm	McIlvaine 0,05% [ml]	Dung dịch đệm McIlvaine [ml]
McIlvaine 0,03%	30	20
McIlvaine 0,02%	20	30
McIlvaine 0,01%	10	40

D. Dung dịch gốc caragenan

a) 2,4g iota-caragenan được cân và hòa tan trong nước cất trong khi gia nhiệt và khuấy nhẹ và được nạp đến thể tích 1000ml bằng nước cất.

b) 2,4g iota-caragenan và kapa- caragenan 0,8 mg/ml được cân và hòa tan trong nước cất trong khi gia nhiệt và khuấy nhẹ và được nạp đến thể tích 1000ml bằng nước cất.

Các dung dịch được để yên trong 1 giờ ở nhiệt độ 80°C, sau đó được lọc vô khuẩn nóng.

Các sản phẩm caragenan có bán trên thị trường thường là hỗn hợp của iota-, kapa- và/hoặc lambda caragenan. Đối với hầu hết các phương án được đề cập ở đây, thành phần caragenan được sử dụng để sản xuất các chế phẩm khác nhau sẽ được hiểu là chứa iota caragenan hoặc hỗn hợp của iota- và kapa-caragenan với lượng ít nhất 50% trọng lượng, thường là ít nhất 80% trọng lượng, và điển hình là ít nhất 90% trọng lượng, so với tổng lượng của tất cả các thành phần caragenan có mặt trong sản phẩm caragenan được sử dụng ở đây.

E. Bào chế các chế phẩm thử nghiệm

Các mẫu của loạt A (dexpanthenol 0%): 2,5ml dung dịch chứa nồng độ esxin tương ứng (McIlvaine 0,01%, 0,02%, 0,03% hoặc dung dịch đệm McIlvaine) được trộn với 5ml dung dịch gốc caragenan và 0,5ml tiền dung dịch chứa budesonit và được nạp đến thể tích 10ml bằng nước cất.

Các mẫu của loạt B (dexpanthenol 2%): 2,5ml dung dịch chứa nồng độ esxin tương ứng (McIlvaine 0,01%, 0,02%, 0,03% hoặc dung dịch đệm McIlvaine) được trộn với 0,2ml dexpanthenol, 5ml dung dịch gốc caragenan và 0,5ml tiền dung dịch

chứa budesonit và được nạp đến thể tích 10ml bằng nước cất.

Các mẫu của loạt C (dexpanthenol 5%): 2,5ml dung dịch chứa nồng độ esxin tương ứng (McIlvaine 0,01%, 0,02%, 0,03% hoặc dung dịch đệm McIlvaine) được trộn với 0,5ml dexpanthenol, 5ml dung dịch gốc caragenan và 0,5ml tiền dung dịch chứa budesonit và được nạp đến thể tích 10ml bằng nước cất.

Các chế phẩm tạo thành được để yên ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ trước khi lọc vô khuẩn nóng. Các mẫu được nạp vào các lọ thủy tinh và được bảo quản trong 3 tháng ở nhiệt độ trong phòng.

Phân tích các chế phẩm thử nghiệm

Sau khi bảo quản 3 tháng ở nhiệt độ trong phòng, các mẫu được lấy ra và ly tâm trong 11 phút với lực ly tâm tương đối (rcf) là 15700. Dịch nổi bề mặt trong suốt được nạp vào các lọ thủy tinh và nồng độ của budesonit đã hòa tan (nồng độ tối đa 500µg/ml) được xác định hai lần bằng phương pháp HPLC.

Phương pháp HPLC

Budesonit được phân tích bằng phương pháp RP-HPLC (bước sóng phát hiện mức độ hấp thụ UV ở 244nm) bằng cách sử dụng phương pháp rửa giải đẳng dòng bằng axetonitril 55% TFA 0,01%/nước 45% TFA 0,01% với tốc độ dòng 1 ml/phút trong 7 phút trên cột Agilent Zorbax SB C18 3,5µm 4,6x150 mm với cột được nạp trước RP8 4x4 mm. Từ các mẫu chứa budesonit, 40µl được phun và phân tích.

Hệ thống được hiệu chỉnh bằng cách pha loãng theo bậc 10 lần với nồng độ budesonit nằm trong khoảng từ 20 đến 640 ng/µl trong axetonitril/nước theo tỷ lệ 2:8. Từ các mẫu hiệu chỉnh, 25µl mỗi mẫu được bơm ba lần, mở rộng khoảng budesonit từ 0,5 đến 16µg trong mỗi phép phân tích.

Kết quả thu được từ các thử nghiệm làm tăng độ tan được mô tả dưới đây và được thể hiện trên Fig.8a và Fig.8b. Các dung dịch thử nghiệm được bọc lọ trong Ví dụ 1 có thể được điều chỉnh làm được phẩm để sử dụng khu trú, cụ thể là để sử dụng qua da hoặc qua niêm mạc. Theo một phương án, các dung dịch này được làm thích ứng làm chế phẩm khí dung cho mũi.

Được ưu tiên ở đây là chế phẩm khí dung cho mũi chứa esxin với nồng độ

không quá 0,05% trọng lượng/thể tích để tránh các tác dụng phụ không mong muốn trong niêm mạc mũi nhạy cảm. Để tối ưu hóa hoạt tính làm tăng độ tan của thành phần saponin, glyxyrizin có thể được bổ sung esxin với nồng độ chấp nhận được được thể hiện dưới đây.

Caragenan tùy ý có mặt trong các chế phẩm cùng với steroid kháng viêm có thể góp phần làm chất phụ trợ có hoạt tính chống dị ứng và/hoặc kháng virus cho tổng hiệu quả điều trị của các chế phẩm.

Ví dụ 2: Chế phẩm dạng khí dung cho mũi chứa budesonit (nồng độ propylen glycol cuối bằng 10%)

Điều chế dung dịch

Các dung dịch được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1, các đoạn từ A đến D

Bào chế các chế phẩm thử nghiệm

Các mẫu của loạt A (dexpanthenol 0%): 2,5ml dung dịch chứa nồng độ esxin tương ứng (McIlvaine 0,01%, 0,02%, 0,03% hoặc dung dịch đệm McIlvaine) được trộn với 5ml dung dịch gốc caragenan, 0,5ml propylen glycol và 0,5ml tiền dung dịch chứa budesonit và được nạp đến thể tích 10ml bằng nước cất.

Các mẫu của loạt B (dexpanthenol 2%): 2,5ml dung dịch chứa nồng độ esxin tương ứng (McIlvaine 0,01%, 0,02%, 0,03% hoặc dung dịch đệm McIlvaine) được trộn với 0,2ml dexpanthenol, 5ml dung dịch gốc caragenan, 0,5ml propylen glycol và 0,5ml tiền dung dịch chứa budesonit và được nạp đến thể tích 10ml bằng nước cất.

Các mẫu của loạt C (dexpanthenol 5%): 2,5ml dung dịch chứa nồng độ esxin tương ứng (McIlvaine 0,01%, 0,02%, 0,03% hoặc dung dịch đệm McIlvaine) được trộn với 0,5ml dexpanthenol, 5ml dung dịch gốc caragenan, 0,5ml propylen glycol và 0,5ml tiền dung dịch chứa budesonit và được nạp đến thể tích 10ml bằng nước cất.

Các chế phẩm tạo thành được gia nhiệt và duy trì ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ trước khi lọc vô khuẩn nóng. Các mẫu được nạp vào các lọ thủy tinh và được

bảo quản trong 1 tháng ở nhiệt độ trong phòng.

Phân tích các chế phẩm thử nghiệm

Sau khi bảo quản 1 tháng ở nhiệt độ trong phòng, các mẫu được lấy ra và ly tâm trong 11 phút với lực rcf bằng 15700. Dịch nổi bề mặt trong suốt được nạp vào các lọ thủy tinh để phân tích HPLC và nồng độ của budesonit đã hòa tan (tối đa 500 $\mu\text{g/ml}$) được xác định hai lần bằng phương pháp HPLC. Phương pháp HPLC đã được mô tả trong Ví dụ 1

Các kết quả thu được từ các thử nghiệm làm tăng độ tan được mô tả dưới đây và được thể hiện trên Fig.9a và Fig.9b. Các dung dịch thử nghiệm được bọc lọ trong Ví dụ 2 có thể được điều chỉnh làm chế phẩm được để sử dụng khu trú, cụ thể là để sử dụng qua da hoặc qua niêm mạc. Theo một phương án, các dung dịch này có thể được làm thích ứng làm chế phẩm khí dung cho mũi.

Ví dụ 3: Chế phẩm dạng thuốc nhỏ mắt chứa fluticason propionat

Điều chế các dung dịch

A. Tiền dung dịch chứa fluticason propionat

1mg fluticason propionat được cân và cho vào bình thủy tinh và được hòa tan trong propylen glycol và được nạp đến thể tích 10ml bằng propylen glycol. Nồng độ của fluticason propionat được xác định bằng phương pháp HPLC là 100 $\mu\text{g/ml}$.

B. Dung dịch đệm McIlvaine

Như được mô tả trong Ví dụ 1

C. Dung dịch đệm McIlvaine chứa esxin

Như được mô tả trong Ví dụ 1

D. Dung dịch gốc chứa axit hyaluronic

2,5g axit hyaluronic được cân và hòa tan trong nước cất trong khi gia nhiệt nhẹ, được nạp đến thể tích 120ml bằng nước cất, và được duy trì ở nhiệt độ 80°C trong một giờ trước khi được lọc vô khuẩn nóng.

Bào chế các chế phẩm thử nghiệm

Các mẫu của loạt A (dexpanthenol 0%): 2,5ml dung dịch chứa nồng độ esxin tương ứng (McIlvaine 0,01%, 0,02%, 0,03% hoặc dung dịch đệm McIlvaine) được trộn với 3,6ml dung dịch gốc chứa axit hyaluronic và 0,5ml tiền dung dịch chứa fluticason propionat và được nạp đến thể tích 10ml bằng nước cất.

Các mẫu của loạt B (dexpanthenol 2%): 2,5ml dung dịch chứa nồng độ esxin tương ứng (McIlvaine 0,01%, 0,02%, 0,03% hoặc dung dịch đệm McIlvaine) được trộn với 0,2ml dexpanthenol, 3,6ml dung dịch gốc chứa axit hyaluronic và 0,5ml tiền dung dịch chứa fluticason propionat và được nạp đến thể tích 10ml bằng nước cất.

Các mẫu của loạt C (dexpanthenol 5%): 2,5ml dung dịch chứa nồng độ esxin tương ứng (McIlvaine 0,01%, 0,02%, 0,03% hoặc dung dịch đệm McIlvaine) được trộn với 0,5ml dexpanthenol, 3,6ml dung dịch gốc chứa axit hyaluronic và 0,5ml tiền dung dịch chứa fluticason propionat và được nạp đến thể tích 10ml bằng AD.

Các chế phẩm tạo thành được để yên ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ trước khi được lọc vô khuẩn nóng. Các mẫu được nạp vào các lọ thủy tinh và được bảo quản trong 1 tháng ở nhiệt độ trong phòng.

Phân tích các chế phẩm thử nghiệm

Sau khi bảo quản 1 tháng ở nhiệt độ trong phòng, các mẫu được lấy ra và ly tâm trong 11 phút với lực rcf bằng 15700. Dịch nổi bề mặt trong suốt được nạp vào các lọ thủy tinh và nồng độ của FP đã hòa tan (tối đa 5 µg/ml) được xác định hai lần bằng phương pháp HPLC.

Phương pháp HPLC

Fluticason propionat với sự có mặt của axit hyaluronic được phân tích bằng phương pháp RP-HPLC (phát hiện mức độ hấp thụ UV ở bước sóng 235nm) bằng cách sử dụng gradien từ axetonitril 5% đến axetonitril 90% trong nước chứa TFA 0,01% (xem phần mô tả chi tiết dưới đây).

Dung môi A: gradien HPLC nước loại chứa axit trifloaxetic 0,01%. Dung môi B: gradien HPLC axetonitril loại chứa axit trifloaxetic 0,01%, tốc độ dòng 1 ml/phút. Gradien dung môi B từ 5 đến 90% trong 10 phút, dung môi B 90% trong 2

phút, dung môi B từ 90 đến 5% trong 2 phút và dung môi B 5% trong 1 phút được chạy trên cột HPLC Thermo Aquastar 4,6x150 mm, S/N 0202797K với cột được nạp trước 4x4 RP-8 Merck ở nhiệt độ 25°C. Từ các mẫu chứa fluticason propionat, mỗi mẫu 40µl được bơm và phân tích. Fluticason propionat được rửa giải ở dạng đỉnh đối xứng ở thời điểm khoảng 9,95 phút.

Hệ thống được hiệu chỉnh bằng các hệ pha loãng bảy lần với nồng độ fluticason propionat nằm trong khoảng từ 0,1 đến 80 ng/µl trong axetonitril/nước theo tỷ lệ 4:6 chứa khoảng từ 0,5 đến 2000 ng đối với mỗi lần phân tích.

Kết quả thu được từ các thử nghiệm làm tăng độ tan được mô tả dưới đây và được thể hiện trên Fig.10. Các dung dịch thử nghiệm được bọc lộ trong Ví dụ 3 có thể được điều chỉnh làm chế phẩm được để sử dụng khu trú, cụ thể là để sử dụng qua da hoặc qua niêm mạc. Theo một phương án, các dung dịch được làm thích ứng làm thuốc nhỏ mắt.

Ví dụ 4: Làm tăng độ tan của các dược chất khác nhau

Dung dịch đệm McIlvaine chứa esxin làm thành phần saponin

1g esxin được cân và hòa tan trong thể tích nhỏ dung dịch đệm McIlvaine (thành phần dung dịch đệm: 22,52g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$, 7,73g axit xitric monohydrat, và 4,0g EDTA được hòa tan trong 1 lít nước cất; độ pH = 6,0), được nạp đến thể tích 250ml bằng dung dịch đệm McIlvaine, và được lọc vô khuẩn để tạo ra dung dịch gốc chứa esxin 0,4% (trọng lượng/thể tích). Dung dịch gốc chứa esxin này được sử dụng để điều chế các mẫu chứa esxin với nồng độ cuối 0,1%, dưới đây được gọi là “McIlvaine 0,1%”.

Các dung dịch chứa hợp chất mẫu

Để điều chế 1ml dung dịch chứa các hợp chất thử nghiệm trong dung môi được đệm chứa propylen glycol 10%, esxin 0,1%, và dexpanthenol 5%, các hợp chất dưới đây được cho vào đồ chứa nhỏ:

250µl “McIlvaine 0,1%” được trộn với 50µl dung dịch gốc chứa dexpanthenol, được tạo thành 900µl bằng nước cất, và được kết hợp và khuấy mạnh với 100µl hợp chất thử nghiệm đã được hoà tan từ trước được tái tạo huyền

phù trong propylen glycol. Các dung dịch khác chứa hệ pha loãng từ trước/được tạo huyền phù từ trước của hợp chất trong DMSO được điều chế. Các mẫu được ly tâm trong 10 phút với lực ref bằng 15800. Các phần phân ước của dịch nổi bề mặt trong suốt được chuyển vào các lọ thủy tinh của dụng cụ lấy mẫu tự động và hàm lượng của các hợp chất thử nghiệm đã hòa tan được phân tích bằng phương pháp HPLC sử dụng chế độ rửa giải đẳng dòng với axetonitril 70% hoặc 80% TFA 0,01%/nước 10% hoặc 30% TFA 0,01% với tốc độ dòng 1 ml/phút và nhiệt độ 50°C trong 10 phút trên cột Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 (3,5µm, 4,6 x 150mm) và phát hiện mức độ hấp thụ UV ở các bước sóng thích hợp cho hợp chất thử nghiệm tương ứng.

Bảng 2: Nồng độ bão hòa của các dung dịch gốc trong các đệm khác nhau

Hợp chất	Nồng độ bão hòa trong propylen glycol 10% hoặc DMSO mà không chứa esxin hoặc dexpanthenol	Nồng độ bão hòa trong propylen glycol 10% hoặc DMSO, esxin 0,1% và dexpanthenol 5%
Xyclosporin A	43µg/ml	394µg/ml
Tacrolimus/FK506	132µg/ml	774µg/ml
Lumefantrin	0,12µg/ml	6µg/ml
Lumefantrin (dung dịch pha loãng sơ bộ trong dimetylsulfoxit)	< 0,05µg/ml	14µg/ml
Budesonit	197µg/ml	847µg/ml
Fluticason propionat	0,68µg/ml	5µg/ml
Curcumin	<0,2µg/ml	126µg/ml* 285µg/ml**
Pimecrolimus	<0,1µg/ml	34,5µg/ml***
Paclitaxel	2,71µg/ml	32,7µg/ml

*esxin 0,03%; **glyxyrizin 2% thay cho esxin; ***glyxyrizin 1% thay cho esxin

Ví dụ 5 (ví dụ so sánh): Độ tan của budesonit trong dung dịch nước không có mặt thành phần saponin

Fig.1 thể hiện độ tan của glucocorticoid budesonit trong dung dịch đệm 0,25x McIlvaine (được điều chỉnh đến độ pH= 6,0) chứa propylen glycol 0%, 5%, 10% và 15% (trọng lượng/thể tích), không bổ sung thành phần saponin và không có mặt dexpanthenol.

A thể hiện dung dịch đệm

B thể hiện propylen glycol nồng độ 5%

C thể hiện propylen glycol nồng độ 10%

D thể hiện propylen glycol nồng độ 15%

trục y thể hiện nồng độ của budesonit đã hòa tan

Thậm chí ở nồng độ propylen glycol 15% trọng lượng, là nồng độ không chấp nhận được về mặt dược lý đối với phần lớn các ứng dụng không phải sử dụng khu trú cho da, nồng độ budesonit đã hòa tan thấp tới mức 175 µg/ml.

Ví dụ 6: Độ tan của budesonit trong dung dịch nước với sự có mặt của thành phần saponin

Fig.2a và Fig.2b thể hiện nồng độ của budesonit vẫn được hòa tan sau khi bảo quản một tháng ở nhiệt độ môi trường ($T \sim 20-25^{\circ}\text{C}$) trong dung dịch đệm 0,25x McIlvaine chứa propylen glycol 5% (Fig.2a) và 10% (Fig.2b) (nồng độ budesonit lớn nhất bằng 550 µg/ml). Các kết quả cho thấy rằng việc bổ sung esxin với nồng độ chỉ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,02% trọng lượng/thể tích làm tăng mạnh độ tan của steroid. Sự tăng nồng độ esxin thêm nữa gần như được duy trì mà không mang lại lợi ích bổ sung. Việc bổ sung dexpanthenol làm thành phần bổ sung không ảnh hưởng đến độ tan của steroid.

Fig.2a: propylen glycol 5%; Fig.2b: propylen glycol 10%

A thể hiện dexpanthenol nồng độ 0%

B thể hiện dexpanthenol nồng độ 1%

C thể hiện dexpanthenol nồng độ 2%

D thể hiện dexpanthenol nồng độ 5%

trục y thể hiện nồng độ budesonit đã hòa tan tính theo µg/ml

trục x thể hiện nồng độ esxin tính theo tỷ lệ % trọng lượng/thể tích

Ví dụ 7: Tác dụng của dexpanthenol đến tính ổn định khi bảo quản

Fig.3a và Fig.3b dựa trên tập hợp số liệu giống như tập hợp số liệu của Fig.2a/Fig.2b nhưng ở thời điểm sau khi bảo quản 3 tháng ở nhiệt độ môi trường ($T \sim 20-25^{\circ}\text{C}$).

Fig.3a: propylen glycol 5%; Fig.3b: propylen glycol 10%

A thể hiện dexpanthenol nồng độ 0%

B thể hiện dexpanthenol nồng độ 1%

C thể hiện dexpanthenol nồng độ 2%

D thể hiện dexpanthenol nồng độ 5%

trục y thể hiện nồng độ budesonit đã hòa tan tính theo $\mu\text{g/ml}$

trục x thể hiện nồng độ esxin tính theo tỷ lệ % trọng lượng/thể tích

Việc bổ sung dexpanthenol dường như có tác dụng cải thiện tính ổn định của các dung dịch thử nghiệm, cụ thể là ở nồng độ propylen glycol thấp hơn (Fig.3a) và ở nồng độ esxin rất thấp. Ngoài ra, với propylen glycol 10% trong dung dịch thử nghiệm, việc bổ sung dexpanthenol 2-5% (theo thể tích) dường như làm tăng độ tan của steroid khi không có mặt esxin (Fig.3b). Trong trường hợp này, có thể kết luận rằng các chế phẩm thử nghiệm được đề cập đến trong ví dụ này có thể được bào chế theo cách có lợi làm chế phẩm dạng thuốc nhỏ mắt.

Ví dụ 8: Tác dụng của dexpanthenol đến tính ổn định của budesonit

Fig.4 cho thấy rằng esxin 0,03% trọng lượng/thể tích và dexpanthenol 5% theo thể tích làm tăng độ tan của budesonit theo cách độc lập trong dung dịch đệm McIlvaine khi không có mặt propylen glycol. Với esxin 0,03% và dexpanthenol 5% (xem Fig.4, cột D), dường như xuất hiện tác dụng hiệp đồng, nghĩa là độ tan của steroid dường như tăng vượt quá tác dụng cộng tính đơn thuần. Tuy nhiên, độ tan của budesonit trong hệ đệm này, nghĩa là khi không có mặt propylen glycol, vẫn bằng hoặc thấp hơn các giá trị tương ứng đạt được khi chỉ có mặt propylen glycol, nghĩa là không có mặt esxin và dexpanthenol (xem các hình vẽ Fig.2a, Fig.2b và Fig.3a, Fig.3b). Chỉ ngoại trừ việc giá trị ở cột D lớn hơn ở mức vừa phải so với giá trị độ tan đạt được với propylen glycol một mình.

- A thể hiện esxin nồng độ 0%/dexpanthenol nồng độ 0%
 - B thể hiện esxin nồng độ 0%/dexpanthenol nồng độ 5%
 - C thể hiện esxin nồng độ 0,03%/dexpanthenol nồng độ 0%
 - D thể hiện esxin nồng độ 0,03%/dexpanthenol nồng độ 5%
- trực y thể hiện nồng độ của budesonit đã hòa tan tính theo $\mu\text{g/ml}$

Ví dụ 9: Tác dụng của glyxyrizin và chất chiết *Quillaja saponaria* đối với độ tan của steroid

Fig.5 cho thấy rằng glyxyrizin và saponin từ chất chiết *Quillaja saponaria* vẫn không làm ảnh hưởng đáng kể đến độ tan của steroid khi không có mặt dexpanthenol. Tuy nhiên, với sự có mặt của dexpanthenol, khi các saponin này có mặt với nồng độ lần lượt là 0,03% hoặc 0,05% trong các dung dịch thử nghiệm, có thể cải thiện độ tan của budesonit tới mức tương đương với độ tan đạt được với esxin ở các nồng độ tương tự khi không có mặt hoặc có mặt dexpanthenol 5%. Đối với saponin *Quillaja* mà không phải với glyxyrizin, điều này cũng áp dụng với saponin nồng độ 0,1%. Esxin có tính năng phù hợp nhất đối với tất cả các nồng độ saponin và dexpanthenol, đạt được sự gia tăng 10 lần về độ tan của budesonit.

A thể hiện esxin

B thể hiện glyxyrizin

C thể hiện chất chiết *Quillaja*

*thể hiện nồng độ thành phần saponin (esxin, glyxyrizin hoặc chất chiết *Quillaja*) tính theo tỷ lệ % trọng lượng/thể tích

thể hiện nồng độ dexpanthenol tính theo tỷ lệ % theo thể tích

trực y thể hiện nồng độ của budesonit đã hòa tan

Ví dụ 10: Độ tan của fluticason propionat trong các chế độ thử nghiệm được thiết lập khác nhau

Fig.6 thể hiện số liệu về độ tan đối với glucocorticoid fluticason propionat trong dung dịch đệm 0,25x McIlvaine (được điều chỉnh đến độ pH = 6) chứa hỗn hợp của propylen glycol (0%, 5%, và 10%), esxin (0%, 0,03%, 0,1%) và dexpanthenol (0%, 2%, 5%).

A thể hiện propylen glycol nồng độ 0%

B thể hiện propylen glycol nồng độ 5%

C thể hiện propylen glycol nồng độ 10%

* thể hiện nồng độ esxin tính theo tỷ lệ % trọng lượng/thể tích

thể hiện nồng độ dexpanthenol tính theo tỷ lệ % thể tích

trực y thể hiện nồng độ của fluticason propionat đã hòa tan

Hình vẽ này cho thấy rằng sự hòa tan tốt nhất của hợp chất thử nghiệm đạt được với nồng độ của propylen glycol và dexpanthenol cao nhất khi có mặt thành phần saponin với nồng độ ít nhất 0,03%. Ngoài ra, từ số liệu này có thể thấy rằng độ tan của fluticason propionat tăng lên theo cách độc lập với sự tăng nồng độ PG cũng như với sự tăng nồng độ dexpanthenol, ngay cả khi không có mặt thành phần saponin bất kỳ. Tuy nhiên, khi không có mặt saponin, nồng độ đạt được cao nhất chỉ là khoảng 50% nồng độ cao nhất thu được khi có mặt của saponin với nồng độ ít nhất 0,03%, nghĩa là esxin trong ví dụ này.

Ví dụ 11: Tác dụng của nồng độ dexpanthenol và glyxyrizin đối với độ tan của fluticason propionat

Fig.7 thể hiện tác dụng của nồng độ dexpanthenol và saponin đối với khả năng hòa tan của fluticason propionat trong dung dịch đệm 0,25x McIlvaine chứa propylen glycol 5% (nồng độ lớn nhất đạt được = 5 µg/ml). Các kết quả đã chứng minh rằng lượng bổ sung glyxyrizin 0,5 - 1% làm thành phần saponin làm tăng độ tan lên 9 lần. Sự có mặt của dexpanthenol 5% dường như tạo ra tác dụng làm tăng độ tan.

A thể hiện dexpanthenol nồng độ 0%

B thể hiện dexpanthenol nồng độ 5%

trực y thể hiện nồng độ của fluticason propionat đã hòa tan

trực x thể hiện nồng độ glyxyrizin theo tỷ lệ %

Ví dụ 12: Độ tan của budesonit khi có mặt thành phần caragenan

Fig.8a thể hiện mối quan hệ giữa budesonit đã hòa tan (trực y) trong dung

dịch đệm McIlvaine chứa propylen glycol 5% và iota-caragenan 1,2 g/l, và sự thay đổi nồng độ của dexpanthenol và esxin sau khi bảo quản 3 tháng ở nhiệt độ môi trường ($T \approx 20 - 25^{\circ}\text{C}$): nồng độ dexpanthenol ở 0% (loạt A), 2% (loạt B), hoặc 5% theo thể tích (loạt C); trục x thể hiện nồng độ esxin.

Fig.8b thể hiện số liệu tương tự thu được từ thử nghiệm tương tự được thiết lập như trên Fig.8a, ngoại trừ việc dung dịch thử nghiệm còn chứa kapa-caragenan 0,4 g/l.

A thể hiện dexpanthenol nồng độ 0%

B thể hiện dexpanthenol nồng độ 2%

C thể hiện dexpanthenol nồng độ 5%

trục x thể hiện nồng độ esxin tính theo tỷ lệ % trọng lượng/thể tích

trục y thể hiện nồng độ budesonit tính theo $\mu\text{g/ml}$

Hình vẽ này cho thấy rằng quan sát được nồng độ dược chất cao nhất sau khi bảo quản 3 tháng với các chế phẩm chứa esxin nồng độ ít nhất 0,03%, cũng như với các chế phẩm chứa esxin nồng độ ít nhất 0,02% cùng với nồng độ dexpanthenol được thử nghiệm cao nhất, nghĩa là dexpanthenol 5%. Các chế phẩm thử nghiệm được sử dụng trong ví dụ này và trong ví dụ 13 dưới đây có thể được làm thích ứng theo cách có lợi để sử dụng làm chế phẩm dạng khí dung cho mũi.

Ví dụ 13: Độ tan của budesonit và tính ổn định khi bảo quản khi có mặt caragenan

Fig.9a thể hiện mối quan hệ giữa nồng độ budesonit đã hòa tan (trục y) trong dung dịch đệm McIlvaine chứa propylen glycol 10%, iota-caragenan 1,2 g/l, và mặt khác, tùy ý dexpanthenol, và mặt khác, nồng độ saponin, sau khi bảo quản một tháng ở nhiệt độ môi trường; trục x thể hiện nồng độ esxin.

Fig.9b thể hiện số liệu tương tự thu được từ thử nghiệm tương tự được thiết lập như trên Fig.9a, ngoại trừ việc dung dịch thử nghiệm còn chứa kapa-caragenan 0,4 g/l.

A thể hiện dexpanthenol nồng độ 0%

B thể hiện dexpanthenol nồng độ 2%

C thể hiện dexpanthenol nồng độ 5%

trục x thể hiện nồng độ esxin tính theo tỷ lệ % trọng lượng/thể tích
trục y thể hiện nồng độ budesonit tính theo $\mu\text{g/ml}$

Từ các kết quả được thể hiện trên Fig.8 và Fig.9, có thể kết luận rằng sự có mặt của caragenan trong các dung dịch thử nghiệm gần như không ảnh hưởng đến độ tan của hợp chất steroid thử nghiệm. Ở nồng độ propylen glycol thấp hơn (ví dụ, 5%), nồng độ này có thể hữu ích để làm tăng nhẹ nồng độ thành phần saponin từ 0,01 đến 0,02 hoặc 0,03%.

Ví dụ 14: Tác dụng của sự thay đổi nồng độ esxin và dexpanthenol đến độ tan của fluticason khi có mặt axit hyaluronic

Fig.10 thể hiện nồng độ của fluticason propionat đã hòa tan (trục y) trong dung dịch đệm McIlvaine chứa propylen glycol 5%, axit hyaluronic 7,5 g/l, và tùy ý dexpanthenol, so với sự thay đổi nồng độ esxin (trục x) sau khi bảo quản một tháng ở nhiệt độ môi trường.

A thể hiện dexpanthenol nồng độ 0%

B thể hiện dexpanthenol nồng độ 2%

C thể hiện dexpanthenol nồng độ 5%

trục x thể hiện nồng độ esxin tính theo tỷ lệ % trọng lượng/thể tích

trục y thể hiện nồng độ fluticason propionat tính theo $\mu\text{g/ml}$

Dexpanthenol dường như có tác dụng làm tăng độ tan của esxin theo cách hiệp đồng đối với fluticason propionat trong các trường hợp được đưa ra, nghĩa là khi có mặt axit hyaluronic. Khi không có mặt thành phần saponin, việc bổ sung dexpanthenol với các nồng độ thử nghiệm không có tác dụng đáng kể bất kỳ đối với độ tan của fluticason.

Ví dụ 15: Khả năng hòa tan có tương quan với sự có mặt của các mixen

Trong nước và các dung dịch đệm chứa nước có chất tẩy rửa dưới đây, sự phát huỳnh quang ở nồng độ mixen tới hạn của thuốc nhuộm Hoechst 33342 là gần như không thể phát hiện được. Khi tăng nồng độ của chất tẩy rửa cho đến khi đạt được nồng độ mixen tới hạn, các mixen bắt đầu được tạo ra và thuốc nhuộm bắt

đầu kết hợp vào các mixen, sau đó sự gia tăng tín hiệu phát huỳnh quang có thể được phát hiện. Đối với các thử nghiệm của ví dụ này, thuốc nhuộm được trộn ở nồng độ cuối $7\mu\text{M}$ với dung dịch đệm chứa nước có chứa saponin với nồng độ khác nhau trong các đĩa có 96 lỗ, đáy trong, phẳng, màu đen và phổ phát xạ được xác định bằng cách sử dụng đầu đọc vi đĩa (các bộ lọc được sử dụng: bước sóng kích thích = 355nm và bước sóng phát xạ = 460nm). Cuối cùng, số liệu được hiệu chỉnh so với mức ban đầu.

Như được thể hiện trên Fig.11a và Fig.11b, sự phát huỳnh quang của thuốc nhuộm Hoechst 33342 tăng lên cùng với sự tăng nồng độ của saponin. Đối với esxin, nồng độ 0,02% là đủ để hoạt hóa sự tạo ra các mixen. Để đạt được mức phát huỳnh quang tương tự (RFU = đơn vị huỳnh quang tương đối) với glyxyrizin, nồng độ nhỏ nhất cần thiết là 0,5% (nghĩa là tăng gấp 25 lần). Các thử nghiệm được tiến hành để cung cấp bằng chứng rõ ràng là các mixen được tạo ra ở nồng độ saponin cần thiết để kết hợp đáng kể các hợp chất kỵ nước khác nhau vào dung dịch. Tốt nhất là sự tạo ra mixen là yếu tố quan trọng để cải thiện khả năng hòa tan của các hợp chất ít tan.

Ngoài ra, việc kết hợp các hợp chất hữu cơ kỵ nước vào cấu trúc mixen cũng sẽ góp phần vào việc bảo vệ các hợp chất này không bị thủy phân không mong muốn và trong trường hợp các dược chất, sẽ hỗ trợ duy trì hoạt tính sinh lý.

Do đó được ưu tiên nếu phương pháp hòa tan được tiến hành theo sáng chế được thực hiện theo cách sao cho dẫn đến sự tạo ra các cấu trúc mixen trong chế phẩm cuối. Sự tạo ra mixen cũng được dự định khi sử dụng glyxyrizin làm thành phần saponin, điều này trái ngược với một số giải pháp đã biết bộc lộ sự tạo ra các phức chất glyxyrizin-dược chất cụ thể. Theo đó, có lợi nếu hòa tan - trong bước thứ nhất - hợp chất hữu cơ kỵ nước không tan hoặc ít tan trong dung môi hữu cơ chấp nhận được để sử dụng trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm thích hợp ở nồng độ cao và kết hợp dung dịch này - trong bước thứ hai - vào hệ dung môi chứa nước chấp nhận được tương tự chứa thành phần saponin, và tùy ý dexpanthenol, thường là trong khi khuấy nhẹ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 80°C , cụ thể là nằm trong khoảng từ 30 đến 40°C , và ở độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 8 . Việc đảo bước trộn dung dịch hữu cơ và dung dịch nước thành bước kết hợp pha nước vào pha

hữu cơ sẽ cản trở đáng kể sự tạo ra các cấu trúc mixen và do đó làm giảm đáng kể hiệu quả của sáng chế, và do đó không được ưu tiên.

Nhiệt độ cao hơn 50°C có xu hướng phá hủy các cấu trúc mixen, và ở nhiệt độ bằng hoặc cao hơn 80°C, không có các mixen được tạo ra, mặc dù sự quá nhiệt tạm thời có thể không luôn luôn gây bất lợi cho sản phẩm cuối, ít nhất là khi hợp chất thử nghiệm không nhạy với nhiệt. Các thử nghiệm đã cho thấy rằng việc làm mát sau đó các chế phẩm quá nhiệt trong thời gian ngắn xuống nhiệt độ dưới 50°C trong phần lớn các trường hợp sẽ khôi phục được ít nhất là các cấu trúc mixen.

Việc sử dụng giá trị độ pH nằm ngoài khoảng được ưu tiên từ 4 đến 8 sẽ tạo ra các tác dụng phụ không mong muốn, ví dụ, chứng ngứa, đau và các triệu chứng khác, khi sử dụng các chế phẩm được cho bề mặt niêm mạc, ví dụ, mũi, mắt, đường hô hấp, phổi, hoặc vùng bộ phận sinh dục và vùng hậu môn-trực tràng. Ngoài ra, ở độ pH nhỏ hơn 4, esxin có xu hướng bị phân hủy trong khi glyxyrizin có xu hướng hóa rắn. Hơn thế nữa, giá trị độ pH lớn hơn 8 là không chấp nhận được đối với các chế phẩm được dự định dùng để tiêm khác nhau bao gồm, ví dụ, sản phẩm tiêm dưới da, trong da, trong chân bì, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong nội tủy, trong cột sống, trong tim, trong màng bụng hoặc trong phổi.

Cũng dự định rằng thuốc nhuộm huỳnh quang có thể được sử dụng làm công cụ phân tích để khẳng định khả năng hòa tan của hợp chất hữu cơ kỵ nước trong hệ dung môi tạo mixen. Thuốc này có thể được sử dụng trong phương pháp xác định khả năng của hợp chất hữu cơ kỵ nước không tan hoặc ít tan trong nước nhanh chóng và đơn giản để cải thiện độ tan của nó trong hệ dung môi chứa nước, nghĩa là trong đó sự phát huỳnh quang có thể phát hiện được cho thấy ít nhất là theo cách định tính nếu không định lượng được thời điểm bắt đầu tạo ra mixen, do đó làm tan hợp chất tương ứng. Do đó, có thể cung cấp hướng dẫn để xác định giới hạn và ranh giới của sáng chế theo chức năng mà không phải xác định theo cấu trúc của các hợp chất thích hợp để sự hòa tan được cải thiện theo các phương pháp của sáng chế.

Ví dụ 16: Quá trình đông khô nhanh cho phép làm khô chế phẩm và có thể được hoàn nguyên mà không bị hao hụt đáng kể

Các thử nghiệm đông khô nhanh được tiến hành với FK-506 đã hòa tan chứa etanol làm dung môi và trehaloza làm chất làm gia tăng khả năng đông khô nhanh. Cụ thể hơn, FK-506 được hòa tan trong etanol 100% được pha loãng theo tỷ lệ 1:20 thành dung dịch cuối chứa etanol 5%, chất đệm xitrat có độ pH = 6,0, glyxyrizin 1% (10 mg/ml), esxin 0,03% (0,3 mg/ml) và trehaloza 150mM. Các chế phẩm dạng lỏng được làm đông lạnh sâu trong nitơ lỏng và sau đó được đông khô nhanh trong hệ thống đông khô Alpha 1-4 LSCplus. Sau khi đông khô nhanh, các chế phẩm được hoàn nguyên trong nước chứa dexpanthenol 50 mg/ml và propylen glycol 30mg/ml hoặc 50mg/ml. Nồng độ của FK-506 đã hòa tan trước khi đông khô nhanh và sau khi hoàn nguyên 24 giờ được xác định bằng phương pháp HPLC.

Trên Fig.13, các chữ in hoa đề cập đến:

A thể hiện FK-506 (100 µg/ml); được hoàn nguyên với propylen glycol 30 mg/ml (3%)

B thể hiện FK-506 (300 µg/ml); được hoàn nguyên với propylen glycol 30 mg/ml (3%)

C thể hiện FK-506 (100 µg/ml); được hoàn nguyên với propylen glycol 50 mg/ml (5%)

D thể hiện FK-506 (300 µg/ml); được hoàn nguyên với propylen glycol 50 mg/ml (5%)

1 thể hiện FK-506 trước khi làm đông khô nhanh; 2 thể hiện FK-506 sau khi làm đông khô nhanh và hoàn nguyên; trục y thể hiện nồng độ FK-506 đã hòa tan tính theo µg/ml.

Như có thể thấy trên Fig.13, nguyên lý của sáng chế cũng có thể được áp dụng để tạo ra chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất quan tâm được hòa tan theo sáng chế trong bước thứ nhất, và làm đông khô nhanh chế phẩm này trong bước thứ hai. Sau đó, trong bước thứ ba, việc hoàn nguyên chất đã đông khô nhanh thành chế phẩm chứa nước chấp nhận được để dùng trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm có thể được tiến hành mà không làm giảm đáng kể hợp chất tương ứng. Điều này có nghĩa là hợp chất quan tâm không nhất thiết phải được bảo quản trong chế phẩm cuối của nó ở dạng lỏng, kem, gel hoặc thuốc mỡ, v.v. mà thay vào đó có thể được bảo quản

ở dạng sản phẩm đông khô nhanh và được hoàn nguyên thành dạng cuối bằng cách sử dụng hệ chất đệm chứa nước thích hợp tùy ý được bổ sung dexpanthenol, cùng với các chất phụ gia khác, nếu muốn. Điều này có thể đặc biệt có lợi để bảo quản trong thời gian dài các hoạt chất dễ phân hủy tồn tại trong thời gian ngắn, hoặc theo cách khác, thoái biến nhanh chóng, trong số nhiều được chất kỵ nước hữu ích.

Ví dụ 17: Thử nghiệm độ sinh khả dụng – sử dụng ở niêm mạc

Để thử nghiệm độ sinh khả dụng của các chế phẩm được bào chế theo sáng chế, các thử nghiệm được tiến hành *ex vivo* trong đó chế phẩm thử nghiệm chứa fluticason propionat ở dạng hợp chất quan tâm được so sánh với chế phẩm chứa chính hợp chất này ở cùng nồng độ nhưng không chứa saponin làm chất làm tăng độ tan.

Fig.14 thể hiện nồng độ của fluticason propionat được thẩm *ex vivo* vào niêm mạc mũi của lợn ở các thời điểm khác nhau. Chế phẩm thử nghiệm chứa fluticason propionat 5 µg/ml được hòa tan trong dung dịch đệm hệ nước chứa esxin 0,03%, propylen glycol 3% và dexpanthenol 5%. Mẫu so sánh là huyền phù chứa cùng dung dịch đệm hệ nước và không chứa saponin cũng như không chứa dexpanthenol. Cả hai chế phẩm được sử dụng *ex vivo* trên niêm mạc mũi của lợn được tách bằng cách phẫu thuật. Sau khi ủ 15, 30, 45 và 60 phút, niêm mạc được rửa sạch và lượng fluticason propionat đã thẩm vào được xác định bằng phương pháp HPLC-MS/MS.

A thể hiện chế phẩm thử nghiệm;

B thể hiện huyền phù so sánh chứa fluticason propionat;

trục x thể hiện thời gian ủ tính theo phút;

trục y thể hiện số ng fluticason propionat/g mô.

Các kết quả cho thấy rõ ràng là nồng độ của hoạt chất thẩm thành công vào mô niêm mạc khi sử dụng chế phẩm thử nghiệm được điều chế theo sáng chế là cao hơn khoảng năm lần so với huyền phù chứa dược chất không thử nghiệm.

Ví dụ 18: So sánh hoạt tính sinh lý *in vivo* của budesonit

Các thử nghiệm được tiến hành trên mô hình chuột để so sánh độ sinh khả dụng và hoạt tính sinh lý của budesonit được sử dụng trong huyền phù ở hai nồng độ khác nhau theo các giải pháp đã biết, điều này trái ngược với chế phẩm thử nghiệm chứa esxin 0,03%, dexpanthenol 5% và propylen glycol 5% trong dung dịch đệm hệ nước.

Trong mô hình bệnh viêm phổi cấp tính do LPS gây ra, chuột nhắt đã gây mê được điều trị qua đường trong mũi 3 giờ trước khi cho thử thách LPS bằng plaxebo, hoặc bằng dung dịch thử nghiệm chứa budesonit đã hòa tan nồng độ 300 µg/ml, hoặc bằng các chế phẩm so sánh chứa budesonit được bào chế ở dạng hệ phân tán với nồng độ lần lượt là 300 µg/ml và 1,28 mg/ml. Sự giải phóng TNF-alpha do LPS gây ra vào dịch rửa phế nang (BAL) được đánh giá sau khi thử thách 2 giờ làm thông số đại diện cho tình trạng viêm bằng kit ELISA có bán trên thị trường. Các kết quả được thể hiện trên Fig.15.

Fig.15 thể hiện các nồng độ TNF-alpha tương ứng được giải phóng vào BAL, với tỷ lệ phần trăm so với đối chứng plaxebo (= 100%).

A thể hiện huyền phù chứa budesonit (1,28 mg/ml),

B thể hiện huyền phù chứa budesonit (300 µg/ml);

C thể hiện budesonit được hòa tan trong dung môi thử nghiệm (300 µg/ml);

trục x thể hiện các mẫu được thử nghiệm;

trục y thể hiện TNF-alpha được giải phóng vào BAL theo tỷ lệ % so với đối chứng sử dụng plaxebo (100%).

Từ Fig.15 có thể thấy rằng trong mô hình chuột nhắt *in vivo*, các chế phẩm so sánh chứa budesonit có hiệu quả kém hơn trong việc làm giảm nồng độ TNF alpha khi thử thách bằng LPS, ngay cả khi ở các nồng độ thử nghiệm cao nhất, so với chế phẩm thử nghiệm chứa budesonit thu được theo sáng chế.

Có thể thấy được từ số liệu thu được từ các thử nghiệm được bộc lộ trong các ví dụ từ 1 đến 18 trên đây và được thể hiện trên các hình vẽ tương ứng rằng việc bổ sung thành phần saponin như esxin, và dexpanthenol, có thể làm tăng và tùy ý làm ổn định nồng độ của hợp chất hữu cơ kỵ nước không tan hoặc ít tan đã

hòa tan quan tâm trong hệ dung môi chứa nước lên một hoặc nhiều mức. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh ở trường hợp này rằng để tạo ra các chế phẩm thích hợp để sử dụng cho niêm mạc hoặc trong niêm mạc, tốt hơn nếu nồng độ tối đa của esxin không nên vượt quá 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nếu nồng độ tối đa của glyxyrizin không nên vượt quá 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nếu nồng độ tối đa của dexpanthenol không nên vượt quá 5%, và tốt hơn nếu nồng độ tối đa của propylen glycol không nên vượt quá 10% trọng lượng/thể tích, của chế phẩm cuối sử dụng được ngay.

Ngoài ra, các kết quả thử nghiệm được bộc lộ ở đây cung cấp bằng chứng rõ ràng là esxin làm thành phần saponin thích hợp nhất không chỉ làm tăng đáng kể độ tan của một số nhóm hợp chất hữu cơ kỵ nước mà còn cho phép kết luận rằng đối với hợp chất cho trước được chọn từ một trong số các nhóm hợp chất này, có thể điều chỉnh một cách cụ thể nồng độ của esxin và dexpanthenol để đạt được sự cải thiện tốt nhất về độ tan và làm ổn định tốt nhất cho dung dịch tạo thành để bảo quản trong thời gian dài. Ngoài ra, từ số liệu này, có thể thấy rằng kết quả thành công như được mô tả ở đây không phụ thuộc vào sự có mặt của cấu trúc hóa học cụ thể bất kỳ trong hợp chất hữu cơ cần được hòa tan, miễn là nó có tính kỵ nước và không tan trong nước hoặc chỉ tan rất ít trong nước.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu từ bản mô tả bao gồm cả các hình vẽ được đề cập ở đây rằng nguyên lý của sáng chế có thể được áp dụng để cải thiện khả năng hòa tan của hợp chất hữu cơ kỵ nước bất kỳ là hợp chất không tan hoặc chỉ tan rất ít trong nước hoặc các dung môi chứa nước, bất kể hợp chất này là dược chất có hoạt tính dược lý, thành phần mỹ phẩm mong muốn hoặc chất hóa học khác.

Các hợp chất được đặc biệt quan tâm liên quan đến sáng chế bao gồm các dược chất khác nhau, việc sử dụng tối ưu chúng thường bị ảnh hưởng do độ tan bị giới hạn. Sáng chế không chỉ có thể tạo ra sự cải thiện trong việc kết hợp chúng vào dung dịch với nồng độ tăng lên đáng kể mà còn có thể mở rộng tính hữu dụng của chúng trong các lĩnh vực mới của liệu pháp điều trị trong y tế hoặc ứng dụng trong mỹ phẩm, nếu cần.

Các ví dụ về hợp chất quan tâm chưa được đề cập trên đây có độ tan trong

nước kém có thể được cải thiện bằng cách sử dụng giải pháp theo sáng chế, ngoài các chất khác, bao gồm:

a. Chất giảm đau và trị thấp

ví dụ như morphine, codeine, piritramide, fentanyl, levomethadone, tramadol, diclofenac, ibuprofen, indomethacin, naproxen, piroxicam;

b. Chất chống dị ứng

ví dụ như pheniramine, dimethindene, terfenadine, astemizole, loratidine, doxylamine và meclozine;

c. Kháng sinh và chất hóa trị liệu

ví dụ như rifampicin, ethambutol, thiacetazone;

d. Chất chống động kinh

ví dụ như carbamazepine, clonazepam, mesuximide, phenytoin, axit valproic;

e. Chất chống nấm

ví dụ như natamycin, amphotericin B, miconazole, clotrimazole, econazole, fenticonazole, bifonazole, ketoconazole, tolnaftate;

f. Chất trị sốt rét

ví dụ như chloroquine, mefloquine, artemisinin, primaquine, lumefantrine, halofantrine;

g. Corticoit

ví dụ như aldosterone, budesonit, fludrocortisone, betametason, dexametason, triamcinolone, fluocortolone, fluticasone propionate, hydroxycortisone, prednisolon, prednylidene, cloprednol, metylprednisolon

h. Chất điều trị cho da

ví dụ như kháng sinh từ nhóm bao gồm tetracycline, erythromycin, framycetin, tyrothricin, axit fusidic; các chất ức chế sự sao chép của virus như vidarabine; corticoit từ nhóm bao gồm amcinonide, fluprednidene, alclometasone, clobetasol, diflorasone, halcinonide, fluocinolone, clocortolone, flumetason, difluocortolone, fludroxycortide, halometason, desoximetason, fluocinolide, fluocortin butyl, fluprednidene, prednicarbate, desonide;

i. Chất gây ngủ và an thần

ví dụ như cyclobarbitol, pentobarbitol, methaqualone, các hợp chất

benzodiazepin từ nhóm bao gồm flurazepam, midazolam, nitrazepam, lormetazepam, flunitrazepam, triazolam, brotizolam, temazepam, loprazolam;

j. Các chất điều trị miễn dịch và xytokin

ví dụ như azathioprine, cyclosporin, pimecrolimus, sirolimus, tacrolimus, rapamycin;

k. Các chất gây tê tại chỗ

như butanilicaine, mepivacaine, bupivacaine, etidocaine, lidocaine, articaine, oxybuprocaine, tetracaine, benzocaine;

l. Các chất chống đau nửa đầu

ví dụ như lisuride, methysergide, dihydroergotamine, ergotamine;

m. Các chất gây mê

ví dụ như methohexital, propofol, etomidate, ketamine, thiopental, droperidol, fentanyl;

n. Hormon tuyến cận giáp, chất điều hòa sự chuyển hóa canxi

ví dụ như dihydrotachysterol

o. Các chất điều trị cho mắt

ví dụ như cyclodrin, cyclopentolate, homatropine, tropicamide, pholedrine, edoxudine, aciclovir, acetazolamide, diclofenamide, carteolol, timolol, metipranolol, betaxolol, pindolol, bupranolol, levobunolol, carbachol;

p. Các chất hướng tâm thần

ví dụ như các hợp chất benzodiazepin bao gồm lorazepam và diazepam, clomethiazole;

q. Hormon giới tính và các chất ức chế của chúng

ví dụ như các chất đồng hóa, androgen, chất kháng androgen, gestagen, estrogen, chất kháng estrogen;

r. Chất kìm tế bào và chất ức chế sự di căn

ví dụ như các chất alkyl hóa từ nhóm bao gồm melphalan, carmustine, lomustine, cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide, chlorambucil, busulphan, prednimustine, thiotepa; các chất chống chuyển hóa từ nhóm bao gồm fluorouracil, methotrexate, mercaptopurine, tioguanine; các hợp chất alkaloit từ nhóm bao gồm vinblastine, vincristine, vindesine; các kháng sinh như

dactinomycin; taxol và các hợp chất liên quan hoặc tương tự; dacarbazine, oestrामustine, etoposide.

Trong khi các thử nghiệm được mô tả ở đây chủ yếu được tiến hành bằng cách sử dụng esxin làm thành phần saponin, cần hiểu rằng glyxyrizin và chất chiết *Quillaja saponaria* cũng đã được phát hiện là có hoạt tính làm tăng độ tan, cụ thể là với sự có mặt của dexpanthenol, như được bộc lộ trên đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất dược phẩm hoặc mỹ phẩm chứa hợp chất hữu cơ kỵ nước không tan trong nước hoặc ít tan trong nước được hòa tan trong hệ dung môi chứa nước, phương pháp này bao gồm các bước:
 - bổ sung thành phần saponin được chọn từ nhóm bao gồm esxin và glyxyrizin vào dung môi chứa nước với lượng đủ để hoạt hóa sự tạo ra các mixen,
 - trong đó nồng độ của thành phần saponin được điều chỉnh đến giá trị nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5% trọng lượng/thể tích trong trường hợp esxin và nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng/thể tích trong trường hợp glyxyrizin;
 - trong đó dung môi chứa nước có chứa hệ chất đệm có độ pH được điều chỉnh đến giá trị nằm trong khoảng từ 4 đến 8; và
 - trong đó hợp chất hữu cơ kỵ nước đã có mặt trong dung môi chứa nước trước khi bổ sung thành phần saponin;
 hoặc:

trong đó trong bước thứ nhất, hợp chất hữu cơ kỵ nước được hòa tan từ trước trong dung môi hữu cơ chấp nhận được để sử dụng trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm, sau đó trong bước thứ hai, dung môi hữu cơ chứa hợp chất hữu cơ kỵ nước đã được hòa tan từ trước được trộn với dung môi chứa nước có chứa thành phần saponin; và

 - bổ sung dexpanthenol vào dung môi chứa nước với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% theo thể tích;

sau đó ít nhất một phần hợp chất hữu cơ kỵ nước không tan hoặc ít tan được làm tan và hòa tan trong dung môi chứa nước nhờ sự tương tác với thành phần saponin để tạo ra các cấu trúc mixen chung mà trong đó hợp chất nêu trên được gắn hoặc kết hợp trong các mixen tạo thành.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước bổ sung thành phần saponin được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 80°C, hoặc nằm trong khoảng từ 35 đến 50°C, hoặc nằm trong khoảng từ 30 đến 40°C.

3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm DMSO, propylen glycol, polyetylen glycol, propylen cacbonat, dimetyl isosorbit, rượu axit béo, triaxetin monostearat, etylen glycol distearat, glyxeryl monostearat, propylen glycol monostearat, rượu polyvinyllic, carbome, các chất tẩy rửa không ion được polyetoxi hóa thu được từ dầu thầu dầu hydro hóa, và các dẫn xuất xenluloza được cải biến hóa học.
4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó ít nhất một thành phần khác được chọn từ nhóm bao gồm propylen glycol, caragenan, dẫn xuất xenluloza, và axit hyaluronic được bổ sung vào dung môi chứa nước.
5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó dung môi chứa nước có chứa propylen glycol với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 15% theo thể tích.
6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất hữu cơ kỵ nước không tan trong nước hoặc ít tan trong nước là được chất có hoạt tính dược lý được chọn từ nhóm bao gồm chất giảm đau, chất trị thấp, chất chống dị ứng, kháng sinh, chất hóa trị liệu, chất chống động kinh, chất chống nấm, chất trị sốt rét, corticoit, chất điều trị cho da, chất gây ngủ, chất an thần, chất điều trị miễn dịch, chất ức chế miễn dịch, xytokin, chất gây mê, chất chống đau nửa đầu, hormon tuyến cận giáp, chất điều hòa sự chuyển hóa canxi, chất điều trị cho mắt, chất hướng tâm thần, hormon giới tính, chất ức chế hormon giới tính, chất kìm tế bào, và chất ức chế sự di căn.
7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong bước thứ nhất, hợp chất hữu cơ kỵ nước được hòa tan từ trước trong dung môi hữu cơ chấp nhận được để sử dụng trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm, sau đó trong bước thứ hai, dung môi hữu cơ chứa hợp chất hữu cơ kỵ nước đã được hòa tan từ trước được trộn với dung môi chứa nước có chứa thành phần saponin, phương pháp này còn bao gồm bước:
 - làm khô dung dịch nước chứa hợp chất hữu cơ kỵ nước bằng cách đông khô nhanh; và

- hoàn nguyên sản phẩm đông khô nhanh trong hệ chất đệm chứa nước được bổ sung dexpanthenol.
8. Dược phẩm hoặc mỹ phẩm chứa hợp chất hữu cơ kỵ nước không tan trong nước hoặc ít tan trong nước được hòa tan trong hệ dung môi chứa nước, khác biệt ở chỗ,
- hệ dung môi chứa nước có chứa chất đệm có độ pH được điều chỉnh đến giá trị nằm trong khoảng từ 4 đến 8 và thành phần saponin được chọn từ nhóm bao gồm esxin và glyxyrizin ở nồng độ bằng hoặc cao hơn nồng độ mixen tới hạn, trong đó
 - nồng độ của thành phần saponin nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5% trọng lượng/thể tích trong trường hợp esxin và nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng/thể tích trong trường hợp glyxyrizin, trong đó chế phẩm này chứa dexpanthenol với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% theo thể tích; và
 - ít nhất một phần hợp chất hữu cơ không tan trong nước hoặc ít tan trong nước được hòa tan nhờ làm tan theo cách gắn với các mixen-saponin có mặt trong dung môi.
9. Dược phẩm hoặc mỹ phẩm theo điểm 8, khác biệt ở chỗ, hệ dung môi chứa nước có chứa một phần dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm DMSO, propylen glycol, polyetylen glycol, propylen cacbonat, dimetyl isosorbit, rượu axit béo, triaxetin monostearat, etylen glycol distearat, glyxeryl monostearat, propylen glycol monostearat, rượu polyvinyllic, carbome, các chất tẩy rửa không ion được polyetoxi hóa thu được từ dầu thầu dầu hydro hóa, và các dẫn xuất xenluloza được cải biến hóa học.
10. Dược phẩm hoặc mỹ phẩm theo điểm 8 hoặc 9, khác biệt ở chỗ, dung môi chứa nước có chứa propylen glycol với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 15% theo thể tích.

11. Dược phẩm hoặc mỹ phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 10, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này chứa ít nhất một thành phần khác được chọn từ nhóm bao gồm iota-caragenan, kapa-caragenan, và axit hyaluronic.
12. Dược phẩm hoặc mỹ phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 11, khác biệt ở chỗ, hợp chất hữu cơ kỵ nước không tan trong nước hoặc ít tan trong nước là dược chất có hoạt tính dược lý được chọn từ nhóm bao gồm chất giảm đau, chất trị thấp, chất chống dị ứng, kháng sinh, chất hóa trị liệu, chất chống động kinh, chất chống nấm, chất trị sốt rét, corticoit, chất điều trị cho da, chất gây ngủ, chất an thần, chất điều trị miễn dịch, chất ức chế miễn dịch, xytokin, chất gây mê, chất chống đau nửa đầu, hormon tuyến cận giáp, chất điều hòa sự chuyển hóa canxi, chất điều trị cho mắt, chất hướng tâm thần, hormon giới tính, chất ức chế hormon giới tính, chất kìm tế bào, và chất ức chế sự di căn.
13. Dược phẩm hoặc mỹ phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 12, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này được làm thích ứng để sử dụng cho bề mặt niêm mạc, cụ thể là bề mặt niêm mạc của mũi, miệng, mắt, đường hô hấp, phổi, vùng bộ phận sinh dục, và vùng hậu môn-trực tràng.

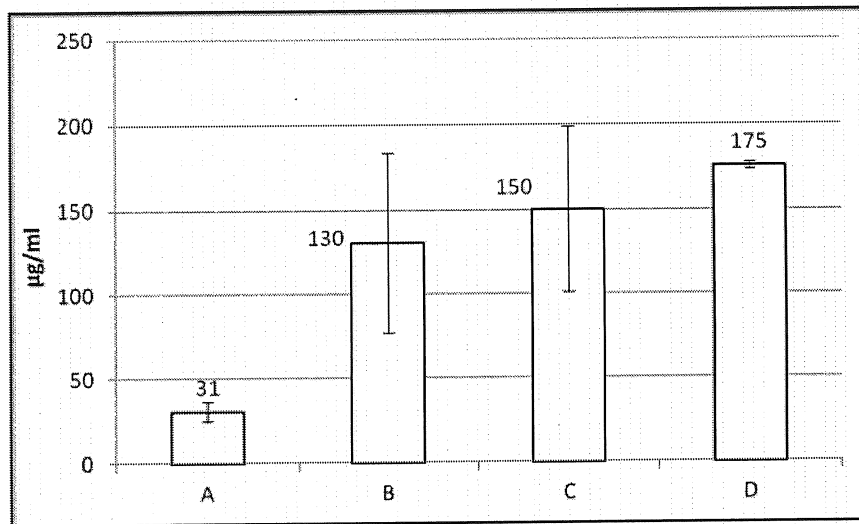


Fig.1

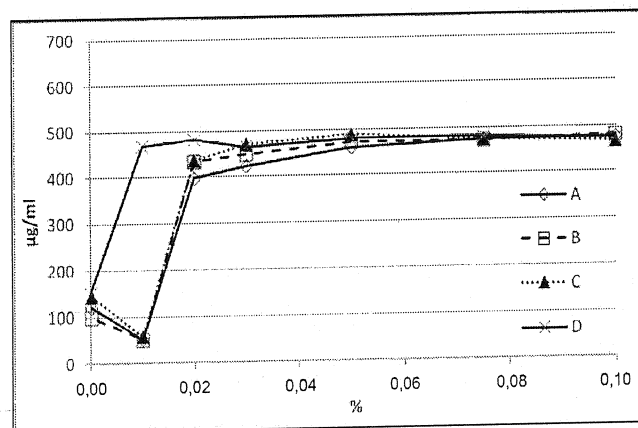


Fig.2a

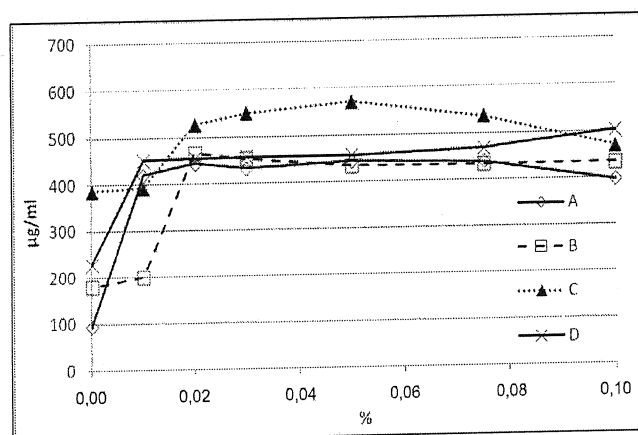


Fig.2b

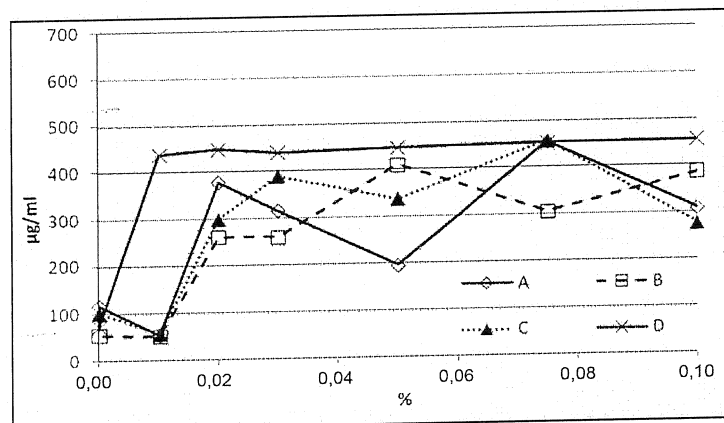


Fig.3a

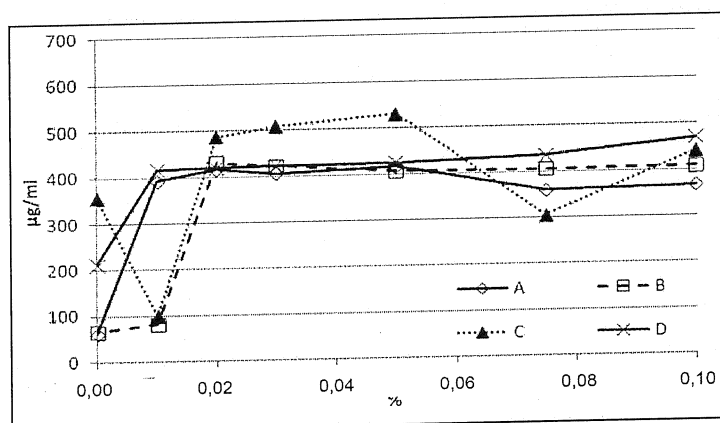


Fig.3b

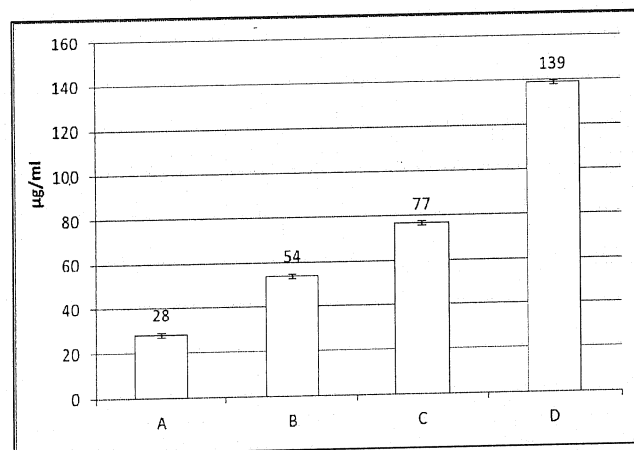


Fig.4

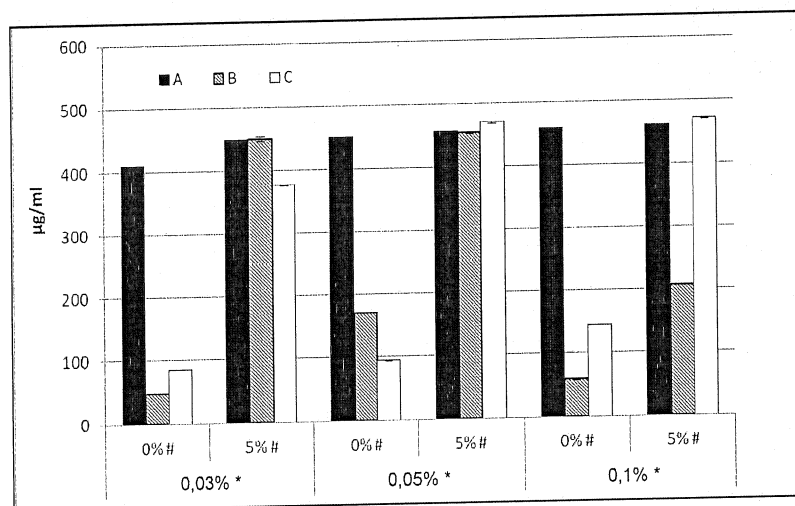


Fig.5

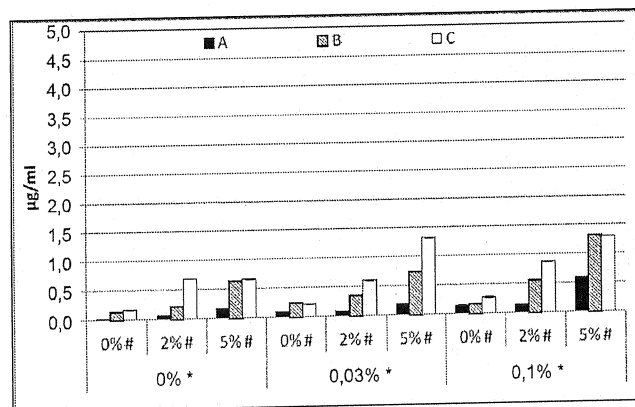


Fig.6

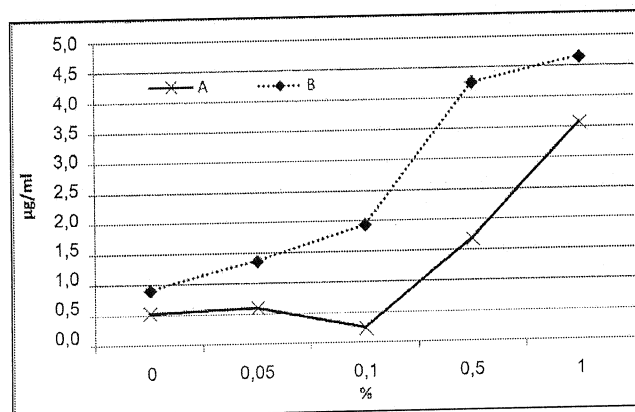


Fig.7

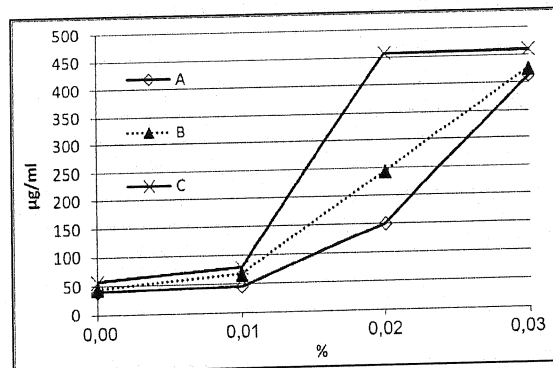


Fig.8a

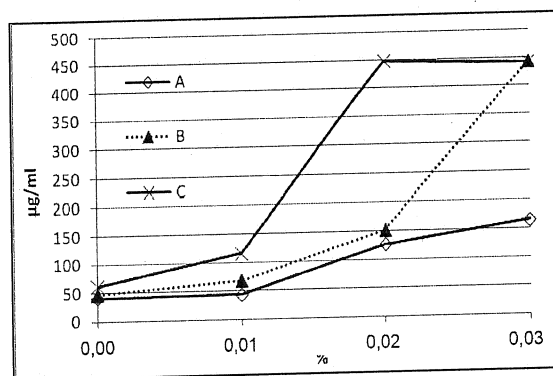


Fig.8b

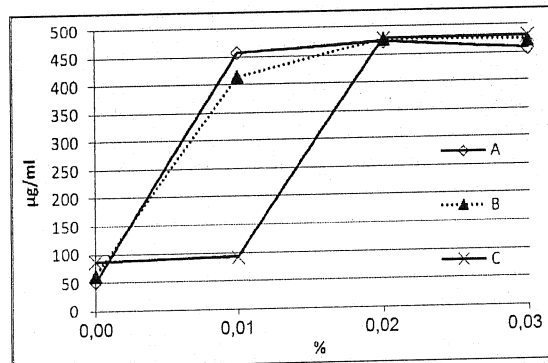


Fig.9a

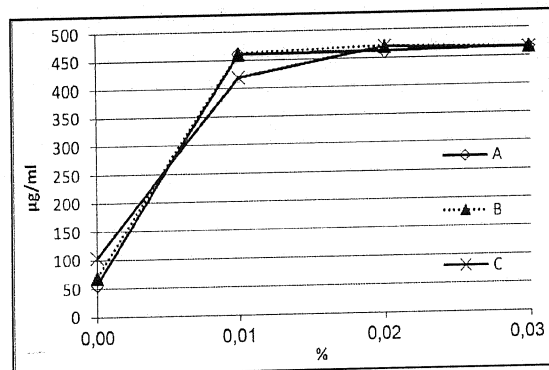


Fig.9b

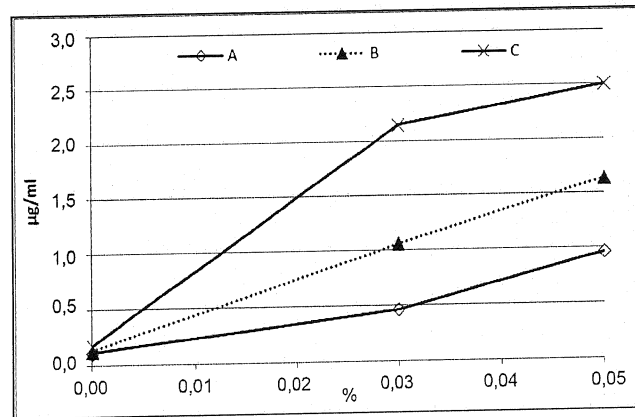


Fig.10

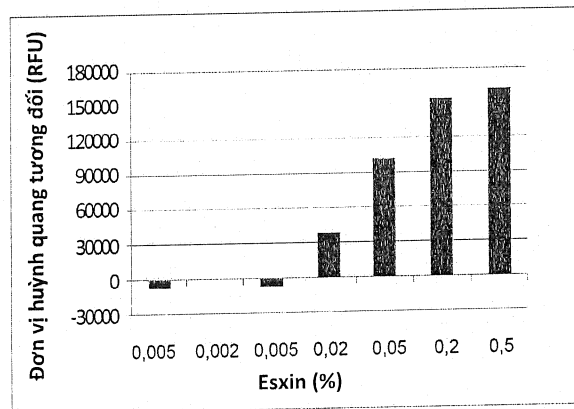


Fig.11a

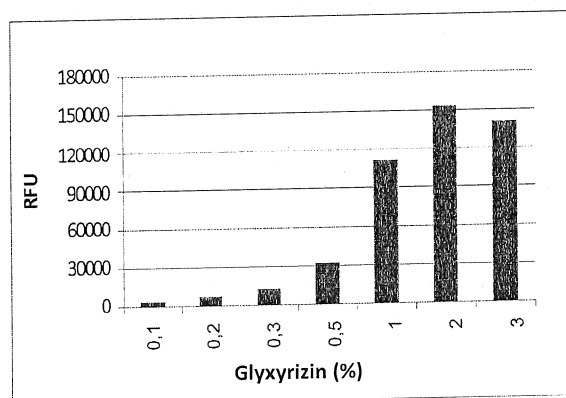


Fig.11b

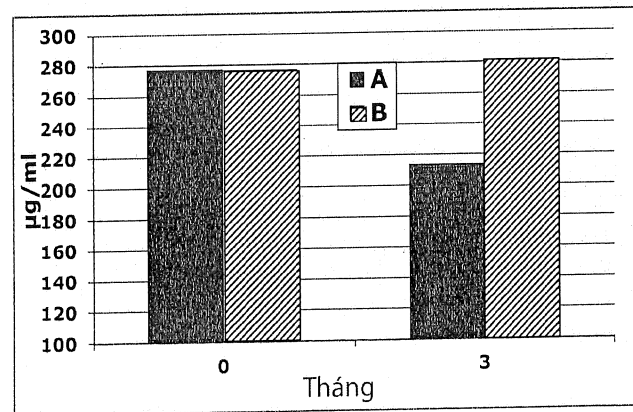


Fig.12

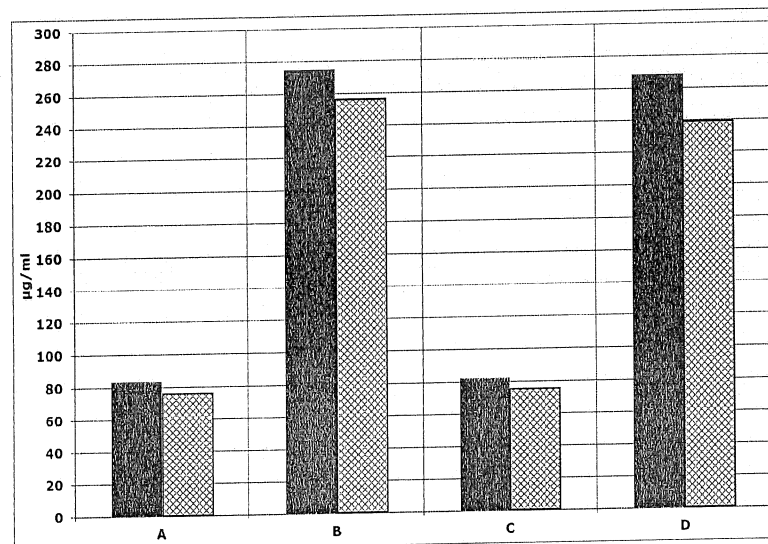


Fig.13

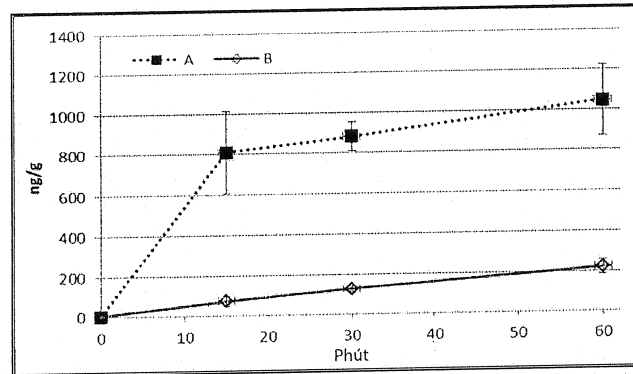


Fig.14

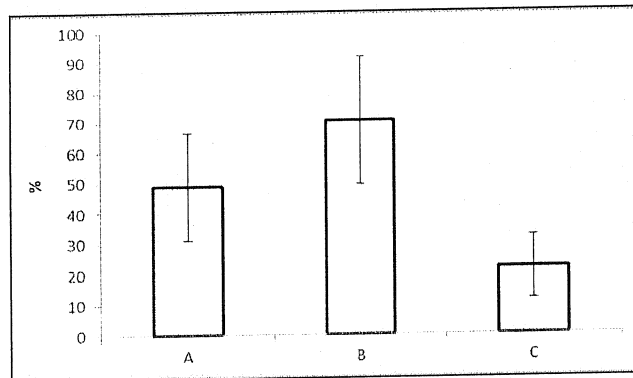


Fig.15