



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0031594

(51)⁸ A61K 9/00; A61K 31/731; A61K 33/14; (13) B
A61P 31/16; A61P 11/02; A61K 31/047;
A61K 45/06

(21) 1-2018-00209

(22) 12/07/2016

(86) PCT/EP2016/066565 12/07/2016

(87) WO 2017/009351 19/01/2017

(30) 15176670.6 14/07/2015 EP

(45) 25/04/2022 409

(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); KOLLER, Christiane (AT); MOROKUTTI-KURZ, Martina (AT).

(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) DUNG DỊCH NƯỚC CÓ TÍNH THẨM THẤU CAO VÀ DƯỢC PHẨM CÓ TÁC DỤNG LÀM THÔNG MŨI NGẠT VÀ KHÁNG VIRUT CHỨA DUNG DỊCH NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dung dịch nước có tính thẩm thấu cao có tác dụng làm thông mũi ngạt và kháng virut. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa dung dịch nước nêu trên, trong đó dung dịch này chứa tác nhân không ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch, tùy ý kết hợp với tác nhân ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch, và trong đó dược phẩm này còn chứa iota-caragenan và/hoặc kapa-caragenan làm thành phần có hoạt tính kháng virut với lượng có hiệu quả kháng virut, với điều kiện là dược phẩm này ở dạng bào chế để sử dụng được ngay, chứa tác nhân ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch với lượng không nhiều hơn từ 0 đến 1,5% trọng lượng/thể tích. Dược phẩm theo sáng chế hữu ích để làm thông mũi ngạt và để can thiệp phòng ngừa hoặc điều trị nhiều bệnh nhiễm virut đường hô hấp trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực sinh lý học và miễn dịch học và liên quan đến lĩnh vực điều trị chứng xung huyết mũi, bệnh nhiễm virus đường hô hấp, và bệnh dị ứng. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dung dịch nước có tính thẩm thấu cao và được phẩm có tác dụng làm thông mũi ngạt và kháng virus chứa dung dịch này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh nhiễm virus đường hô hấp cũng như các phản ứng dị ứng được kích thích bởi phấn hoa hoặc các tác nhân gây dị ứng khác dẫn đến các phản ứng miễn dịch chống lại các tác nhân kích thích khác nhau. Đối với cả hai nguyên nhân nêu trên, rất nhiều thực thể có thể gây ra các triệu chứng tương tự. Bệnh nhiễm virus đường hô hấp do hơn 150 loại virus khác nhau gây ra, các virus này từ các họ rhinovirus ở người (có nhiều hơn 100 kiểu huyết thanh), virus corona ở người, các thành viên của họ paramyxoviridae như virus cúm (1-4), metapneumovirus, virus hợp bào đường hô hấp, các thành viên của họ orthomyxoviridae như virus cúm (A, B, C), bocavirus, và các loại virus khác. Các phản ứng dị ứng trong khoang mũi có thể là theo mùa do dị ứng đối với các tác nhân gây dị ứng là phấn hoa cụ thể hoặc tác nhân gây dị ứng tạm thời tương tự, hoặc quanh năm do dị ứng đối với các kháng nguyên từ mạt bụi trong nhà, mèo, chó hoặc thú cưng khác hoặc các nguyên nhân khác.

Triệu chứng quan trọng của bệnh nhiễm virus đường hô hấp và dị ứng là tắc mũi và chảy nước mũi. Các sản phẩm dạng xịt mũi có tính thẩm thấu cao thường được sử dụng để làm giảm chứng xung huyết mũi tạm thời không phụ thuộc vào nguyên nhân của chứng xung huyết này. Do áp suất thẩm thấu cao hơn của sản phẩm xịt mũi so với các khoang tế bào, dịch trong mũi bị hút khỏi tế bào ra ngoài, nhờ đó làm giảm chứng phù. Sự kết hợp của dung dịch có tính thẩm thấu cao và caragenan sẽ tạo ra tác dụng chống phù do nồng độ mOsm/kg nước dung dịch tăng lên và hoạt tính kháng virus do hiệu quả kháng virus đã biết của caragenan. Trong lĩnh vực này, iota-caragenan và dạng kết hợp của iota- và kapa-caragenan đã được chứng minh là có tác

dùng làm giảm mức độ sao chép của virus gây bệnh đường hô hấp *in vitro*, *in vivo* và cũng trong các thử nghiệm lâm sàng ở người bị bệnh cảm lạnh thông thường, bệnh giống cúm và bệnh cúm, như được thông báo, ví dụ, trong các Công bố đơn quốc tế số WO2008/067982 và WO2009/027057. Sản phẩm xịt mũi chứa caragenan đòi hỏi việc sử dụng lặp lại trong vài ngày để có hiệu quả chống lại bệnh nhiễm virus đường hô hấp trên. Trong khi đó, việc sử dụng dung dịch có tính thẩm thấu cao thông thường có tác dụng gây co tức thì niêm mạc bị sưng phồng của mũi bị tắc.

Do đó, có lợi nếu có được phẩm kết hợp được lợi ích của chất làm thông mũi bị khó thở có tác dụng tức thì và hợp chất có tác dụng kháng virus và/hoặc chống dị ứng.

Chế phẩm được bộc lộ ở đây kết hợp thành công các lợi ích này như sẽ được đề cập chi tiết dưới đây. Cụ thể, dạng bào chế mới được phát triển có tác dụng làm liệu pháp điều trị kháng virus với tất cả các lợi ích liên quan của nó và, ngoài ra, có hiệu quả tức thì đối với mũi bị tắc. Trong trường hợp các bệnh nhân bị phản ứng dị ứng trong khoang mũi, dạng bào chế mới phát triển này tạo ra tác dụng làm giảm bổ sung do hoạt tính kháng virus của nó. Đã biết trong lĩnh vực này rằng bệnh nhiễm virus đường hô hấp có thể dẫn đến tình trạng nghiêm trọng hơn đáng kể của bệnh dị ứng sẵn có. Ví dụ, kiến thức y học đã được chấp nhận là các bệnh nhân bị sốt có nguy cơ cao về sự phát triển bệnh hen dị ứng nếu họ bị tấn công bởi bệnh nhiễm virus đường hô hấp hiện có.

Việc sử dụng caragenan trong các sản phẩm xịt mũi là đã biết trong lĩnh vực này. Đặc biệt, iota- và kapa-caragenan được dung nạp tốt và không giống như lambda-caragenan, chúng không kích thích các quá trình viêm bất kỳ. Ngoài ra, caragenan đã được sử dụng một cách rộng rãi làm tá dược và chất làm thay đổi độ nhớt trong ngành dược, mỹ phẩm và thực phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tính thẩm thấu cao" để chỉ dung dịch bất kỳ có áp suất thẩm thấu cao hơn áp suất thẩm thấu được tạo ra bởi dung dịch natri clorua sinh lý, tức là 0,9% trọng lượng.

Dung dịch có tính thẩm thấu cao của các sản phẩm xịt mũi thường chứa natri clorua với nồng độ lên đến 3% trọng lượng. Đã phát hiện được rằng caragenan dễ dàng đáp ứng với sự có mặt của các cation khác nhau, như ion natri, kali, canxi hoặc

magie, ở chỗ chúng có thể làm thay đổi cấu trúc polyme bậc hai so với cấu trúc ngẫu nhiên thành cấu trúc song song xoắn hơn. Sự thay đổi về mặt cấu trúc này ảnh hưởng đến cả độ nhớt của dung dịch nước chứa polyme caragenan và hoạt tính của polyme này đối với các virus cụ thể, như rhinovirus ở người. Ngoài ra, đã biết rằng nồng độ muối cation cao hơn làm cho các dung dịch nhớt hơn và dẫn đến sự giảm đáng kể hoạt tính kháng virus của caragenan, cụ thể là khả năng kháng rhinovirus ở người, như được chứng minh bởi giá trị IC_{50} của iota-caragenan tăng lên đáng kể trong điều trị bệnh nhiễm HRV1a và HRV8. Tương tự, nồng độ ức chế tối thiểu cần thiết để ức chế coronavirus OC43 ở người đã được phát hiện là tăng lên đến 10 lần trong các chế phẩm caragenan chứa nồng độ của natri clorua có tính thẩm thấu cao so với các chế phẩm đẳng thẩm thấu. Do đó, có thể kết luận rằng nỗ lực tạo ra chế phẩm làm thông mũi, có hoạt tính kháng virus chứa dung dịch natri clorua có tính thẩm thấu cao cùng với caragenan sẽ có khả năng thất bại nhất.

Hiện nay, đã bất ngờ phát hiện được rằng, caragenan và cụ thể là iota-caragenan hoặc dạng kết hợp của iota- và kapa-caragenan, có thể được bào chế thành được phẩm mới để kết hợp hiệu quả kháng virus với hoạt tính chống xung huyết.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "hoạt tính chống xung huyết" đề chỉ hoạt tính bất kỳ của chế phẩm mới được đề cập ở đây mà dẫn đến việc làm thông một phần hoặc hoàn toàn mũi ngạt, sự tắc nghẽn tạm thời, bất kể nguyên nhân của tình trạng tắc nghẽn mũi tạm thời này, ví dụ như sự suy giảm do dị ứng hoặc do virus.

Giải pháp cho vấn đề này thu được từ việc quan sát được rằng tác nhân không ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch, sau đây cũng được gọi là "chất tạo nồng độ mOsm/kg nước dung dịch" không ion, như sorbitol, manitol hoặc glucoza, có thể thay thế hoàn toàn hoặc một phần chất tạo nồng độ mOsm/kg nước dung dịch ion đã được sử dụng trước đó, thường là natri clorua, trong chế phẩm làm thông mũi trên cơ sở caragenan. Hiện nay, cũng đã khẳng định được qua bằng chứng thử nghiệm rằng iota và/hoặc kapa caragenan sẽ duy trì hiệu quả kháng virus trong chế phẩm làm thông mũi ở mức tương đương với các dung dịch caragenan có tính thẩm thấu thấp chứa natri clorua ở dạng chất tạo nồng độ mOsm/kg nước dung dịch duy nhất với nồng độ nhỏ hơn 0,9% trọng lượng/thể tích, ví dụ, với nồng độ 0,5% trọng lượng/thể tích. Mục đích này đạt được bằng cách bổ sung thành phần caragenan trong dung dịch có tính thẩm thấu cao hoặc không chứa nguồn cation như muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ,

ví dụ, natri clorua hoặc theo cách khác, chứa nồng độ có tính thẩm thấu thấp, đẳng thẩm thấu hoặc thẩm thấu cao của muối như vậy cùng với đường mạch ngắn được chọn từ nhóm bao gồm mono-, di-, và oligosacarit, và/hoặc cùng với rượu đường, tức là polyol như sorbitol, với lượng thích hợp để làm cho dung dịch cuối có tính thẩm thấu đủ cao cho các mục đích mong muốn, như được đề cập dưới đây.

Việc tóm tắt các kết quả thu được chứng minh rõ ràng là các đặc tính kháng virut của iota và kapa caragenan được ưu tiên có thể được duy trì trong các chế phẩm làm thông mũi có tính thẩm thấu cao bằng cách thay thế muối làm gia tăng nồng độ mOsm/kg nước dung dịch thường được sử dụng như natri clorua bằng chất điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch hoặc nồng độ mOsm/kg nước dung dịch không ion như đường mạch ngắn hoặc thành phần polyol. Trái ngược với các chế phẩm mới này, các chế phẩm chứa caragenan có tính thẩm thấu cao chứa NaCl làm tác nhân điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch duy nhất, ví dụ, các chế phẩm caragenan chứa NaCl với lượng 2,3% hoặc 2,6% trọng lượng/thể tích như được thể hiện dưới đây, gặp phải vấn đề lớn ở chỗ chúng có độ nhớt cao và gần như không thể lọc vô khuẩn cho các chế phẩm như vậy.

Khi nồng độ tương đối của các thành phần trong chế phẩm có tính thẩm thấu cao theo sáng chế được đưa ra dưới dạng tỷ lệ phần trăm [%], chúng sẽ được hiểu là để chỉ tỷ lệ phần trăm trọng lượng theo thể tích (trọng lượng/thể tích), ví dụ, gam/lít, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

Bất ngờ là dung dịch nước có tính thẩm thấu cao chứa thành phần caragenan, thường là iota- và/hoặc kapa caragenan, cùng với NaCl 0,5% và sorbitol nồng độ từ 7% đến 10%, có độ nhớt thấp và có thể lọc vô khuẩn dung dịch này. Dung dịch này cũng có thể được làm ổn định độ pH bằng dung dịch đệm và EDTA. Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa caragenan trong dung dịch có tính thẩm thấu cao, tốt hơn là iota-caragenan và/hoặc kapa-caragenan, trong dung dịch nước chứa tác nhân không ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch được chọn từ nhóm bao gồm mono-, di-, tri-, và oligosacarit, và các polyol, và tùy ý còn chứa chất tạo nồng độ mOsm/kg nước dung dịch ion, ví dụ như natri hoặc kali clorua, với nồng độ có tính thẩm thấu thấp, đẳng thẩm thấu, hoặc thẩm thấu cao nhẹ. Các dược phẩm có tính thẩm

thấu cao được đề cập ở đây là hữu ích dùng làm thuốc chứa chất chống xung huyết, tức là có hoạt tính làm thông mũi, co niêm mạc và ngoài ra còn mang lại hoạt tính kháng virus hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm virus đường hô hấp bao gồm các bệnh thường do rhinovirus ở người, coronavirus ở người, các thành viên của họ paramyxoviridae, các thành viên của họ orthomyxoviridae, các thành viên của họ adenoviridae, và các virus đường hô hấp khác gây ra.

Theo phương án của sáng chế, được phẩm được đề xuất là được phẩm được thiết kế chủ yếu để làm giảm chứng xung huyết tạm thời của khoang mũi.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "xung huyết mũi" có tính chất tạm thời và có thể là do kết quả của sự nhiễm khuẩn trong khoang mũi do các virus hoặc vi khuẩn gây ra hoặc có thể do phản ứng dị ứng của cơ thể đối tượng, thường là đối với tác nhân gây dị ứng cụ thể.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "bệnh nhiễm virus đường hô hấp" để chỉ sự nhiễm khuẩn của đường hô hấp, cụ thể là đường hô hấp trên, do virus gây ra, như được xác định theo nhóm mã J00 của Phân loại quốc tế về bệnh, phiên bản 10 (ICD-10).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị liệu pháp" sẽ có nghĩa là liệu pháp can thiệp bằng cách sử dụng chế phẩm có tính thẩm thấu cao được đề cập ở đây dùng để cải biến diễn biến lâm sàng của mũi ngạt và/hoặc của bệnh nhiễm virus đường hô hấp theo cách sao cho hoặc là các triệu chứng lâm sàng như chảy nước mũi, tắc mũi, đau họng, hắt hơi, nhiễm lạnh, đau đầu, đau cơ, ho, v.v., là ít nghiêm trọng hơn mà không cần can thiệp; hoặc theo cách mà các triệu chứng lâm sàng này kéo dài trong thời gian ngắn hơn; hoặc theo cách mà khoảng thời gian này được rút ngắn trong khi đối tượng bị nhiễm bệnh có các triệu chứng nêu trên vẫn có khả năng truyền tác nhân gây nhiễm cho đối tượng khác; hoặc theo cách mà sự tái phát các bệnh này, tức là các giai đoạn không có triệu chứng sau giai đoạn có triệu chứng, diễn ra với tần suất ít hơn; hoặc theo cách mà có thể thu được dạng kết hợp bất kỳ của các hiệu quả nêu trên.

Tương tự, trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ "điều trị dự phòng" có nghĩa là sự can thiệp bất kỳ bằng cách sử dụng chế phẩm có tính thẩm thấu cao được đề cập ở đây để dùng cho đối tượng có nhu cầu hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp, trong đó sự can thiệp nêu trên được tiến hành trước khi khởi phát bệnh

nhiễm virus và thường có tác dụng ở chỗ hoặc là không có sự nhiễm virus xảy ra hoặc không có các triệu chứng lâm sàng liên quan của bệnh nhiễm virus xảy ra ở đối tượng khỏe mạnh do sự tiếp xúc sau đó với lượng tác nhân virus gây nhiễm mà sẽ không có sự can thiệp nữa, tức là không có sự điều trị dự phòng, đủ để gây ra bệnh nhiễm virus đường hô hấp.

Thuật ngữ “điều trị dự phòng” cũng bao gồm việc can thiệp trước khi khởi phát bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp và bằng cách sử dụng chế phẩm có tính thẩm thấu cao được đề cập ở đây để tạo ra chỉ một phần hiệu quả, tức là trong đó mặc dù việc điều trị dự phòng cho tình trạng nhiễm virus đường hô hấp ở mũi phát triển, tuy nhiên các triệu chứng ít nghiêm trọng hơn mà không cần điều trị dự phòng, hoặc các triệu chứng cho thấy sự khởi phát bệnh được chậm lại hoặc giải quyết được sớm hơn.

Theo đó, chế phẩm làm thông mũi có tính thẩm thấu cao được đề cập ở đây chứa iota và/hoặc kapa caragenan cũng có tác dụng chống lại bệnh đường hô hấp do sự nhiễm virus gây ra được chọn từ nhóm bao gồm rhinovirus ở người, coronavirus ở người, thành viên của họ paramyxoviridae như virus cúm, metapneumovirus, hoặc virus hợp bào đường hô hấp, thành viên của họ orthomyxoviridae như virus cúm, hoặc endovirus kiểu phụ B (ICD-10 mã J09 và J10). Các bệnh này thường được gọi là bệnh cảm lạnh thông thường, bệnh giống cúm, hoặc bệnh cúm.

Theo phương án được ưu tiên ở đây, dược phẩm có tính thẩm thấu cao được phát triển để làm thông mũi ngạt và đồng thời để điều trị bệnh nhiễm virus đường hô hấp được làm thích ứng theo cách đặc biệt để sử dụng khu trú ở khoang mũi.

Dược phẩm có tính thẩm thấu cao có thể được sử dụng trước hoặc sau khi xuất hiện bệnh nhiễm virus đường hô hấp ở đối tượng là người. Thậm chí nếu được sử dụng sau khi xuất hiện bệnh nhiễm virus, nó vẫn ngăn ngừa hoặc ít nhất là làm thuyên giảm các biến chứng của bệnh nhiễm virus đường hô hấp. Các biến chứng như vậy là đã biết trong lĩnh vực này và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các biến chứng liên quan đến sự nhiễm khuẩn thứ phát bởi vi khuẩn, và việc làm thuyên giảm các bệnh đang mắc phải như dị ứng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Chế phẩm có tính thẩm thấu cao được đề cập ở đây thường chứa thành phần caragenan, tốt hơn là iota-caragenan hoặc dạng kết hợp của iota- và kapa-caragenan, làm thành phần có hoạt tính kháng virus hoặc như trường hợp này có thể là làm thành phần có hoạt tính kháng virus duy nhất, với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05%

đến 1% trọng lượng theo thể tích (g/l), tốt hơn là từ 0,1 đến 0,5%, và tốt nhất là từ 0,1 đến 0,3% trọng lượng/thể tích của chế phẩm ở dạng sử dụng được ngay. Nồng độ mOsm/kg nước dung dịch của nó được điều chỉnh đến giá trị lớn hơn 300 mOsm/kg, tốt hơn là đến giá trị nằm trong khoảng từ 500 mOsm/kg đến 1000 mOsm/kg, tốt nhất là đến giá trị nằm trong khoảng từ 650 đến 900 mOsm/kg. Chế phẩm này chứa natri clorua với lượng không nhiều hơn 1,5%, tốt hơn là chứa natri clorua với lượng không nhiều hơn 1,2%, tốt nhất là chứa natri clorua với lượng không nhiều hơn 0,9% và thường nhỏ hơn 0,9% trọng lượng/thể tích làm chất tạo nồng độ mOsm/kg nước dung dịch ion.

Khi thuật ngữ “tính thẩm thấu tăng ít” được sử dụng ở đây liên quan đến chất tạo nồng độ mOsm/kg nước dung dịch ion sẽ được hiểu là để chỉ nồng độ natri clorua nằm trong khoảng từ 0,9% đến 1,5% trọng lượng/thể tích, hoặc để chỉ đương lượng, tức là lượng mol tương đương, nồng độ của chất tạo nồng độ mOsm/kg nước dung dịch ion khác.

Việc điều chỉnh tính thẩm thấu cao này được thực hiện bằng cách bổ sung ít nhất một chất trong số đường có trọng lượng phân tử thấp và rượu đa hóa trị có trọng lượng phân tử thấp ("polyol") vào dung dịch nước chấp nhận được về mặt sinh lý, thường chứa thành phần caragenan như được bộc lộ ở đây. Các đường thích hợp có thể được chọn từ nhóm bao gồm monosacarit, disacarit, và oligosacarit, và thường là từ glucoza, fructoza, mannoza, và sucroza. Các rượu đa hóa trị thích hợp, thường là các rượu đường mạch ngắn có khung chính có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon, có thể được chọn từ nhóm bao gồm glyxerol, erytritol, sorbitol, manitol, xylitol, threitol, inositol, và maltitol. Các chất điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch là sorbitol, manitol, hoặc glucoza thường được sử dụng ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20%, tốt hơn là từ 2% đến 15%, tốt nhất là từ 3% đến 10% trọng lượng theo thể tích, tức là gam/lít.

Các chế phẩm dùng khu trú qua đường trong mũi được đề cập ở đây có thể có độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 8,0, thường là nằm trong khoảng từ khoảng 4,0 đến khoảng 8,0. Chúng có thể chứa một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH tương hợp được trong mũi hoặc các hệ chất đệm để ngăn ngừa sự thay đổi độ pH trong khi bảo quản. Các chất điều chỉnh độ pH như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit boric, natri borat, kali xitrat, axit xitric, natri bicarbonat, và các chất đệm phosphat vô

cơ khác nhau như Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 , và hỗn hợp của chúng. Nồng độ ion tối thiểu được tạo ra bởi chất điều chỉnh độ pH bất kỳ này không ảnh hưởng đến bản chất của sáng chế. Để ngăn ngừa sự kết tủa của canxi với ion phosphat từ hệ chất đệm, EDTA có thể được bổ sung đến nồng độ 2 mg/ml. Ngoài ra, các chất tạo hương vị như tinh dầu khuynh diệp, campher, mentol, tinh dầu bạc hà hoặc các chất tương tự, dầu hoặc chất chiết, có thể được bổ sung vào sản phẩm với nồng độ đã biết trong lĩnh vực này.

Ngoài ra, các dạng bào chế dùng khu trú qua đường trong mũi được đề cập ở đây có thể chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt tương hợp được với mũi. Các chất hoạt động bề mặt này tạo điều kiện thuận lợi cho việc phân tán dạng bào chế này khắp bề mặt của niêm mạc mũi, và có thể là chất hoạt động bề mặt không ion hoặc anion. Các chất hoạt động bề mặt không ion làm ví dụ có thể được chọn từ nhóm bao gồm tyloxapol, polyoxyetylen sorbitan este, dầu thầu dầu được polyetoxy hóa, poloxame, các chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen/polyoxypropylen, polyoxyetylen stearat, polyoxyetylen propylen glycol stearat, hydroxyalkylphosphonat, este và ete của axit lauric hoặc axit palmitic, trietanol amin oleat, hoặc từ dạng kết hợp của các chất được nêu trên đây. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp khác nữa có thể là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các chất hoạt động bề mặt có thể thường có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,02% (trọng lượng/thể tích) đến 0,1% (trọng lượng/thể tích) của chế phẩm.

Theo các phương án khác nhau, chế phẩm dùng khu trú qua đường trong mũi theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản để ức chế sự phát triển của vi khuẩn và kéo dài thời hạn sử dụng của chế phẩm. Các chất bảo quản làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dinatri edetat (EDTA) và kali sorbat. Lượng chất bảo quản thường nhỏ hơn khoảng 0,02% (trọng lượng/thể tích) của tổng lượng chế phẩm, EDTA có thể được bổ sung lên đến 2 mg/ml.

Ngoài các thành phần được đề cập trên đây, dự định rằng nhiều thành phần bổ sung hoặc thay thế có thể có mặt trong dược phẩm của sáng chế, thành phần bổ sung hoặc thay thế này bao gồm các chất chống oxy hóa như vitamin E hoặc các dẫn xuất có bán trên thị trường của nó như tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat (TPGS), axit ascorbic, hoặc natri metabisulfit.

Dược phẩm theo sáng chế thường được bào chế ở dạng vô khuẩn để sử dụng

khu trú cho khoang mũi, và tốt hơn là được điều chỉnh để đối tượng có nhu cầu sẽ tự sử dụng. Theo một phương án, chế phẩm là chế phẩm xịt, không chứa hạt, dùng cho mũi. Các dạng bào chế thảo dược thích hợp bao gồm dạng gạc chấp nhận được để sử dụng trong mũi, cũng như thuốc mỡ và gel có thể được sử dụng cho mũi, tùy ý ở dạng xịt hoặc khí dung.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Xác định giá trị IC_{50} của caragenan đối với rhinovirut 1a và 8 ở người

Các tế bào Hela được cấy vào đĩa có 96 lỗ với mật độ tế bào 5×10^3 tế bào/lỗ và được nuôi cấy trong 24 giờ trong môi trường nuôi cấy mô DMEM tiêu chuẩn chứa glucoza 4,5g/l. Hỗn dịch virus chứa polyme caragenan với nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 0 đến 150 $\mu\text{g/ml}$, kết hợp với NaCl và sorbitol (như được thể hiện trong phần ghi chú tương ứng của mỗi bảng) trong các hệ pha loãng, được ủ trong 30 phút. Các tế bào được gây nhiễm bằng các hỗn dịch virus này chứa chất thử nghiệm và 7×10^3 (HRV1a) hoặc 5×10^4 (HRV8) đơn vị gây nhiễm/lỗ. 30 phút sau khi gây nhiễm, nguyên liệu cấy được loại bỏ và được thay thế bằng môi trường gây nhiễm không chứa virus có chứa polyme caragenan, muối NaCl và sorbitol theo nồng độ được thử nghiệm. Các tế bào này được ủ trong thời gian từ 2 đến 3 ngày ở nhiệt độ 33°C . Hiệu quả kháng virus của các mẫu thử nghiệm được đánh giá bằng cách xác định khả năng sống của tế bào khi có nhiều hơn 90% tế bào của mẫu gây nhiễm đối chứng không có mặt polyme caragenan bị chết. Việc ủ tế bào với các hệ pha loãng giống nhau của chất thử nghiệm (tức là thành phần carragenan cùng với chất điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch) không có sự nhiễm virus được tiến hành để theo dõi độc tính tiềm tàng của liệu pháp xử lý. Việc tính toán các giá trị IC_{50} được tiến hành bằng phần mềm làm khớp dữ liệu tiêu chuẩn ExcelFit. Không phát hiện thấy tác dụng bất lợi đáng kể của polyme này và của các nồng độ muối hoặc sorbitol được thử nghiệm khác nhau đối với các tế bào không bị nhiễm.

Bảng 1

Sự gia tăng giá trị IC_{50} của iota caragenan đối với hai loại rhinovirut ở người phụ thuộc vào nồng độ của NaCl so với dung dịch có tính thẩm thấu thấp (NaCl 0,5%; nồng độ mOsm/kg nước dung dịch = 174 mOsm/kg); * = sự khác biệt đáng kể của giá

trị IC₅₀ so với các dạng bào chế nồng độ 0,5%; ns = sự khác biệt không đáng kể so với dạng bào chế nồng độ 0,5%.

	NaCl 0,9%	NaCl 2%	NaCl 2,3%	NaCl 2,6%
Nồng độ mOsm/kg nước	295	670	776	872
dung dịch	mOsm/kg	mOsm/kg	mOsm/kg	mOsm/kg
Sự ức chế HRV1a	3,1 lần*	14,5 lần*	22,3 lần*	33,7 lần*
Sự ức chế HRV8	1,8 lần (ns)	3,6 lần*	6,9 lần*	7,5 lần*

Như được thể hiện trong Bảng 1, mức độ ức chế quá trình sao chép của rhinovirut ở người được giảm mạnh bằng cách tăng nồng độ NaCl trong các chế phẩm chứa iota-caragenan. Bằng cách so sánh dung dịch có tính thẩm thấu thấp (NaCl 0,5%) với dung dịch đẳng thẩm thấu (0,9%) và dung dịch có tính thẩm thấu cao (NaCl 2%, 2,3%, và 2,6%), quan sát thấy sự giảm đáng kể hiệu quả ức chế lên đến khoảng 34 lần.

Như được thể hiện trong Bảng 2, hiệu quả kháng virut được duy trì khi sorbitol 7% được bổ sung vào dung dịch chứa NaCl 0,5% hoặc 0,9% để đạt được nồng độ mOsm/kg nước dung dịch của dung dịch tăng lên như mong muốn.

Bảng 2

Sự gia tăng giá trị IC ₅₀ của hỗn hợp caragenan (iota-caragenan/kapa caragenan với tỷ lệ 3:1 theo trọng lượng) trong dung dịch có tính thẩm thấu cao đối với rhinovirut 1a và 8 ở người so với dung dịch có tính thẩm thấu thấp (0,5%; nồng độ mOsm/kg nước dung dịch = 174 mOsm/kg); * = sự khác biệt đáng kể của các giá trị IC ₅₀ so với dạng bào chế nồng độ 0,5%; ns = sự khác biệt không đáng kể so với dạng bào chế nồng độ 0,5%.			
	NaCl 0,5%+ sorbitol 7%	NaCl 0,9%+ sorbitol 7%	NaCl 2,3%
Nồng độ mOsm/kg nước	597 mOsm/kg	733 mOsm/kg	748 mOsm/kg
dung dịch			
Sự ức chế HRV1a	1,2 lần (ns)	1,8 lần (ns)	33 lần*
Sự ức chế HRV8	1,3 lần (ns)	1,6 lần (ns)	3,8 lần*

Để thu được dạng bào chế có độ pH ổn định, dung dịch đệm Mc-Ilvaine 0,5 lần (dung dịch đệm phosphat/xitrat) với EDTA 1 mg/ml được bổ sung vào dung dịch car-

agenan chứa NaCl 0,5% hoặc 0,9% cùng với sorbitol 7% hoặc 10%. Độ pH, nồng độ mOsm/kg nước dung dịch và độ nhớt của các dung dịch này được xác định.

Bảng 3 dưới đây thể hiện sự giảm giá trị IC_{50} của các chế phẩm caragenan (hỗn hợp iota-caragenan/kapa caragenan với tỷ lệ 3:1 theo trọng lượng) được bào chế theo sáng chế khi so sánh với chế phẩm caragenan chứa NaCl 2,3% dưới dạng chất điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch duy nhất. Như được thể hiện trong Bảng 3, dạng bào chế có tính thẩm thấu cao của caragenan chứa NaCl 0,5% hoặc 0,9%, sorbitol 7% với dung dịch đệm Mc-Ilvaine 0,5 lần và EDTA 1 mg/ml là cao hơn đáng kể so với dạng bào chế của caragenan chỉ chứa NaCl 2,3%. Các giá trị nồng độ mOsm/kg nước dung dịch của các dung dịch chứa sorbitol là gần bằng giá trị thu được với nước muối 2,3% thường được sử dụng với các sản phẩm xịt mũi có tính thẩm thấu cao để thu được hoạt tính chống xung huyết.

Bảng 3

Sự giảm mạnh giá trị IC_{50} của hỗn hợp caragenan (iota-caragenan/kapa caragenan theo tỷ lệ 3:1) trong dung dịch có tính thẩm thấu cao được đệm đối với rhinovirut 8 ở người so với hiệu quả ức chế virus của dung dịch caragenan có tính thẩm thấu cao chứa NaCl 2,3% (nồng độ mOsm/kg nước dung dịch = 904 mOsm/kg); * = sự giảm đáng kể giá trị IC_{50} so với dạng bào chế nước muối 2,3%.

	NaCl 0,5% + sorbitol 7%	NaCl 0,9% + sorbitol 7%
Nồng độ mOsm/kg nước dung dịch	787 mOsm/kg	904 mOsm/kg
Sự ức chế HRV1a	153 lần*	84,9 lần*
Sự ức chế HRV8	6,7 lần*	5,4 lần*

Ví dụ 2: Quy trình xác định nồng độ ức chế tối thiểu của iota-caragenan để ngăn ngừa sự bám dính của coronavirut OC43 ở người (thử nghiệm ức chế sự ngưng kết tổ hồng cầu)

Trên đĩa có 96 lỗ, hai đơn vị ngưng kết tổ hồng cầu của hCoV OC43/lỗ được ủ với hệ pha loãng $\frac{1}{2}$ -log của mẫu thử nghiệm hoặc mẫu đối chứng trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các nồng độ thử nghiệm cuối của iota-caragenan là từ 0,002 đến 3 μ g/ml trong các dung dịch nước chứa NaCl 0,5, 0,9, 2,0, 2,3 hoặc 2,6% với sự có mặt hoặc không có mặt của sorbitol 7%. Sau đó, hỗn dịch chứa RBC từ gà (1% theo

thể tích trong PBS) được bổ sung vào mỗi lỗ để cho phép sự ngưng kết tổ hồng cầu của các tế bào hồng cầu (RBC) bởi virus trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 4°C. Ở thời điểm đánh giá thử nghiệm, các RBC đối chứng khi không có mặt caragenan được ngưng kết hoàn toàn, trong khi đó sự ngưng kết tổ hồng cầu được ức chế với sự có mặt của caragenan lên đến nồng độ đặc hiệu mẫu, nồng độ ức chế tối thiểu.

Như được thể hiện trong các Bảng 4 và 5, các dạng bào chế caragenan chứa nồng độ tăng của natri clorua (2%, 2,3%, và 2,6%) có hiệu quả ít hơn nhiều trong việc ngăn ngừa sự bám dính của coronavirus OC43 ở người với hồng cầu. Việc thay thế natri clorua bằng sorbitol làm đảo ngược hiệu quả này và không phát hiện thấy có sự khác biệt đáng kể so với chế phẩm caragenan có độ thẩm thấu thấp chứa natri clorua 0,5%.

Bảng 4

Sự gia tăng nồng độ ức chế tối thiểu của iota-caragenan đối với coronavirus OC43 ở người phụ thuộc nồng độ của NaCl so với dung dịch có tính thẩm thấu thấp (0,5%; nồng độ mOsm/kg nước dung dịch = 174 mOsm/kg); * = sự khác biệt đáng kể của nồng độ ức chế tối thiểu so với chế phẩm nồng độ 0,5%; ns = sự khác biệt không đáng kể so với chế phẩm nồng độ 0,5%

	NaCl 0,9%	NaCl 2%	NaCl 2,3%	NaCl 2,6%
Nồng độ mOsm/kg nước	295	670	776	872
dung dịch	mOsm/kg	mOsm/kg	mOsm/kg	mOsm/kg
hCV OC43	1 lần (ns)	10 lần*	10 lần*	10 lần*

Bảng 5

Sự gia tăng nồng độ ức chế tối thiểu của iota-caragenan trong dung dịch có tính thẩm thấu cao đối với coronavirus OC43 ở người so với dung dịch có tính thẩm thấu thấp (0,5%; nồng độ mOsm/kg nước dung dịch = 174 mOsm/kg); * = sự khác biệt đáng kể của nồng độ ức chế tối thiểu so với chế phẩm nồng độ 0,5%; ns = sự khác biệt không đáng kể so với chế phẩm nồng độ 0,5%

	NaCl 0,5%+	NaCl 0,9%+	
	sorbitol 7%	sorbitol 7%	NaCl 2,3%
Nồng độ mOsm/kg nước	597	733	748

dung dịch	mOsm/kg	mOsm/kg	mOsm/kg
hCV OC43	1 lần (ns)	1 lần (ns)	10 lần*

Ví dụ 3: Lọc vô khuẩn các dung dịch có tính thẩm thấu cao chứa caragenan

Như được tóm tắt trong Bảng 6, việc lọc vô khuẩn dung dịch có tính thẩm thấu cao chứa caragenan bị giảm đi trong trường hợp nồng độ của natri clorua cao. Việc bổ sung sorbitol 7% hoặc 10% làm chất tạo nồng độ mOsm/kg nước dung dịch thay thế có hiệu quả tương tự trong một số chế phẩm, tức là các dung dịch này không thể được lọc vô khuẩn qua hệ lọc cỡ 0,22µm. Ngược lại, toàn bộ các dạng bào chế chứa caragenan có tính thẩm thấu cao và chứa chất đệm bổ sung và EDTA có thể được lọc vô khuẩn qua hệ lọc cỡ 0,22µm. Do đó, dạng bào chế chứa caragenan có chứa tác nhân không ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch, như sorbitol, với sự thay thế một phần hoặc hoàn toàn của chất điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch ion, như natri clorua, cùng với chất đệm thích hợp cộng với EDTA, có thể được tạo ra ở dạng dung dịch vô khuẩn có tác dụng làm thông mũi ngạt và duy trì hoạt tính kháng virut ít nhất là đối với rhinovirut ở người.

Bảng 6

Tóm tắt về chế phẩm chứa caragenan có tính thẩm thấu cao chứa lượng khác nhau của natri clorua, sorbitol và lượng khác nhau của chất đệm cùng với EDTA. Nồng độ mOsm/kg nước dung dịch và độ pH của các chế phẩm được xác định. Khả năng lọc vô khuẩn qua bộ lọc 0,22µm được thử nghiệm. Xylitol và manitol có thể thay thế cho sorbitol để thu được các kết quả tương đương về việc lọc vô khuẩn và hiệu quả điều trị (dữ liệu không được thể hiện)

Chế phẩm số	iota carr. [%]	kapa carr. [%]	sorbitol [%]	NaCl [%]	McIlvaine + EDTA 1mg/ml, độ pH = 6,0 [x lần]	Nồng độ nước dung dịch mOsm/kg [mOsm/kg]	pH (RT)	Có thể lọc vô khuẩn
1	0,12	0,04	0	2,0	0	670	6,97	có
2	0,12	0,04	0	2,3	0	776	7,33	không
3	0,12	0,04	0	2,6	0	872	7,18	không
4	0,12	0,04	7	0,5	0,25	719	5,93	có

5	0,12	0,04	10	0,5	0,25	954	5,91	có
6	0,12	0,04	7	0,9	0,25	829	5,85	có
7	0,12	0,04	10	0,9	0,25	1090	5,83	có
8	0,12	0,04	7	0,5	0,5	787	5,98	có
9	0,12	0,04	7	0,9	0,5	904	5,91	có
10	0,12	0,04	0	2,3	0,25	829	5,70	có
11	0,12	0,04	0	2,3	0,5	904	5,80	có
12	0,12	0,04	7	0,5	0	597	6,64	không
13	0,12	0,04	7	0,9	0	733	6,61	không
14	0,12	0	7	0,5	0	595	6,46	có
15	0,12	0	7	0,9	0	706	6,76	có
16	0,12	0	7	0,5	0,25	670	5,94	có
17	0,12	0	10	0,5	0,25	877	5,93	có
18	0,12	0	7	0,9	0,25	801	5,86	có
19	0,12	0	10	0,9	0,25	1021	5,84	có
20	0,12	0	7	0,5	0,5	755	5,99	có
21	0,12	0	7	0,9	0,5	889	5,92	có

Ngoài ra, tinh dầu khuynh diệp có thể được bổ sung vào chế phẩm làm chất tạo hương vị, thường là với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,05ml/l, ví dụ, từ 0,02 đến 0,03ml/l (0,002 - 0,003% theo thể tích) của chế phẩm cuối.

Ngoài ra, dexpanthenol có thể được bổ sung làm chất làm ẩm, chất làm mềm da, và/hoặc chất dưỡng ẩm với nồng độ thường nằm trong khoảng từ 1 đến 5% theo thể tích của chế phẩm cuối. Dexpanthenol cũng đã được biết là có tác dụng cải thiện mức độ hydrat hóa, làm giảm mức độ ngứa và viêm da, và làm gia tăng tốc độ làm liền vết thương biểu bì.

Ví dụ 4: Chế phẩm xịt mũi kháng virus và chống xung huyết.

Iota-caragenan: 1,2mg/ml

Kapa-caragenan: 0,4 mg/ml

Sorbitol: 70mg/ml

NaCl: 5mg/ml

Dung dịch đệm Mc-Ilvaine 0,5 lần

EDTA 1 mg/ml

Nồng độ mOsm/kg nước dung dịch: 787 mOsm/kg

Nước được bổ sung cho đủ 100%

Ví dụ 5: Chế phẩm xịt mũi kháng virus và chống xung huyết

Iota-caragenan: 1,2 mg/ml

Kapa-caragenan : 0,4 mg/ml

Sorbitol: 70mg/ml

NaCl: 9mg/ml

Dung dịch đệm Mc-Ilvaine 0,5 lần

EDTA 1 mg/ml

Nồng độ mOsm/kg nước dung dịch: 904 mOsm/kg

Nước được bổ sung cho đủ 100%

Ví dụ 6: Chế phẩm xịt mũi kháng virus và chống xung huyết

Iota-caragenan: 1,2mg/ml

Kapa-caragenan: 0,4 mg/ml

Sorbitol: 100 mg/ml

NaCl: 5mg/ml

Dung dịch đệm Mc-Ilvaine 0,25 lần

EDTA 1 mg/ml

Nồng độ mOsm/kg nước dung dịch: 954 mOsm/kg

Nước được bổ sung cho đủ 100%

Ví dụ 7: Chế phẩm xịt mũi kháng virus và chống xung huyết

Iota-caragenan: 1,2mg/ml

Kapa-caragenan: 0,4mg/ml

Sorbitol: 100mg/ml

NaCl: 9mg/ml

Dung dịch đệm Mc-Ilvaine 0,5 lần

EDTA 1 mg/ml

Nồng độ mOsm/kg nước dung dịch: 1090 mOsm/kg

Nước được bổ sung cho đủ 100%

Trong các ví dụ từ 4 đến 7, sorbitol có thể được thay thế một phần hoặc hoàn toàn bằng nồng độ đẳng mol của xylitol và/hoặc manitol mà không dẫn đến sự khác biệt đáng kể về hiệu quả làm thông mũi và/hoặc kháng virus của các chế phẩm tương ứng (dữ liệu không được thể hiện).

Ví dụ 8: Hiệu quả làm thông mũi

Mười bệnh nhân thông báo về việc mũi bị tắc trong hơn 12 giờ do bị nhiễm khuẩn giống cúm ở đường hô hấp trên được điều trị bằng chế phẩm được sản xuất theo Ví dụ 4 (chế phẩm số 8 trong Bảng 6). 140µl chế phẩm này được xịt vào từng lỗ mũi bằng thiết bị bơm xịt mũi chuẩn. Trong vòng 2 phút sau khi xịt, những người tình nguyện đã thông báo về sự cải thiện triệu chứng mũi ngạt và sau 5 phút, tất cả người tình nguyện có thể thở một cách tự do bằng mũi. Hiệu quả chống xung huyết được duy trì ở người tình nguyện trong nhiều hơn 1 giờ. Một nửa số người tình nguyện thậm chí đã thông báo về sự thuyên giảm các triệu chứng được duy trì đến tận 4 giờ sau khi sử dụng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dung dịch nước có tính thẩm thấu cao có tác dụng làm thông mũi ngạt tức thì và tác dụng chống lại bệnh nhiễm virus đường hô hấp, trong đó dung dịch này chứa tác nhân không ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch kết hợp với tác nhân ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch, và thành phần caragenan làm thành phần có hoạt tính kháng virus với lượng có hiệu quả kháng virus, trong đó:

- dung dịch nước có tính thẩm thấu cao chứa chất đệm có tính tương hợp trong mũi và có độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,0;

- dung dịch nước có tính thẩm thấu cao chứa EDTA với nồng độ tối đa 2 mg/ml;

- tác nhân ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch được chọn từ nhóm bao gồm natri clorua, kali clorua, và hỗn hợp gồm natri và kali clorua;

- tổng nồng độ của tác nhân không ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch và tác nhân ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch sao cho dung dịch nước có tính thẩm thấu cao có giá trị nồng độ mOsm/kg nước dung dịch nằm trong khoảng từ 500 mOsm/kg đến 1000 mOsm/kg;

- thành phần caragenan là thành phần có hoạt tính kháng virus duy nhất trong dung dịch nước có tính thẩm thấu cao và được chọn từ nhóm bao gồm iota-caragenan, kapa-caragenan, và hỗn hợp gồm iota-caragenan và kapa-caragenan;

- nồng độ của thành phần caragenan nằm trong khoảng từ 0,05% đến 1% trọng lượng theo thể tích (g/l) của dạng bào chế của dung dịch nước có tính thẩm thấu cao cần được sử dụng;

với điều kiện là dung dịch nước có tính thẩm thấu cao trong dạng bào chế cần được sử dụng này chứa tác nhân ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch nêu trên với lượng không nhiều hơn 1,5% trọng lượng/thể tích.

2. Dung dịch nước có tính thẩm thấu cao theo điểm 1, trong đó tác nhân không ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch được chọn từ nhóm bao gồm monosacarit, disacarit, oligosacarit, và các polyol có trọng lượng phân tử thấp, và trong đó và các polyol có trọng lượng phân tử thấp này được chọn từ nhóm bao gồm glyxerol, erytritol, manitol, sorbitol, inositol, xylitol, threitol, và maltitol.

3. Dung dịch nước có tính thẩm thấu cao theo điểm 2, trong đó monosacarit, disacarit được chọn từ nhóm bao gồm glucoza, fructoza, sucroza, và manosa.

4. Dung dịch nước có tính thẩm thấu cao theo điểm 1, trong đó dung dịch này còn chứa ít nhất một chất bổ sung chấp nhận được về mặt sinh lý được chọn từ nhóm bao gồm chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất làm ẩm, chất làm mềm da, chất dưỡng ẩm, và chất tạo hương vị.

5. Dung dịch nước có tính thẩm thấu cao theo điểm 1, trong đó dung dịch này chứa tác nhân không ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 15% trọng lượng/thể tích của dung dịch nước có tính thẩm thấu cao nêu trên.

6. Dung dịch nước có tính thẩm thấu cao theo điểm 1, trong đó dung dịch này chứa tác nhân ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,3% trọng lượng/thể tích của dung dịch nước có tính thẩm thấu cao nêu trên.

7. Dung dịch nước có tính thẩm thấu cao theo điểm 1, trong đó dung dịch này ở dạng để sử dụng khu trú.

8. Dung dịch nước có tính thẩm thấu cao theo điểm 1, trong đó dung dịch này chứa tác nhân không ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch với nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10% trọng lượng/thể tích của dung dịch nước có tính thẩm thấu cao nêu trên.

9. Dung dịch nước có tính thẩm thấu cao theo điểm 1, trong đó dung dịch này chứa tác nhân ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,2% trọng lượng/thể tích của dung dịch nước có tính thẩm thấu cao nêu trên.

10. Dung dịch nước có tính thẩm thấu cao theo điểm 1, trong đó dung dịch này chứa EDTA với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mg/ml.

11. Dung dịch nước có tính thẩm thấu cao theo điểm 1, trong đó tổng nồng độ của tác nhân không ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch và tác nhân ion điều chỉnh nồng độ mOsm/kg nước dung dịch sao cho dung dịch này có giá trị nồng độ mOsm/kg nước dung dịch nằm trong khoảng từ 650 đến 900 mOsm/kg.

12. Dung dịch nước có tính thẩm thấu cao theo điểm 1, trong đó nồng độ của thành phần caragenan nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,3 % trọng lượng theo thể tích (g/l) của dạng bào chế cần được sử dụng.

13. Dược phẩm có tác dụng kháng virus đối với bệnh nhiễm virus đường hô hấp và có tác dụng làm thông mũi ngạt tức thì, trong đó dược phẩm này chứa dung dịch nước có tính thẩm thấu cao theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12.