



(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)



1-0031875

(51)^{2020.01} A61K 35/74; A61K 9/58; A61K 9/56; (13) B
A61K 35/742; A61K 35/744

(21) 1-2014-02587 (22) 16/01/2013
(86) PCT/US2013/021752 16/01/2013 (87) WO2013/109635A1 25/07/2013
(30) 61/586,975 16/01/2012 US
(45) 25/05/2022 410 (43) 25/02/2015 323A
(76) MCKENNA, Elizabeth (US)
5860 Langfield Houston, Texas 77092, USA
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ WINCO (WINCO CO., LTD.)

(54) CHẾ PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ CÁC RỐI LOẠN Ở GAN

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng để điều trị cho đối tượng bị nhiễm một hoặc nhiều rối loạn ở gan. Chế phẩm này chứa sản phẩm phân giải hoặc phần chiết vách tế bào của một hoặc nhiều vi khuẩn gram dương, chế phẩm này có hoạt tính đặc biệt đối với virus viêm gan C (HCV), và có thể được sử dụng để điều trị cho đối tượng bị nhiễm HCV cũng như các bệnh gan hoặc rối loạn ở gan khác.

Sàng lọc phổi từ TLR/NLR của người

Sàng lọc #1

Dòng tế bào TLR/NLR	Không có phổi từ	Sản phẩm phân giải 1/100	Đối chứng +
hTLR2	0,114	2,188	2,052
hTLR3	0,130	0,166	2,438
hTLR4 (MD2-CD14)	0,183	0,399	1,900
hTLR5	0,099	0,126	2,392
hTLR7	0,161	0,185	2,119
hTLR8	0,082	0,084	2,237
hTLR9	0,153	0,184	1,984
hNOD1	0,068	0,057	1,736
hNOD2	0,159	1,504	1,326

Sàng lọc #2

Dòng tế bào TLR/NLR	Không có phổi từ	Sản phẩm phân giải 1/100	Đối chứng +
hTLR2	0,093	2,173	2,046
hTLR3	0,116	0,160	2,425
hTLR4 (MD2-CD14)	0,140	0,301	1,848
hTLR5	0,093	0,121	2,347
hTLR7	0,158	0,160	2,081
hTLR8	0,085	0,092	2,228
hTLR9	0,144	0,186	2,083
hNOD1	0,070	0,058	1,765
hNOD2	0,172	1,249	1,335

Sàng lọc #3

Dòng tế bào TLR/NLR	Không có phổi từ	Sản phẩm phân giải 1/100	Đối chứng +
hTLR2	0,119	2,140	1,980
hTLR3	0,123	0,141	2,441
hTLR4 (MD2-CD14)	0,135	0,302	1,870
hTLR5	0,093	0,120	2,333
hTLR7	0,148	0,138	2,003
hTLR8	0,083	0,073	2,158
hTLR9	0,152	0,169	1,954
hNOD1	0,069	0,062	1,791
hNOD2	0,170	1,597	1,321

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến chế phẩm để điều trị các rối loạn ở gan, cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm và phương pháp điều trị cho bệnh nhân bị bệnh viêm gan, đặc biệt là viêm gan C, bằng cách sử dụng chế phẩm có tác dụng đối với con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển (Complement Alternative Pathway).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virut viêm gan C (Hepatitis C Virus – HCV) là tác nhân gây bệnh chính ở người, theo ước tính, có khoảng 170 triệu người bị nhiễm virut này trên toàn thế giới – gấp khoảng năm lần số người bị nhiễm virut gây suy giảm miễn dịch Typ 1 ở người. Một phần đáng kể các đối tượng bị nhiễm HCV này bị bệnh gan tiến triển nghiêm trọng, kể cả xơ gan và caxinom tế bào gan [Lauer, G. M., *et al.*, N. Engl. J. Med., Vol. 345: trang 41-52 (2001)].

HCV được phân loại là virut có ARN dạng sợi có tính phân cực dương. Trên cơ sở so sánh trình tự axit amin suy luận và độ tương tự phổ quát ở vùng chưa dịch mã 5', HCV được phân loại là một giống riêng trong họ *Flaviviridae*. Tất cả các virut thuộc họ *Flaviviridae* đều có các virion có vỏ ngoài chứa hệ gen ARN dạng sợi có tính phân cực dương mã hoá tất cả các protein đặc hiệu đã biết của virut thông qua việc dịch mã một khung đọc mở liên tục đơn nhất.

Đã phát hiện thấy tính không đồng nhất đáng kể trong trình tự nucleotit và trình tự axit amin được mã hoá trên toàn bộ hệ gen của HCV. Có ít nhất sáu kiểu gen chính đã được xác định và hơn 50 kiểu phụ đã được mô tả. Các kiểu gen chính của HCV khác nhau về mức độ phân bố của chúng trên toàn thế giới và ý nghĩa lâm sàng của tính không đồng nhất về di truyền của HCV vẫn chưa được làm sáng tỏ, mặc dù đã có nhiều nghiên cứu về tác dụng có thể có của kiểu gen đối với sinh bệnh học và điều trị.

Hệ gen ARN của HCV dạng sợi đơn có chiều dài khoảng 9500 nucleotit và có một khung đọc mở đơn nhất (open reading frame – ORF) mã hoá một polyprotein lớn đơn nhất gồm khoảng 3000 axit amin. Ở các tế bào bị nhiễm, polyprotein này bị phân cắt ở nhiều vị trí nhờ các proteaza của tế bào và virut để tạo ra các protein cấu trúc và

phi cấu trúc (non-structural – NS). Trong trường hợp HCV, quá trình tạo các protein phi cấu trúc trưởng thành (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, và NS5B) được thực hiện bởi hai proteaza của virus. Proteaza thứ nhất được cho là proteaza kim loại và phân cắt ở chỗ nối NS2-NS3; proteaza thứ hai là serin proteaza được chứa bên trong vùng có đầu tận cùng N của NS3 (còn được gọi là NS3 proteaza) và làm trung gian cho tất cả các quá trình phân cắt tiếp theo sau NS3, đều ở vị trí cis, tại vị trí phân cắt NS3-NS4A, và ở vị trí trans, đối với các vị trí NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B còn lại. Protein NS4A dường như có nhiều chức năng, có tác dụng làm đồng yếu tố cho NS3 proteaza và có thể có tác dụng hỗ trợ trong quá trình khu trú NS3 và các thành phần replicaza khác của virus trên màng. Quá trình tạo phức của protein NS3 với NS4A dường như là cần thiết cho các quá trình xử lý, cải thiện hiệu suất phân giải protein tại tất cả vị trí. Ngoài ra, protein NS3 còn có hoạt tính của nucleosit triphosphatase và ARN helicase. NS5B (còn được gọi là HCV polymerase) là ARN polymerase phụ thuộc ARN, polymerase này có liên quan đến quá trình sao chép của HCV. Thông tin chi tiết về protein NS5B của HCV được mô tả trong nhiều tài liệu khác nhau [ví dụ, xem tài liệu: Bressanelli, S., *et al.*, Journal of Virology, Vol. 76(7), trang 3482-3492 (2002); và Defrancesco, et al., Clinics in Liver Disease, Vol. 7, trang 211-242 (2003)].

Hiện nay, một trong số các liệu pháp điều trị HCV hữu hiệu nhất là sử dụng tổ hợp gồm alpha-interferon và ribavirin, với hiệu lực kéo dài ở 40% bệnh nhân [Poynard, T., *et al.*, Lancet, Vol. 352: trang 1426-1432 (1998)]. Các kết quả lâm sàng gần đây cho thấy khi sử dụng dưới dạng liệu pháp đơn, alpha-interferon được PEG hoá có tác dụng tốt hơn alpha-interferon ở dạng chưa biến đổi [Zeuzem, S. *et al.*, N. Engl. J. Med., Vol. 343: trang 1666-1672 (2000)]. Tuy nhiên, ngay cả với các chế độ điều trị thử nghiệm bao gồm việc sử dụng tổ hợp gồm alpha-interferon được PEG hoá và ribavirin, không thu được tác dụng làm giảm tải lượng virus trong thời gian dài ở một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân.

HCV-796, một chất ức chế NS5B của HCV, và các hợp chất liên quan thuộc nhóm này, đã được thông báo là có khả năng làm giảm mức ARN của HCV ở bệnh nhân, như được mô tả trong patent Mỹ số 7265152. Mức ARN của virus giảm tạm thời, rồi tăng trở lại trong quá trình dùng thuốc khi được điều trị bằng hợp chất này dưới dạng một thuốc đơn nhất, nhưng mức ARN của virus sẽ giảm mạnh hơn khi được kết hợp với liệu pháp tiêu chuẩn bao gồm sử dụng interferon và ribavirin. Việc phát

triển hợp chất này bị ngừng lại do quan sát thấy độc tính đối với gan khi sử dụng chế độ điều trị kết hợp trong thời gian dài.

Virut viêm gan B (HBV) là virut ADN thuộc họ virut *Hepadnaviridae*. HBV gây bệnh viêm gan B ở người. Theo ước tính, có khoảng 2 tỷ người (tức là cứ 3 người thì có 1 người) đã bị nhiễm virut này trên toàn thế giới. Khoảng 350 triệu người bị nhiễm mạn tính và theo ước tính, có khoảng 1 triệu người tử vong mỗi năm do bệnh viêm gan B và các biến chứng của nó. HBV có thể gây ra tình trạng nhiễm virut suốt đời, xơ gan, ung thư gan, suy gan, và tử vong. Virut này lây truyền qua máu và dịch thể. Quá trình này có thể xảy ra qua tiếp xúc trực tiếp máu với máu, quan hệ tình dục không bảo vệ, sử dụng kim tiêm không vô trùng, và từ phụ nữ bị nhiễm virut sang con khi sinh. Những người trưởng thành khoẻ mạnh nhất (90%) bị nhiễm virut sẽ hồi phục và phát triển các kháng thể bảo vệ chống lại bệnh nhiễm virut viêm gan B trong tương lai. Một tỷ lệ nhỏ (5-10%) không có khả năng thải loại virut và bị tiến triển bệnh nhiễm virut mạn tính, trong khi 90% trẻ nhỏ và có đến 50% trẻ em bị tiến triển bệnh nhiễm virut mạn tính khi đã bị nhiễm virut. Sử dụng alpha-interferon là liệu pháp điều trị phổ biến nhất được sử dụng. Các tác dụng phụ đáng kể liên quan đến liệu pháp này bao gồm các triệu chứng tương tự bệnh cúm, trầm cảm, phát ban, các phản ứng khác và thông số đếm máu bất thường. Một liệu pháp khác bao gồm việc sử dụng 3TC nhưng hoạt chất này cũng có nhiều tác dụng phụ khi sử dụng. Trong vài năm gần đây, có sự gia tăng số lượng các báo cáo khoa học cho thấy rằng có sự phát triển các chủng HBV kháng thuốc ở bệnh nhân được điều trị bằng 3TC. Đây là vấn đề đặc biệt nghiêm trọng ở nhóm các bệnh nhân bị đồng nhiễm HBV và HIV.

Bệnh nhiễm virut viêm gan C (HCV) là bệnh nhiễm mạn tính lây truyền qua máu phổ biến nhất ở Hoa Kỳ, nơi số lượng bệnh nhân bị nhiễm có thể vượt quá 4 triệu người. Bệnh nhiễm virut phổ biến này là nguyên nhân hàng đầu gây xơ gan và ung thư gan, và hiện là lý do hàng đầu dẫn đến chỉ định phải cấy ghép gan ở Hoa Kỳ. Khả năng hồi phục khỏi bệnh nhiễm virut này không diễn ra một cách phổ biến, và có khoảng 85% bệnh nhân bị nhiễm trở thành người mang virut mạn tính và có từ 10 đến 20% bệnh nhân bị xơ gan. Theo ước tính, hiện có khoảng 170 triệu người trên toàn thế giới là người mang virut mạn tính. Theo Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh (Centers for Disease Control and Prevention), bệnh viêm gan C mạn tính gây ra từ 8.000 và 10.000 ca tử vong và dẫn đến khoảng 1.000 ca cấy ghép gan mỗi năm chỉ

riêng ở Hoa Kỳ. Hiện chưa có vacxin khả dụng cho bệnh viêm gan C. Liệu pháp điều trị trong thời gian dài bằng interferon alpha, hoặc bằng tổ hợp gồm interferon và Ribavirin, chỉ có tác dụng trên khoảng 40% bệnh nhân và thường gây ra các tác dụng phụ đáng kể ở bệnh nhân.

Hiện nay, chưa có sự đồng thuận về quan điểm chung trong điều trị bệnh nhiễm virut. Nói chung, các liệu pháp điều trị virut có hiệu lực không cao và thường kèm theo các tác dụng phụ đáng kể, điều đó hạn chế việc dùng thuốc với liều hữu hiệu hoặc điều trị trong thời gian dài.

Trong trường hợp *herpesviridae*, hiện có năm liệu pháp chính được chấp thuận để sử dụng trên lâm sàng gồm: sử dụng idoxuridin, vidarabin, axyclovir, foscarnet và ganxiclovir. Trong khi có hiệu lực hạn chế nhưng các liệu pháp này cũng có nhiều tác dụng phụ. Đã có thông báo về phản ứng dị ứng ở 35% bệnh nhân được điều trị bằng idoxuridin, vidarabin có thể gây ra các rối loạn ở dạ dày-ruột ở 15% bệnh nhân và axyclovir, foscarnet và ganxiclovir, các chất tương tự nucleosit, có ảnh hưởng đến quá trình sao chép ADN ở tế bào chủ. Trong trường hợp ganxiclovir, đã có thông báo về tình trạng giảm bạch cầu trung tính và giảm lượng tiểu cầu ở 40% bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này.

Trong khi hiện có nhiều thuốc khác nhau khả dụng để điều trị các bệnh nhiễm virut viêm gan, đặc biệt là bệnh nhiễm virut viêm gan C, nhưng tất cả các thuốc này đều kèm theo các tác dụng phụ tiềm tàng đủ để phải dùng thuốc bổ sung một cách tích cực để cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Một vấn đề khác liên quan đến các chủng kháng thuốc cũng được thấy trong bệnh nhiễm *herpesviridae*, điều đó đòi hỏi phải thường xuyên thay đổi tổ hợp điều trị theo định kỳ và trong một số trường hợp, có thể làm cho bệnh nhiễm virut này trở nên cực kỳ khó điều trị.

Do đó, có một nhu cầu rõ rệt đối với các liệu pháp cải tiến để điều trị cho bệnh nhân bị các rối loạn do virut gây ra như đã trình bày ở trên. Nhằm đáp ứng nhu cầu này, sáng chế tạo ra các ưu điểm kỹ thuật vượt trội so với các liệu pháp đã biết thường được sử dụng trong lĩnh vực này. Ví dụ, chế phẩm theo sáng chế là mới và có tác dụng hữu hiệu ít nhất đối với virut viêm gan C, và có thể là các virut viêm gan khác, kể cả virut viêm gan B. Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế tạo ra các ưu điểm khi sử dụng để làm thuốc, chẳng hạn ưu điểm liên quan đến một hoặc nhiều cơ chế tác dụng của

chúng, khả năng gắn kết, hiệu lực ức chế, tính chọn lọc đích, độ tan, độ an toàn, và/hoặc độ sinh khả dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm và phương pháp để điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan ở đối tượng cần điều trị bằng cách sử dụng chế phẩm dùng qua đường miệng chứa ít nhất một phân đoạn của vi khuẩn gram dương.

Các tác giả sáng chế đã tạo ra chế phẩm, phương pháp và dược phẩm hữu ích để điều trị cho đối tượng bị bệnh gan hoặc rối loạn ở gan, trong đó bao gồm các bệnh nhiễm như bệnh nhiễm virus, ví dụ, bệnh nhiễm virus viêm gan A, viêm gan B, hoặc viêm gan C, rối loạn do sử dụng thuốc, rối loạn do ứ mật, rối loạn do di truyền, bệnh sarcoit, rối loạn do cấy ghép cơ quan, và các rối loạn tương tự.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế mô tả chế phẩm để phân phối chất điều trị qua niêm mạc của đối tượng để điều trị rối loạn ở gan, trong đó chế phẩm này chứa: (a) sản phẩm phân giải hoặc phần chiết vách tế bào từ vi khuẩn gram dương, hoặc muối được dụng của nó; (b) chất tăng cường tác dụng; và (c) chất mang tùy ý, trong đó sản phẩm phân giải vách tế bào có mặt với lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn viêm gan. Theo khía cạnh khác của phương án này, chế phẩm theo sáng chế còn chứa một hoặc nhiều chất giải phóng có kiểm soát.

Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, vi khuẩn gram dương được chọn từ nhóm bao gồm *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* (kể cả *Lactobacillus casei ssp. Rhamnosus*), *Lactobacillus rhamnosus*, và *Lactobacillus helveticus*, và tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan C ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm điều trị với lượng hữu hiệu điều trị, trong đó chế phẩm điều trị này chứa: (a) sản phẩm phân giải hoặc phần chiết vách tế bào từ vi khuẩn gram dương,

hoặc muối được dùng của nó; và (b) chất tăng cường tác dụng, trong đó sản phẩm phân giải vách tế bào có mặt với lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn viêm gan.

Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm gan ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng ít nhất một chất có hoạt tính điều trị có khả năng điều hoà tăng hoặc điều hoà giảm con đường hoạt hoá hệ thống bổ thể với lượng hữu hiệu điều trị, trong đó chất có hoạt tính điều trị này cải thiện mức độ tạo ra một hoặc nhiều enzym convertaza. Theo một khía cạnh khác của phương án này, ít nhất một chất có hoạt tính điều trị là vi khuẩn gram dương được chọn từ họ *Lactobacillus*, họ *Streptococcus*, hoặc họ *Bifidobacterium*, hoặc phân đoạn có hoạt tính sinh học hoặc biến thể của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ dưới đây là một phần của bản mô tả sáng chế và đưa vào nhằm mục đích minh hoạ thêm một số khía cạnh của sáng chế. Sáng chế có thể được hiểu rõ hơn bằng cách tham khảo một hoặc nhiều hình vẽ trong số này, kết hợp với phần mô tả chi tiết các phương án cụ thể của sáng chế được trình bày dưới đây.

Fig.1 minh họa sơ đồ tổng quát của con đường hoạt hoá bổ thể cổ điển và con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển theo cơ chế tác dụng của chế phẩm theo sáng chế.

Fig.2 minh họa sơ đồ chi tiết của con đường hoạt hoá bổ thể cổ điển và con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển được thể hiện trên Fig.1.

Fig.3 minh họa biểu đồ thể hiện tác dụng kích thích được dùng làm ví dụ của chế phẩm theo sáng chế đối với các dòng tế bào TLR/NLR chọn lọc; các giá trị trên biểu đồ này là tương ứng với giá trị trung bình của các thử nghiệm sàng lọc 1-3.

Fig.4 minh họa biểu đồ thể hiện tác dụng kích thích của chế phẩm đối chứng và chế phẩm mẫu theo sáng chế đối với tế bào đối chứng NF- κ B; các giá trị trên biểu đồ này là tương ứng với giá trị trung bình của các thử nghiệm sàng lọc 1-3.

Fig.5 minh họa các kết quả của thử nghiệm sàng lọc phối tử TLR/NLR của người.

Fig.6 minh họa các kết quả của thử nghiệm sàng lọc tế bào đối chứng NF- κ B.

Mô tả chi tiết sáng chế

Mặc dù sáng chế được mô tả ở đây theo nhiều phương án và cải biến khác nhau, nhưng chỉ có một số phương án cụ thể được chứng minh bằng các ví dụ thực hiện sáng chế như nêu trong các hình vẽ và được mô tả chi tiết dưới đây. Các hình vẽ và phần mô tả chi tiết các phương án cụ thể này không làm giới hạn biên độ hoặc phạm vi của các khái niệm theo sáng chế hoặc các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo theo bất cứ cách nào. Ngoài ra, các hình vẽ và phần mô tả chi tiết sáng chế được đưa ra nhằm mục đích minh họa khái niệm theo sáng chế cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thực hiện và sử dụng các khái niệm theo sáng chế.

Các định nghĩa

Các định nghĩa dưới đây được đưa ra để giúp người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ phần mô tả chi tiết sáng chế.

Thuật ngữ “dược phẩm” được dùng để chỉ chế phẩm chứa hợp chất và môi trường thường được chấp nhận trong lĩnh vực này để phân phối hợp chất có hoạt tính sinh học cho động vật có vú, ví dụ, người. Theo đó, môi trường như vậy bao gồm tất cả các chất mang, chất pha loãng, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất phụ trợ, chất mang, tá dược, chất gây trượt, chất làm ngọt, chất pha loãng, chất bảo quản, chất nhuộm màu/tạo màu, chất cải thiện hương vị, chất hoạt động bề mặt, chất thấm ướt, chất phân tán, chất tạo hỗn dịch, chất làm ổn định, chất gây đẳng trương, dung môi, hoặc chất nhũ hoá bất kỳ đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (United States Food and Drug Administration) chấp thuận là chấp nhận được để sử dụng cho người hoặc vật nuôi.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” được dùng để chỉ liều được sử dụng cho động vật, như động vật có vú, cụ thể là người, liều này cần phải đủ để ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn cần điều trị, ví dụ, bệnh ung thư, làm chậm sự khởi phát của nó, làm chậm sự tiến triển của nó, hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn (ví dụ, làm hồi biến hoặc làm mất tình trạng bệnh lý). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rằng liều này phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm nồng độ của chế phẩm cụ thể được sử dụng, cũng như lứa tuổi, loài, tình trạng, và thể trọng của

động vật. Ngoài ra, cỡ liều còn được xác định theo đường dùng thuốc, thời gian dùng thuốc, và tần suất dùng thuốc cũng như tình trạng, tính chất, và mức độ của tác dụng phụ có hại bất kỳ có thể xuất hiện khi sử dụng một chế phẩm cụ thể và tác dụng sinh lý mong muốn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất có hoạt tính sinh học” được dùng để chỉ axit amin, peptit, protein, hoặc kháng thể (bao gồm kháng thể thể khảm, kháng thể đơn dòng, kháng thể phân lập, hoặc kháng thể được làm cho giống kháng thể của người), tự nhiên hoặc tổng hợp, bất kỳ có tác dụng hữu ích trong điều trị. Các chất có hoạt tính sinh học như vậy có thể bao gồm protein, enzym, peptoit, hoặc PNA tái tổ hợp, cũng như tổ hợp của các chất này.

Thuật ngữ “được dụng” hoặc “chấp nhận được về mặt dược lý” được dùng để chỉ chế phẩm không tạo ra phản ứng dị ứng hoặc phản ứng không mong muốn tương tự khi được sử dụng cho người hoặc động vật dưới dạng thành phẩm dùng trong y tế hoặc thú y.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phối tử” nghĩa là nhóm phân tử liên kết với nguyên tử kim loại trung tâm. Các thuật ngữ hai răng, ba răng, bốn răng, và đa răng được sử dụng để thể hiện số vị trí gắn kết tiềm tàng của phối tử. Ví dụ, axit carboxylic có thể là phối tử hai răng hoặc phối tử đa răng khác do nó có ít nhất hai vị trí gắn kết, carboxyloxy và hydroxyloxy. Theo cách tương tự, amit có ít nhất hai vị trí gắn kết, carboxyloxy và nguyên tử nitơ. Đường amino có thể có ít nhất hai vị trí gắn kết và nhiều đường amino có nhiều vị trí gắn kết bao gồm nguyên tử nitơ của amino, hydroxyloxy, oxy ete, carbonyl aldehyt, và/hoặc carbonyl keton.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đường amino” được dùng để chỉ các monosacarit có một nhóm hydroxyl rượu (chủ yếu, nhưng không nhất thiết, ở ‘vị trí 2’) được thay thế bằng nhóm amino, nói chung được gọi là x-deoxy-x-monosacarit. Các ví dụ không mang tính giới hạn về đường amino là D-glucosamin hoặc 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranoza. Các đường amino dùng để minh họa khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, erythrosamin, threosamin, ribosamin, arabinosamin, xylosamin, lyxosamin, allosamin, altrosamin, glucosamin, mannosamin, idosamin, galactosamin, talosamin, và dẫn xuất của chúng, tất cả các đường amino này đều là thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế. Các đường amino đều bao gồm cả đường aldoza

và đường ketoza. Ngoài ra, đường amino có thể có cấu trúc dạng mạch thẳng; tuy nhiên, nhóm aldehyt hoặc keton của đường amino có thể phản ứng với nhóm hydroxyl trên một nguyên tử cacbon khác để tạo thành hemiaxetal hoặc hemiketal, trong trường hợp này, có một cầu oxy giữa hai nguyên tử cacbon này, để tạo thành dị vòng. Vòng đường amino có năm và sáu nguyên tử lần lượt được gọi là dạng furanoza và pyranoza, và tồn tại ở trạng thái cân bằng với dạng mạch thẳng tương ứng của chúng. Cần lưu ý rằng dạng vòng có một nguyên tử cacbon quay quang hơn so với dạng mạch thẳng, và do đó có cả dạng α và dạng β , hai dạng này hoán chuyển lẫn nhau ở trạng thái cân bằng. Ngoài ra, thuật ngữ “đường amino” cũng có nghĩa là các glycosylamin, đường amino trong đó nguyên tử nitơ được thế bằng một nhóm chức không phải là H. Các ví dụ minh họa không mang tính giới hạn về glycosylamin bao gồm N-acetylglucosamin (NAG) và N-metylglucosamin.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “glycosaminoglycan” nghĩa là nhóm bất kỳ của polysaccharit chứa đường amino. Ngoài ra, glycosaminoglycan cũng có thể tạo phức với protein.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hydrat” hoặc “n-hydrat” nghĩa là thực thể dạng phân tử với mức hydrat hoá nhất định, trong đó n là số nguyên thể hiện số phân tử nước hydrat hoá, ví dụ monohydrat, dihydrat, trihydrat, tetrahydrat, pentahydrat, hexahydrat, septahydrat, octahydrat, nonahydrat, v.v..

Chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để dùng làm thuốc theo các phương pháp và với các tá dược thông thường đã biết trong lĩnh vực này, như được mô tả trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences* [Troy, David B., Ed.; Lippincott, Williams and Wilkins; 21st Edition, (2005)].

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” bao hàm việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được quan tâm, ví dụ tổn thương mô, ở động vật có vú, tốt hơn là người, bị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được quan tâm, cũng như các biện pháp phòng ngừa, hoặc ức chế bệnh hoặc rối loạn và bao gồm: (i) phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh lý xuất hiện ở động vật có vú, đặc biệt là khi động vật có vú này có khả năng mắc phải tình trạng bệnh lý nhưng chưa được chẩn đoán là mắc phải tình trạng bệnh lý này; (ii) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, tức là làm ngừng sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý; (iii) làm giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh lý,

tức là làm thoái triển bệnh hoặc tình trạng bệnh lý; hoặc (iv) làm giảm các triệu chứng do bệnh hoặc tình trạng bệnh lý gây ra. Theo đó, thuật ngữ “điều trị” cũng bao hàm việc sử dụng một chất trước hoặc sau khi bệnh hoặc rối loạn đã khởi phát, nhờ đó phòng ngừa hoặc loại bỏ tất cả các dấu hiệu của bệnh hoặc rối loạn, chẳng hạn. Theo một ví dụ khác, việc sử dụng chất này sau khi có biểu hiện lâm sàng của bệnh để chống lại các triệu chứng của bệnh cũng được bao hàm trong thuật ngữ “điều trị” bệnh. Ngoài ra, việc sử dụng chất này sau khi đã khởi phát hoặc tiến triển các triệu chứng lâm sàng, trong đó việc sử dụng này tác động đến các thông số lâm sàng của bệnh hoặc rối loạn, như mức độ tổn thương mô hoặc mức độ cải thiện của bệnh, cũng được bao hàm trong thuật ngữ “điều trị” bệnh.

Thuật ngữ “giải phóng nitơ oxit” hoặc “cho nitơ oxit” được dùng để chỉ phương pháp cho, giải phóng và/hoặc vận chuyển trực tiếp hoặc gián tiếp dạng bất kỳ trong số ba dạng oxy hoá-khử của nitơ monoxit (NO^+ , NO^- , NO^*), sao cho hoạt tính sinh học của phân tử nitơ monoxit được biểu hiện ở vị trí tác dụng theo dự kiến.

Thuật ngữ “chất cho nitơ oxit” hoặc “chất cho NO” được dùng để chỉ hợp chất có khả năng cho, giải phóng và/hoặc vận chuyển trực tiếp hoặc gián tiếp phân tử nitơ monoxit, và/hoặc kích thích quá trình tạo nitơ oxit nội sinh hoặc yếu tố giãn cơ có nguồn gốc nội mô (endothelium-derived relaxing factor – EDRF) *in vivo* và/hoặc làm tăng mức nitơ oxit hoặc EDRF nội sinh *in vivo* và/hoặc được oxy hoá để tạo ra nitơ oxit và/hoặc là cơ chất cho nitơ oxit synthaza và/hoặc sắc tố tế bào (cytochrome) P450. Ngoài ra, “chất cho NO” còn bao gồm các hợp chất là tiền chất của L-arginin, chất ức chế enzym arginaza và chất trung gian của nitơ oxit.

Thuật ngữ “đối tượng cần điều trị” bao gồm các động vật có vú, như người hoặc động vật, đã mắc bệnh hoặc rối loạn, kể cả các đối tượng cần phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bệnh”, “rối loạn” và “tình trạng bệnh lý” có thể được sử dụng hoán đổi lẫn nhau hoặc có thể là khác nhau ở chỗ, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể này có thể có nguyên nhân gây bệnh chưa được biết đến (do đó không xử lý được nguyên nhân gây bệnh) và vì vậy, chưa được xác nhận là bệnh, mà chỉ được xác nhận dưới dạng một tình trạng bệnh lý hoặc hội chứng không mong

muốn, trong đó người thầy thuốc chỉ nhận biết được một nhóm các triệu chứng đặc hiệu nào đó mà thôi.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất”, “chế phẩm”, và “chất đối kháng” được sử dụng hoán đổi lẫn nhau trong phạm vi của sáng chế, và có nghĩa bao hàm phân tử hoặc chất bất kỳ có khả năng tạo ra tác dụng điều trị khi được sử dụng cho đối tượng bị rối loạn bạch huyết.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “rối loạn do sử dụng thuốc” được dùng để chỉ các rối loạn do việc tiếp xúc với hợp chất điều trị được sử dụng để điều trị một rối loạn nhất định khác gây ra. Ví dụ về bệnh gan hoặc rối loạn ở gan do thuốc gây ra bao gồm bệnh viêm gan mạn tính thể hoạt động liên quan đến việc sử dụng Amineptin, Clometaxin, Dantrolen, Diclofenac, và Fenofibrat, không kể các thuốc khác; rối loạn do ứ mật mạn tính liên quan đến việc sử dụng Axeprometazin, Ajmalin và các thuốc có liên quan, Amitriptylin, và Ampixilin, không kể thuốc khác; hoặc u hạt gan liên quan đến việc sử dụng Alopurinol, Aspirin, và Diazepam, chẳng hạn. Trong trường hợp này, có thể tham khảo Bảng 14.8, 14.10 và 14.11 trong tài liệu: “MacSween’s Pathology of the Liver, 5th Ed.” [(Burt, Portman, và Ferrell, Eds.), Churchill Livingstone (2007), Chapter 14, “Hepatic Injury Due to Drugs, Chemicals and Toxins” của Lewis, J.H. và Kleiner, D.E., trang 649-759].

Thuật ngữ “không tan trong nước” bao hàm các thuật ngữ ít tan trong nước, tan ít hoặc tan rất ít trong nước, cũng như hợp chất hầu như không tan hoặc hoàn toàn không tan trong nước [xem tài liệu: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, vol. I, 194-195 (Gennaro, ed., 1995)]. Như được sử dụng ở đây theo mục đích của sáng chế, hợp chất không tan trong nước nếu nó cần ít nhất 30 phần dung môi (ví dụ, nước hoặc nước muối) để hoà tan một phần chất tan (nêu trên). Theo sáng chế, thuật ngữ “không tan trong nước” cũng bao hàm thuật ngữ tan trong dầu hoặc lipid, cũng như tan đáng kể trong dầu hoặc lipid.

Trừ khi có quy định cụ thể khác hoặc được mô tả rõ trong ngữ cảnh, thuật ngữ “hợp chất” theo sáng chế cần được hiểu là bao hàm “muối được dụng” của chúng, nếu thích hợp (thuật ngữ này được loại trừ trong một số trường hợp nhất định cho ngắn gọn).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “%”, khi được sử dụng mà không có sự định tính (khi kèm theo cụm từ trọng lượng/thể tích, thể tích/thể tích, hoặc trọng lượng/trọng lượng) nghĩa là tỷ lệ % trọng lượng/thể tích đối với dung dịch chứa chất rắn trong chất lỏng (trọng lượng/thể tích), % trọng lượng/thể tích đối với dung dịch chứa chất khí trong chất lỏng (trọng lượng/thể tích), % thể tích/thể tích đối với dung dịch chứa chất lỏng trong chất lỏng (thể tích/thể tích) và trọng lượng/trọng lượng đối với hỗn hợp gồm các chất rắn và chất bán rắn (trọng lượng/trọng lượng), như được mô tả trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences* [Troy, David B., Ed.; Lippincott, Williams and Wilkins; 21st Edition, (2005)].

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bệnh nhân” và “đối tượng” được sử dụng hoán đổi lẫn nhau và thường được dùng để chỉ động vật có vú, và cụ thể hơn là người, khi không đuôi, khỉ, chuột, lợn, chó, thỏ, mèo, bò, ngựa, chuột nhắt, cừu và dê. Theo định nghĩa này, bề mặt hoặc màng phổi được mô tả và viện dẫn theo sáng chế, được dùng để chỉ bề mặt hoặc màng phổi của động vật có vú, tốt hơn là bề mặt hoặc màng phổi của đối tượng thử nghiệm là người hoặc động vật.

Như được sử dụng ở đây cho chế phẩm điều trị theo sáng chế, thuật ngữ “cải thiện” và/hoặc “làm giảm” nghĩa là việc sử dụng chế phẩm được viện dẫn cho đối tượng để làm giảm bớt, cải thiện, ức chế, hoặc làm giảm nhẹ một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn viêm gan cho đối tượng là động vật có vú.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “thuốc” nghĩa là hợp chất bất kỳ có hoạt tính sinh học, ví dụ, gây ra hoặc có khả năng gây ra tác dụng điều trị hoặc phòng ngừa *in vivo*, hoặc tác dụng sinh học *in vitro*.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “niêm mạc miệng” được dùng để chỉ chất nền nhày bao phủ toàn bộ các cấu trúc bên trong khoang miệng, trừ răng. Nói chung, niêm mạc miệng thường có màu thay đổi từ màu hồng đến màu tím hơi nâu, tùy thuộc vào màu da của đối tượng. Cấu trúc của niêm mạc miệng thay đổi tùy thuộc vào vị trí của nó trong khoang miệng và chức năng của vùng này. Ví dụ, niêm mạc lót trong phần má không có cấu trúc thích hợp để chịu được lực nhai nặng, trong khi niêm mạc nhai bao phủ phần hàm có cấu trúc thích hợp để chịu được lực nhai. Niêm mạc chuyên biệt bao gồm các nụ vị giác bao phủ phần lưỡi. Các ví dụ về niêm mạc miệng bao

gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mô vòm miệng, mô lợi, mô niêm mạc má, mô lưỡi, và phần đáy của mô miệng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hệ phân phối thuốc có kiểm soát”, hoặc “DDS (drug-delivery system – hệ phân phối thuốc)” được dùng để chỉ chế phẩm có khả năng kiểm soát tốc độ và khoảng thời gian phân phối chất điều trị/thuốc (tức là liều giải phóng theo thời gian), hướng đến các vùng cụ thể trong cơ thể đối tượng, và được bào chế để duy trì hàm lượng có tác dụng điều trị trong khoảng thời gian điều trị mong muốn, như đã được M. Vallet-Regí mô tả [*Chem. Eur. J.*, Vol. 12, trang 5934-5943 (2006)].

Thuật ngữ “độ sinh khả dụng” được dùng để chỉ tốc độ và/hoặc mức độ mà một thuốc được hấp thu hoặc trở nên khả dụng với vị trí điều trị trong cơ thể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “sử dụng” được dùng để chỉ việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế cho niêm mạc trong khoang miệng (tức là niêm mạc miệng). các ví dụ về vị trí sử dụng thích hợp bên trong niêm mạc miệng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, niêm mạc ở phần đáy của miệng (niêm mạc dưới lưỡi), má (niêm mạc má), lợi (niêm mạc lợi), vòm miệng (niêm mạc vòm miệng), lớp lót môi, và tổ hợp của chúng. Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế được sử dụng cho niêm mạc dưới lưỡi, niêm mạc má, hoặc tổ hợp của chúng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “biến thể tương đương về chức năng” được dùng để chỉ vi sinh vật về cơ bản có các đặc tính và chức năng giống như vi sinh vật gốc. Các biến thể như vậy có thể được tạo ra theo cách tùy ý, chẳng hạn bằng cách chiếu xạ tử ngoại, hoặc các kỹ thuật gây đột biến khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, cũng như các thay đổi về tên phân loại, như thay đổi về giống *Bifidobacterium*.

Như được sử dụng ở đây, khi đề cập đến đến hỗn dịch tế bào, thuật ngữ “làm phân giải” được dùng để chỉ việc phá vỡ vách tế bào và/hoặc màng tế bào, các thành phần của tế bào, nội bào quan của ít nhất một phần tế bào sao cho ít nhất một phần trong số các thành phần bên trong tế bào, ví dụ, các phân tử sinh học của tế bào, được giải phóng. Theo một số phương án nhất định của phương pháp theo sáng chế, ít nhất một phần của vật liệu sinh học được phân giải để tạo ra sản phẩm phân giải. Không bị ràng buộc vào lý thuyết hoạt động cụ thể bất kỳ, mẫu sinh học này phân giải dưới tác

động của các lực lý-hoá được tạo bởi tổ hợp gồm môi trường dung môi thích hợp, cùng với áp suất và nhiệt hoặc khí xâm thực, hoặc tổ hợp của nhiệt và khí xâm thực. Các phân tử sinh học được giải phóng khi làm phân giải bao gồm axit nucleic, hydrat cacbon, axit amin, protein, peptit, ADN, ARN, đường phức (oligosacarit), peptidoglycan, và tổ hợp bất kỳ của chúng. Các mẫu sinh học thường chứa nước, điều đó có nghĩa là chúng chứa các phân tử nước với lượng hữu hiệu để giữ chúng ở trạng thái lỏng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “sự phân giải” được dùng để chỉ sự phá vỡ màng tế bào hoặc vách tế bào (ví dụ, bằng cách xử lý bằng cách sử dụng các enzym hoặc vật liệu thích hợp khác) và giải phóng chất tế bào ra khỏi tế bào. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “sản phẩm phân giải” được dùng để chỉ vật liệu được tạo bởi quy trình phá vỡ để phân giải, cụ thể là pha lỏng chứa mảnh vụn tế bào đã được phân giải (ví dụ, vách tế bào và/hoặc màng tế bào đã bị phá vỡ) và ADN.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “sản phẩm phân giải” được dùng để chỉ các sản phẩm chứa vật liệu sinh học đã được làm phân giải, ví dụ, các phân tử sinh học được giải phóng như đã mô tả trên đây. Mặc dù hầu hết các sản phẩm phân giải là dễ tan trong dịch mẫu sinh học, nhưng có một số phần nhất định của sản phẩm phân giải, như các thành phần kỵ nước, có thể cần đến các bước xử lý bổ sung để đảm bảo hoà tan ít nhất một phần của sản phẩm phân giải. Ví dụ về các bước xử lý bổ sung để đảm bảo hoà tan sản phẩm phân giải bao gồm chất hoạt động bề mặt (hoặc chất loại nước) thích hợp, như natri dodecyl sulfat (SDS), chất này thường được thêm vào dung dịch đệm, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Ngoài ra, cũng có thể hỗ trợ việc hoà tan sản phẩm phân giải bằng cách khuấy trộn mạnh, trộn cắt, đun nóng trong chất hoạt động bề mặt, sử dụng khí xâm thực, sử dụng máy nghiền bi, đun sôi, loại khí, hoặc sử dụng tổ hợp bất kỳ của các kỹ thuật này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tế bào” bao hàm tế bào không nhân điển hình, tế bào có nhân điển hình, hạt thể thực khuẩn, và nội bào quan.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất hoá trị liệu” nghĩa là hợp chất gây độc tế bào có khả năng ức chế quá trình tăng sinh của tế bào khối u hoặc ung thư ở đối tượng. Trong một số trường hợp, chất hoá trị liệu có thể có tác dụng gây độc tế bào đối với các tế bào bình thường (không phải là tế bào ung thư và khối u) ở bệnh nhân.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều hoà giảm” được dùng để chỉ quá trình mà nhờ đó tế bào làm giảm lượng của một thành phần tế bào, như ARN hoặc protein, để đáp ứng với yếu tố biến đổi bên ngoài, như chất điều trị chẳng hạn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều hoà tăng” được dùng để chỉ quá trình mà nhờ đó tế bào làm tăng lượng của một thành phần tế bào, như ARN hoặc protein, để đáp ứng với yếu tố biến đổi bên ngoài, như chất điều trị chẳng hạn.

Các hình vẽ được mô tả trên đây và phần mô tả các cấu trúc và chức năng cụ thể dưới đây không được đưa ra nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế hoặc phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Thay vào đó, các hình vẽ và phần mô tả này được đưa ra nhằm mục đích giúp người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thực hiện và sử dụng sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng không phải tất cả các dấu hiệu của một phương án cụ thể theo sáng chế đều được mô tả hoặc thể hiện một cách rõ ràng và có thể hiểu được. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng hiểu rằng việc phát triển một phương án cụ thể trên thực tế bằng cách kết hợp các khía cạnh của sáng chế sẽ cần đến nhiều quyết định đặc thù theo thực nghiệm nhằm đạt được mục đích cuối cùng của người phát triển phương án cụ thể này. Các quyết định đặc thù theo thực nghiệm như vậy có thể bao gồm, và có thể không chỉ giới hạn ở, việc tuân thủ các quy định về hệ thống, quy định về kinh doanh, quy định của chính phủ và các quy định khác, các quy định này có thể thay đổi theo thực nghiệm cụ thể, địa điểm diễn ra thực nghiệm và thời gian thực nghiệm. Theo nghĩa tuyệt đối, mặc dù các nỗ lực của người phát triển có thể rất phức tạp và tiêu tốn nhiều thời gian, nhưng tuy nhiên, các nỗ lực như vậy có thể trở thành các kiến thức thông thường của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sau khi xem xét bản mô tả sáng chế. Cần hiểu rằng sáng chế được mô tả và đề cập đến ở đây có thể được cải biến theo nhiều cách khác nhau và ở nhiều dạng khác nhau. Cuối cùng, việc sử dụng các thuật ngữ ở số ít, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, “một”, không nhằm làm giới hạn số lượng của đối tượng liên quan. Ngoài ra, việc sử dụng các thuật ngữ mang tính tương đối, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, “đỉnh”, “đáy”, “trái”, “phải”, “trên”, “dưới”, “xuống dưới”, “lên trên”, “sang bên”, và các thuật ngữ tương tự, được sử dụng trong phần mô tả sáng chế để giúp mô tả sáng chế một cách rõ ràng khi viện dẫn chi tiết đến các hình vẽ kèm theo và các thuật ngữ như vậy không nhằm

làm giới hạn phạm vi của sáng chế hoặc phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các tác giả sáng chế đã tạo ra chế phẩm và phương pháp để điều trị các rối loạn ở gan, kể cả bệnh viêm gan C và viêm gan B, trong đó chế phẩm này có thể được phân phối qua đường miệng cho đối tượng và ít có hoặc không có tác dụng phụ có hại.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng đã tạo ra phương pháp điều biến (như kiểm soát bằng cách điều hoà tăng hoặc điều hoà giảm chẳng hạn) con đường hoạt hoá hệ thống bỏ thể không cổ điển (alternative pathway – AP) bằng cách sử dụng chế phẩm có hoạt tính điều trị theo sáng chế.

A. Chế phẩm

Chế phẩm có hoạt tính điều trị theo sáng chế chứa chất có hoạt tính sinh học tự nhiên, không tổng hợp, tốt hơn là một hoặc nhiều phân đoạn vách tế bào của một hoặc nhiều vi khuẩn gram dương, như phân đoạn dưới dạng sản phẩm phân giải; chất tăng cường tác dụng; và chứa tùy ý một hoặc nhiều chất phụ gia khác, trong đó bao gồm các thành phần giải phóng có kiểm soát, để cho phép chế phẩm này được hấp thu vào, hoặc tương tác với, vách niêm mạc của đối tượng cần điều trị.

Theo sáng chế, chất có hoạt tính điều trị là hỗn hợp gồm một hoặc nhiều sản phẩm phân giải hoặc phân đoạn vách tế bào của vi khuẩn gram dương, với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg/kg đến 100 mg/kg, nếu cần, tùy thuộc vào ứng dụng điều trị cụ thể. Theo sáng chế, thu được sản phẩm phân giải hoặc phân đoạn vách tế bào của vi khuẩn gram dương từ nhóm vi khuẩn gram dương được chọn từ nhóm bao gồm *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus buchneri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus cateniforme*, *Lactobacillus cellobiosus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus leichmannii*, *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus rogosae*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus sporogenes* (còn được gọi là *Bacillus coagulans*), *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium animalis* (đặc biệt là *B. animalis*, loài phụ *animalis*), *Bifidobacterium angulatum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium*

breve, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium eriksonii*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis* (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*), *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium plantarum*, *Bifidobacterium pseudo-catenulatum*, *Bifidobacterium pseudo-longum*, *Leptococcus lactis*, *Streptococcus lactis* (còn được gọi là *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*), *Streptococcus raffinolactis*, *Acidaminococcus fermenta*, *Cytophaga fermentans*, *Rhodoferrax fermentans*, *Cellulomonas fermentans*, *Zymomonas mobilis*, và *Streptococcus thermophilus*, cũng như các biến thể tương đương về chức năng của chúng, tất cả các vi khuẩn này đều là thích hợp để thực hiện sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể điều chế hỗn hợp gồm các loài đã biết này có thể được điều chế một cách dễ dàng.

Các loài có thể được sử dụng, chẳng hạn các loài đã được mô tả trong lĩnh vực này và nói chung có thể thu được từ các cơ quan lưu giữ như ECACC (European Collection of Cell Cultures – Cơ quan lưu giữ mẫu nuôi cấy tế bào châu Âu), ASTM và DSM.

Các chất có hoạt tính điều trị được ưu tiên theo sáng chế là sản phẩm phân giải hoặc phân chiết vách tế bào của vi khuẩn gram dương được chọn từ nhóm bao gồm các vi khuẩn sau: *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium animalis* (đặc biệt là *B. animalis*, loài phụ *animalis*), *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactococcus lactis*, *Bacillus coagulans* (*Lactobacillus sporogenes*), *Bifidobacterium lactis* (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*), *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, và *Lactobacillus helveticus*, cũng như các biến thể tương đương về chức năng của chúng. Có thể mua được một số hỗn hợp vi khuẩn trong số các hỗn hợp này dưới dạng đông khô.

Chế phẩm điều trị theo sáng chế có thể chứa thêm và tùy ý chứa một hoặc nhiều chất tăng cường tác dụng để hỗ trợ quá trình phân phối chất có hoạt tính điều trị qua màng sinh học. Tốt hơn, nếu chất tăng cường tác dụng được sử dụng theo sáng chế là axit amin, peptit được alkyl hoá ở vị trí N, đường, đường amino hoặc chelat đường amino. Chelat đường amino chứa một hoặc nhiều phối tử đường amino, một hoặc

nhiều phối tử axit carboxylic hydroxyl hoá bão hoà, và kim loại chấp nhận được về mặt dinh dưỡng, trong đó ít nhất một trong số một hoặc nhiều phối tử đường amino là glucosamin, và trong đó kim loại được chọn từ nhóm bao gồm mangan, magie, natri, kali, và kẽm, và trong đó một hoặc nhiều phối tử axit carboxylic hydroxyl hoá bão hoà là axit gluconic, và trong đó tỷ lệ phối tử glucosamin với kim loại chấp nhận được về mặt dinh dưỡng là 2:1, trong đó kim loại chấp nhận được về mặt dinh dưỡng là kim loại không chứa sắt.

Theo một khía cạnh của sáng chế, chế phẩm điều trị có thể chứa một hoặc nhiều đường amino được axetyl hoá hoặc khử nhóm axetyl, trong đó đường amino được chọn từ nhóm bao gồm NAG, galactosamin, N-axetylglactosamin, mannosamin, và N-axetylmannosamin dưới dạng monome, oligome, và/hoặc polyme của chúng, kể cả chitin, và các glucosaminoglycan của người, cũng như dẫn xuất của chúng. Thuật ngữ “dẫn xuất của chúng” được sử dụng ở đây cho đường amino nghĩa là dẫn xuất của đường amino có cùng khả năng hoặc hầu như có cùng khả năng tạo ra sản phẩm thoái biến gây độc tế bào khi khử trùng. Theo các khía cạnh chọn lọc khác của sáng chế, chất tăng cường tác dụng là chất được chọn từ nhóm bao gồm poly-L-lysin, glucosamin, poly-L-arginin, galactosamin, N-axetylmannosamin (NAM; N-Ac-Man), N-axetylglucosamin (NAG; N-Ac-Glc), N,N'-di-axetylglucosamin (NAG-NAG; N,N'-di-axetylchitobioza), N,N', N'', N'''-tetraaxetylglucosamin (NAG-NAG-NAG-NAG; N,N',N'',N'''-tetraaxetyl-chitotetraza), và hỗn hợp của chúng.

Một cách tùy ý và được chấp nhận ở mức độ tương đương, chất tăng cường tác dụng có thể là gốc đường glycosyloxy được axyl hoá hoặc gốc đường oligoglycosyloxy tùy ý được axyl hoá có từ 2 đến 12 đường được liên kết α -1,2 và/hoặc α -1,6, trong đó (các) đường này được chọn từ nhóm bao gồm D-mannoza, D-galactoza, D-glucoza, D-glucosamin, N-axetylglucosamin, và 6-deoxy-L-mannoza, trong đó gốc đường oligoglycosyloxy có thể chứa các đường giống hoặc khác nhau.

Theo các phương án khác nữa của sáng chế, chế phẩm điều trị theo sáng chế có thể chứa thêm một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, như các chất điều trị thứ hai được mô tả dưới đây. Chế phẩm này thường được phân phối dưới dạng một phần của dược phẩm vô trùng, dược phẩm này thường chứa chất mang dược dụng. Chế phẩm chứa

chất điều trị bổ sung có thể ở dạng thích hợp bất kỳ (tùy thuộc vào phương pháp dùng thuốc mong muốn cho bệnh nhân).

Theo một số khía cạnh nhất định, chất điều trị thứ hai là thuốc chống thấp khớp, chất chống viêm, chất hoá trị liệu, chất xạ trị liệu, chất ức chế miễn dịch, interferon, hoá trị liệu trên cơ sở interferon, sản phẩm phân giải vách tế bào vi khuẩn khác, hoặc thuốc gây độc tế bào.

Thuốc chống thấp khớp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, auranofin, azathioprin, cloquin, D-penixilamin, vàng- natri thiomalat hydroxycloquin, Myocrisin và sulfasalazin metotrexat.

Chất chống viêm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dexamethason, pentasa, mesalazin, asacol, codein phosphat, benorylat, fenbufen, naprosyn, diclofenac, etodolac và indomethaxin, aspirin và ibuprofen, cũng như các thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug – NSAID).

Chất hoá trị liệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phân tử phóng xạ, độc tố, còn được gọi là độc tố tế bào hoặc chất gây độc tế bào, trong đó bao gồm chất bất kỳ có hại cho khả năng sống của tế bào, tác nhân, và liposom hoặc chế phẩm dạng nang khác chứa hợp chất hoá trị liệu. Các ví dụ về chất hoá trị liệu thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1-dehydrotestosteron, 5-flouraxil decarbazin, 6-mercaptapurin, 6-thioguanin, actinomycin D, adriamycin, aldesleukin, chất alkyl hoá, allopurinol natri, altretamin, amifostin, anastrozol, anthramycin (AMC)), chất chống phân bào, cis-diclodiamin platin (II) (DDP) cisplatin, diamino diclo platin, anthracyclin, chất kháng sinh, chất chống chuyển hoá, asparaginaza, BCG sống (sử dụng trong bàng quang), betamethason natri phosphat và betamethason axetat, bicalutamit, bleomycin sulfat, busulfan, canxi leucovorin, calicheamixin, capexitabin, carboplatin, lomustin (CCNU), carmustin (BSNU), Clorambuxil, Cisplatin, Cladribin, Colchixin, estrogen liên hợp, Xyclophosphamit, Xyclothosphamit, Xytarabin, Xytarabin, xytochalsin B, Xytosan, Dacarbazin, Dactinomycin, dactinomycin (trước đây được gọi là actinomycin), daunirubixin HCl, daunorubicin xitrat, denileukin diftitox, Dexrazoxan, Dibromomanitol, dihydroxy anthraxin dion, Doxetaxel, dolasetron mesylat, doxorubicin HCl, dronabinol, E. coli L-asparaginaza, emetin, epoetin-alpha, Erwinia L-asparaginaza, estrogen được este hoá, estradiol, estramustin

phosphat natri, ethidi bromua, ethinyl estradiol, etidronat, yếu tố etoposit citrovorum, etoposit phosphat, filgrastim, floxuridin, fluconazol, fludarabin phosphat, flouraxil, flutamit, axit folinic, gemxitabin HCl, glucocorticoit, gozarelin axetat, gramixidin D, granisetron HCl, hydroxyure, idarubixin HCl, ifosfamid, interferon alpha-2b, irinotecan HCl, letrozol, leucovorin canxi, leuprolit axetat, levamisol HCl, lidocain, lomustin, maytansinoit, mecloetamin HCl, medroxyprogesteron axetat, megestrol axetat, melphalan HCl, mercaptopurin, mesna, metotrexat, metyltestosteron, mithramyxin, mitomycin C, mitotane, mitoxantrone, nilutamide, octreotide axetat, ondansetron HCl, paclitaxel, pamidronat dinatri, pentostatin, pilocarpin HCl, plimyxin, que cấy polifeprosan 20 với carmustin, porfime natri, procain, procarbazin HCl, propranolol, rituximab, sargramostim, streptozotocin, tamoxifen, taxol, teniposit, tenoposit, testolacton, tetracain, thioepa Clorambuxil, thioguanin, thiotepa, topotecan HCl, toremifen xitrat, trastuzumab, tretinoin, valrubixin, vinblastin sulfat, vincristin sulfat, và vinorelbin tartrat.

Theo khía cạnh khác nữa của sáng chế, chất điều trị thứ hai là chất đối kháng TNF- α hoặc kháng thể kháng TNF- α . Các ví dụ về chất đối kháng TNF- α bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thụ thể TNF- α hoà tan; etanercept (ENBREL®; Immunex) hoặc phân đoạn, dẫn xuất hoặc chất tương tự nó; infliximab (REMICADE®; Centacor) hoặc dẫn xuất, chất tương tự hoặc phân đoạn gắn kết với kháng nguyên của nó; IL-10, đây là chất đã biết là có tác dụng phong bế quá trình tạo TNF- α thông qua các đại thực bào được hoạt hoá bởi interferon- γ , TNFR-IgG; sản phẩm TBP-1 của chuột; vaccin CytoTAb (Protherics); phân tử đối mã 104838 (ISIS); peptit RDP-58 (SangStat); thalidomit (Celgene); CDC-801 (Celgene); DPC-333 (Dupont); VX-745 (Vertex); AGIX-4207 (AtheroGenics); ITF-2357 (Italfarmaco); NPI-13021-31 (Nereus); SCIO-469 (Scios); chất hướng đích TACE (Immunix/AHP); CLX-120500 (Calyx); Thiazolopyrim (Dynavax); auranofin (Ridaura) (SmithKline Beecham Pharmaceuticals); quinacrin (mepacrin diclohydrat); tenidap (Enablex); Melanin (Large Scale Biological); và các chất kháng p38 MAPK của Uriach.

Ngoài ra, chất điều trị thứ hai được điều chế từ các phân đoạn vách tế bào ở dạng hạt chứa các vi khuẩn sinh axit lactic đặc biệt (ví dụ, Del-Immune V®, Pure Research Products, LLC, Colorado, Hoa Kỳ), được sử dụng để kích thích hệ miễn dịch.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, chất điều trị thứ hai là rapamycin, hoặc các chất kháng sinh dạng vòng lớn tương tự. Như được sử dụng ở đây, rapamycin bao gồm rapamycin và tất cả các chất tương tự, dẫn xuất và chất cùng loại của nó, và các immunophilin có đặc tính được lý giống như rapamycin, kể cả đặc tính ức chế TOR hoặc mTOR (đích của rapamycin động vật có vú) (ví dụ, có tác dụng làm chất ức chế TOR kinaza). Các chất ức chế miễn dịch khác có thể được sử dụng làm chất điều trị thứ hai bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cyclosporin, tacrolimus (FK-506), azathioprin, và mycophenolate mofetil)

Ngoài ra, các chất điều trị bổ sung có thể được phối hợp với chất điều trị thứ nhất riêng rẽ hoặc phối hợp với chất điều trị thứ nhất và thứ hai còn bao gồm chất gây tạo mạch như yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (vascular endothelial growth factor – VEGF) và yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor – FGF); chất phong bế thụ thể angiotensin; chất cho nitơ oxit; oligionucleotit đối mã và tổ hợp của chúng; chất ức chế chu trình tế bào, chất ức chế mTOR, và chất ức chế kinaza tải nạp tín hiệu thụ thể yếu tố tăng trưởng; retenoit; chất ức chế cyclin/CDK; chất ức chế HMG co-enzym reductaza (các statin); và chất ức chế proteaza.

Ví dụ về chất ức chế miễn dịch được ưu tiên là rapamycin. Rapamycin là chất kháng sinh trien dạng vòng lớn do *Streptomyces hygroscopicus* tạo ra như được mô tả trong patent Mỹ số 3929992. Đã phát hiện ra rằng ngoài các tác dụng khác, rapamycin có tác dụng ức chế quá trình tăng sinh của tế bào cơ trơn mạch *in vivo*. Do đó, rapamycin có thể được sử dụng để điều trị chứng tăng sản tế bào cơ trơn màng trong mạch, tái phát hẹp và tắc mạch ở động vật có vú, đặc biệt là sau tổn thương mạch do nguyên nhân sinh học hoặc cơ học, hoặc trong các điều kiện khiến động vật có vú bị tổn thương mạch như vậy. Rapamycin có tác dụng ức chế quá trình tăng sinh tế bào cơ trơn và không cản trở quá trình tái nội mô hoá thành mạch. Rapamycin làm giảm mức độ tăng sản mạch nhờ tác dụng đối kháng quá trình tăng sinh cơ trơn để đáp ứng với các tín hiệu gây phân bào được giải phóng trong tổn thương do quá trình tạo hình mạch gây ra. Việc ức chế yếu tố tăng trưởng và quá trình tăng sinh cơ trơn qua trung gian xytokin tại pha G1 muộn trong chu trình tế bào được thấy là cơ chế tác dụng chiếm ưu thế của rapamycin. Tuy nhiên, rapamycin còn được biết là có tác dụng ngăn cản quá trình tăng sinh và biệt hoá tế bào T khi được sử dụng qua đường toàn thân. Đây là cơ sở cho hoạt tính ức chế miễn dịch của nó.

Ngoài ra, vào năm 1977, rapamycin còn được chứng minh là có tác dụng làm chất ức chế miễn dịch trong mô hình thử nghiệm đối với bệnh viêm não-tủy dị ứng, mô hình thử nghiệm đối với bệnh xơ cứng rải rác; trong mô hình thử nghiệm đối với bệnh viêm khớp bổ trợ, mô hình thử nghiệm đối với bệnh viêm đa khớp dạng thấp; và đã được chứng minh là có tác dụng ức chế quá trình tạo ra các kháng thể tương tự IgE một cách hữu hiệu [Martel, R., et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, Vol. 55, 48 (1977)]. Ngoài ra, tác dụng ức chế miễn dịch của rapamycin cũng đã được mô tả trong tài liệu: *FASEB*, 1989, 3, 3411, trong đó mô tả hoạt chất này có khả năng kéo dài thời gian sống của mảnh ghép cơ quan ở động vật gặm nhấm không tương hợp mô [Morris, R., *Med. Sci. Res.*, Vol. 17, 877 (1989)]. Khả năng ức chế quá trình hoạt hoá tế bào T của rapamycin cũng đã được M. Strauch mô tả [*FASEB*, 1989, 3, 3411]. Các tác dụng sinh học này và tác dụng sinh học khác của rapamycin được tổng kết trong tài liệu: *Transplantation Reviews*, Vol. 6, 39-87 (1992).

Theo một phương án khác, chế phẩm theo sáng chế ở dạng dược phẩm dạng liều được chọn từ nhóm bao gồm viên ngậm, kẹo cao su, viên nén dùng để nhai, và viên nén hoà tan như viên nén hoà tan chậm, viên nén hoà tan nhanh, hoặc viên nén giải phóng có kiểm soát hoặc dược phẩm giải phóng có kiểm soát thích hợp khác. Tốt hơn, nếu được phẩm này ở dạng viên ngậm hoặc viên nén hoà tan.

Theo phương án được ưu tiên, hoạt chất theo sáng chế được phân phối qua niêm mạc miệng của đối tượng, trong đó niêm mạc miệng được chọn từ nhóm bao gồm niêm mạc dưới lưỡi, niêm mạc má, và tổ hợp của chúng. Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế được sử dụng qua đường dưới lưỡi sao cho hoạt chất được phân phối qua niêm mạc dưới lưỡi.

Theo phương án khác, chất mang thường là chất rắn, chất bán rắn, hoặc chất lỏng như chất kết dính, chất nền dạng gôm, hoặc tổ hợp của chúng. Các chất kết dính thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu đường như manitol, sorbitol, và xylitol; đường như lactoza, dextroza, sucroza, glucoza, và đường bột; các chất khác như inositol, mật đường, maltodextrin, tinh bột, xenluloza, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, gôm acaxia, gôm guar, gôm tragacan, alginat, phân chiết rong biển Carragen, gôm panwar, gôm ghatti, chất nhầy từ vỏ hạt mã đề, VEEGUM[®], arabogalactan từ cây thông rụng lá, gelatin, metylxenluloza, etylxenluloza, carboxymetylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza,

axit polyacrylic (ví dụ, Carbopol), canxi silicat, canxi phosphat, dicanxi phosphat, canxi sulfat, kaolin, natri clorua, polyetylen glycol; và tổ hợp của chúng. Các chất nền thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm các chất được chọn trong số nhiều vật liệu được dùng làm chất nền gồm không tan trong nước và không tan trong nước bột đã biết trong lĩnh vực này, chẳng hạn. Trong một số trường hợp nhất định, chất nền gồm chứa ít nhất một polyme kỵ nước và ít nhất một polyme ưa nước. Các ví dụ không mang tính giới hạn về polyme kỵ nước và polyme ưa nước thích hợp để dùng cho chất nền gồm bao gồm cả polyme tự nhiên và tổng hợp như chất đàn hồi (elastome), cao su, và tổ hợp của chúng. Các ví dụ về polyme tự nhiên thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất có nguồn gốc thực vật như chicle, jeluton, gutapercha, gôm crown, và tổ hợp của chúng. Các ví dụ về polyme tổng hợp thích hợp bao gồm các chất đàn hồi như copolyme butadien-styren, copolyme isobutylen và isopren (ví dụ, “cao su butyl”), polyetylen, polyisobutylen, polyvinyleste (ví dụ, polyvinyl axetat và polyvinyl axetat phtalat), và tổ hợp của chúng. Trong các trường hợp khác, chất nền gồm chứa hỗn hợp gồm cao su butyl (tức là copolyme isobutylen và isopren), polyisobutylen, và tùy ý chứa polyvinylaxetat (ví dụ, polyvinylaxetat có trọng lượng phân tử khoảng 12.000).

Theo phương án khác nữa, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất bảo vệ, chất hoá dẻo, sáp, dung môi là chất đàn hồi, chất độn, chất bảo quản, hoặc tổ hợp của chúng. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm chất làm trơn, chất thấm ướt, chất nhũ hoá, chất hoà tan, chất tạo hỗn dịch, chất tạo màu, chất gây ră, hoặc tổ hợp của chúng. Theo phương án được ưu tiên, cỡ hạt trung bình của dược chất trong chế phẩm được mô tả ở đây là khoảng 20 micron, so với cỡ hạt trung bình thông thường của dược chất nằm trong khoảng từ 75 đến 100 micron. Theo một phương án được ưu tiên khác, cỡ hạt trung bình của dược chất trong chế phẩm được mô tả ở đây là nhỏ hơn hoặc bằng cỡ hạt trung bình của các thành phần trong chất mang (ví dụ, chất nền gôm, chất kết dính, v.v.).

Theo một khía cạnh của sáng chế, chế phẩm điều trị có thể tùy ý chứa hệ đệm để làm tăng độ pH của nước bột đến độ pH nằm trong khoảng từ 8,0 đến 11, bất kể độ pH ban đầu của nước bột trong khoang miệng của đối tượng cần điều trị. Các chất điều trị thích hợp để sử dụng trong sáng chế là như dược mô tả trên đây. Các muối cacbonat

và bicarbonat thích hợp để sử dụng trong hệ đệm theo sáng chế cũng đã được mô tả trên đây. Trong một số trường hợp nhất định, chế phẩm này còn chứa thêm chất điều trị phi sinh học như NSAID chẳng hạn.

Các muối xitrat, phosphat và borat thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối bất kỳ của axit xitric, axit phosphoric, hoặc axit boric đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, theo một số phương án, muối xitrat được chọn từ nhóm bao gồm natri xitrat, kali xitrat, canxi xitrat, magie xitrat, và amoni xitrat. Theo các phương án khác, muối phosphat được chọn từ nhóm bao gồm mononatri phosphat, dinatri phosphat, monokali phosphat, dikali phosphat, monocanxi phosphat, dicanxi phosphat, monomagie phosphat, dimagie phosphat, monoamoni phosphat, và diamoni phosphat. Theo các phương án khác nữa, muối borat được chọn từ nhóm bao gồm natri borat, kali borat, canxi borat, magie borat, và amoni borat. Trong một số trường hợp nhất định, hệ đệm này chứa muối cacbonat, muối bicarbonat, và/hoặc muối xitrat. Trong một số trường hợp nhất định khác, hệ đệm này chứa muối cacbonat, muối bicarbonat, và/hoặc muối phosphat. Trong các trường hợp khác, hệ đệm này chứa muối cacbonat, muối bicarbonat, và/hoặc muối borat.

Ngoài hệ đệm chứa muối cacbonat, muối bicarbonat, và/hoặc oxit kim loại, các hệ đệm khác cũng là thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế. Ví dụ, theo một phương án khác, hệ đệm ba thành phần chứa muối cacbonat, muối bicarbonat, và muối xitrat, phosphat, hoặc borat. Theo phương án khác nữa, hệ đệm chứa muối cacbonat hoặc muối bicarbonat và hai hoặc nhiều chất đệm được chọn từ nhóm bao gồm oxit kim loại, muối xitrat, muối phosphat, và muối borat. Theo phương án khác nữa, hệ đệm này là hệ đệm hai thành phần chứa muối cacbonat hoặc muối bicarbonat và oxit kim loại. Theo phương án khác nữa, hệ đệm này là hệ đệm hai thành phần chứa muối cacbonat hoặc muối bicarbonat, và muối xitrat, phosphat, hoặc borat. Theo phương án khác nữa, hệ đệm này là hệ đệm hai thành phần chứa oxit kim loại và muối xitrat, phosphat, hoặc borat. Theo phương án khác nữa, hệ đệm này là hệ đệm hai thành phần chứa muối cacbonat và muối bicarbonat, tốt hơn là natri cacbonat và natri bicarbonat.

Theo các phương án khác của sáng chế, chế phẩm chứa sản phẩm phân giải của vi khuẩn gram dương được mô tả ở đây có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất tăng cường nitơ oxit hữu cơ, hoặc chất cho nitơ oxit hữu cơ. Tốt hơn, nhưng không nhất

thiết, nếu hợp chất tăng cường nitơ oxit hữu cơ là hợp chất hữu cơ có khả năng tạo muối, tốt hơn là nitrat hữu cơ, nitrit hữu cơ, nitrosothiol, thionitrit và chất cho nitơ oxit dị vòng.

Cũng theo phương án này, chất cho nitơ oxit hữu cơ là muối của hợp chất kháng vi sinh vật. Theo các khía cạnh của phương án này, hợp chất kháng vi sinh vật có thể được sử dụng để tạo ra muối và do đó trở thành chất cho nitơ oxit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axediasulfon, axeturat, axetyl sulfametossipirazin, axetyl sulfametoxypyrazin, acranil, albendazol, alexidin, amatadin, ambazon, amdinoxilin, axit p-aminosalixylic, hydrazin của axit p-aminosalixylic, amoxixilin, ampixilin, anisomyxin, apalxilin, apixyclin, apramycin, argininsa, aspoxixilin, azidamfenicol, azidoxilin, azithromyxin, azloxilin, bacampixilin, benzoylpas, axit benzyl penixilin, benzyl sulfamit, bicozamyxin, bipenam, brodimoprim, capreomyxin, carbenixilin, carbomyxin, cafazedon, carindaxilin, xefcapen pivoxil, xefaclor, xefadroxil, xefafroxil, xefamandol, xefatamet, xefatrizin, xefazedon, xefazolin, xefbuperazon, xefclidin, xefdinir, xefditoren, xefixim, xefmenoxim, xefmetazol, xefminox, xefodizim, xefonixit, xefoperazon, xeforanit, xefotaxim, xefotetan, xefotiam, xefoxitin, xefozopran, xefpimizol, xefpiramit, xefpirom, xefpodoxim proxetil, xefprozil, xefroxadin, xefsulodin, xeftazidim, xefteram, xeftezol, xeftibuten, xeftiofur, xeftizoxim, xeftriaxon, xefuroxim, xefuzonam, xephaxetrit natri, xephadrin, xephalexin, xephaloglyxin, xephalaridin, xephalosporin C, xephalthin, xephapirin natri, xephradin, cloramphenicol, clotetraxyclin, xinnoxacin, xiprofloxacin, claritromyxin, axit clavulanic, clinafloxacin, clindamycin, clofazimin, clofoctal, clometoxilin, clomoxyclin, cloxaxilin, cloxyquin, xyclaxilin, xyclozarin, danoflaxcin, dapson, deoxyxycilin, deoxydihydrostreptomycin, dicloxaxilin, difloxacin, dihydrostreptomycin, dimetridazol, diminazen, dirirtomycin, doripenam, duramycin, eflornithin, enoxacin, enrofloxacin, enviomycin, epixilin, erytromycin, etaxilin, ethambutol, ethionamit, famxyclovir, fenbexilin, fleroxacin, flomoxef, floxaxilin, flumequin, furonazit, fortimycin, furazoli clorua, gentamycin, glyconiazit, grepafloxacin, guamexyclin, halofuginon, hetaxilin, homidi, hydroxyl-stilbamidin, ibostamycin, imidocarb, imipenam, ipronidazol, isoniazit, iseganan, iosamycin, inosin, lauroguadin, lenampixilin, levofloxacin, lincomycin, lomefloxacin, loracarbef, lymexyxlin, mafenit, mebendazol, mecloxycilin, meropenem, metampixilin,

metaxiclin, metaxyclin, methixilin natri, metronidazol, 4'- (metylsulfamoyl) sulfanilanilit, mezloxilin, mezioxin, micronomyxin, midecamyxin A₁, minoxyclin, miocamycin, miokamycin, morfazinamit, moxalactam, mupirocin, myxin, nadifloxacin, axit nalidixic, negamycin, neomyxin, netlimyxin, nifurfolin, nifurpirinol, nifurprazin, nimorazol, nitroxolin, norfloxacin, novobioxin, ofloxacin, oleandomyxin, opiniazit, oxaxilin, oxophenarsin, axit oxolinic, oxytetraxyclin, panipenam, paromyxin, pazufloxacin, pefloxacin, muối kali của penixilin G, penixilin N, penixilin O, penixilin V, penetamat hydroiodua, pentamidin, phenamidin, muối kali của phenethixilin, phenyl aminosaliyclat, pipaxyclin, axit pipemidic, piperaxilin, pirlimyxin, axit piromidic, pivampixilin, pivxefalexin, profiromyxin, propamidin, propixilin, protionamit, puraltadon, puromyxin, pyrazinamit, pyrimetamin, quinacillin, quinacrine, quinapyramine, quintine, ribostamycin, rifabutine, rifamide, rifampin, rifamycin, rifanpin, rifapentin, rifaxymine, ritipenem, rokitamycin, rolitetraxyclin, rosamycin, rifloxacin, salazosulfadimidin, salinazid, sanxyclin, sarafloxacin, sedacamycin, secnidazol, sisomyxin, sparfloxacin, spectinomycin, spiramycin, spiramycin I, spiramycin II, spiramycin EH, stilbamidin, streptomycin, streptonicid, sulbactam, sulbenixilin, sucxisulfon, sulfanilamit, sulfabenzamit, sulfaxetamit, sulfaclopyridazin, sulfacrysoidin, sulfaxytin, sulfadiazin, sulfadicramit, sulfadimetoxin, sulfadoxin, sulfadrazin, sulfaetidol, sulfafenazol, sulfaguanidin, sulfaguanol, sulfalen, sulfamerazin, sulfameter, sulfametazin, sulfamethizol, sulfametomidin, sulfametoxazol, sulfametoxy pyridazin, sulfametylthiazol, sulfametylthiazol, sulfametrol, sulfamidocrysoidin, sulfamoxol, sulfanilamit, axit 4-sulfanilamido salixylic, 4-4'-sulfanilylbenzylamin, p-sulfanilylbenzylamin, 2-p-sulfinylanilinoetanol, sulfanilylure, sulfoniazit, sulfaperin, sulfaphenazol, sulfaproxylin, sulfapyrazin, sulfapyridin, sulfathiazol, sulfaethidol, sulfathioure, sulfisomidin, sulfasomizol, sulfasymazin, sulfisoxazol, 4,4'-sulfinyldianilin, N⁴-sulfanilylsulfanilamit, N-sulfanilyl-3,4-xylamit, sultamixilin, talampixilin, tambutol, taurolidin, teicoplanin, temoxilin, tetraxyclin, tetroxoprim, thiabendazol, thiazolsulfon, tibezone iodua, ticarxilin, tigemonam, tinidazol, tosufloxacin, trimethoprim, troleandomycin, trospectomycin, trovafloxacin, tuberxidin, miokamycin, oleandomycin, troleandomycin, vancomycin, verazit, viomycin, virginiamycin, zalxibatin, axyclovir, amatadin, xidofovir, xytarabin, didanosin, dideoxyadenosin,

edoxudin, famxiclovir, floxuridin, ganxyclovir, idoxuridin, indanavir, kethoxal, lamivudin, MADU, penxiclovir, podophyllotoxin, ribavirin, rimantadin, saquinavir, sorivudin, stavudin, trifluridin, valaxyclovir, vidarabin, axit xenazoic, zalxitamin, zidovudin, daptomyxin, duramycin, nafxilin, và tigexyclin.

Hợp chất theo sáng chế có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh, raxemat của các chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp của các raxemat của các chất đồng phân không đối quang. Cần hiểu rằng sáng chế tiên liệu và bao hàm trong phạm vi của nó tất cả chất đồng phân như vậy và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế bao hàm việc bổ sung muối với chất cho nito oxit hữu cơ của sản phẩm chuyển hoá của chất kháng vi sinh vật vào chế phẩm điều trị. Các sản phẩm chuyển hoá như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sản phẩm thoái biến, sản phẩm thủy phân, và các sản phẩm chuyển hoá tương tự của hợp chất kháng vi sinh vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm điều trị chứa thêm một hoặc nhiều hợp chất tăng cường nito oxit có khả năng làm tăng mức nito oxit nội sinh. Các hợp chất như vậy bao gồm các hợp chất chứa nito oxit, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy được thế, hợp chất 2,2,5,5-tetrametyl-3-pyrolin-1-oxyl được thế, hợp chất 2,2,5,5-tetrametyl-1-pyrrolidinyloxy được thế, hợp chất 1,1,3,3-tetrametylisoindolin- 2-yloxy được thế, hợp chất 2,2,4,4-tetrametyl-1-oxazolidinyl-3-oxyl được thế, hợp chất 3-imidazolin-1-yloxy được thế, hợp chất 2,2,5,5-tetrametyl-3-imidazolin-1-yloxy, OT-551, hợp chất 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy (tempol), và các hợp chất tương tự.

B. Chất phụ gia giải phóng có kiểm soát

Chế phẩm điều trị theo sáng chế cũng có thể chứa chất phụ gia giải phóng có kiểm soát. Sự có mặt của chất phụ gia giải phóng có kiểm soát trong chế phẩm điều trị này giúp làm giảm đáng kể “sự xuất hiện đột ngột ban đầu” của chất có hoạt tính sinh học được giải phóng từ chế phẩm điều trị trong 1-2 phút đầu tiên sau khi được phân phối đến niêm mạc của đối tượng. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “làm giảm đáng

kể” nghĩa là làm giảm ít nhất 15% chất có hoạt tính sinh học được giải phóng từ chế phẩm điều trị so với chế phẩm không chứa chất phụ gia này. Tốt hơn, nếu chất phụ gia giải phóng có kiểm soát làm giảm sự xuất hiện đột ngột ban đầu của chất có hoạt tính sinh học được giải phóng từ chế phẩm chứa polyme ở mức nằm trong khoảng từ 15% đến 70%, tốt hơn nữa nếu ở mức nằm trong khoảng từ 30% đến 60%, so với chế phẩm điều trị không chứa chất phụ gia giải phóng có kiểm soát.

Theo sáng chế, chất phụ gia giải phóng có kiểm soát là chất phụ gia giải phóng có kiểm soát thích hợp bất kỳ, tốt hơn là polyme dẻo nhiệt có gốc poly(lactit-co-glycolit) (PLG) và gốc polyetylen glycol (PEG). Tốt hơn, nếu chất phụ gia giải phóng có kiểm soát là copolyme khối PLG/PEG chứa monome lactit với lượng nằm trong khoảng từ 50% mol đến 90% mol và monome glycolit với lượng nằm trong khoảng từ 50% mol đến 10% mol. Tốt hơn nữa nếu copolyme khối PLG/PEG chứa monome lactit với lượng nằm trong khoảng từ 50% mol đến 75% mol và monome glycolit với lượng nằm trong khoảng từ 50% mol đến 25% mol. Tốt hơn, nếu gốc PEG có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 1.000 Dalton đến 10.000 Dalton, tốt hơn nữa nếu khoảng 5000 Dalton. Phần PEG trong copolyme khối này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 20% trọng lượng tính theo tổng trọng lượng copolyme khối này. Tỷ lệ phần trăm này phụ thuộc vào trọng lượng phân tử của copolyme khối được điều chế và trọng lượng phân tử của polyetylen glycol được sử dụng. Theo đó, copolyme khối có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng là 100.000 Dalton (độ nhớt vốn có khoảng 0,8 dl/g) được điều chế với PEG có trọng lượng phân tử là 5.000 Dalton sẽ chứa PEG với lượng 5% trọng lượng. Nếu PEG có trọng lượng phân tử là 1.000 Dalton được sử dụng, thì copolyme khối sẽ chứa PEG với lượng khoảng 1% trọng lượng.

Độ nhớt vốn có ((inherent viscosity) viết tắt là “I.V.”; đơn vị là dexilit/gam) của chất phụ gia giải phóng có kiểm soát là số đo trọng lượng phân tử của nó. Tốt hơn, nếu độ nhớt vốn có của chất phụ gia giải phóng có kiểm soát thích hợp để sử dụng với chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,50 dl/g đến 1,0 dl/g (đo được trong clorofom), tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,70 dl/g đến 0,90 dl/g.

Các chất phụ gia giải phóng có kiểm soát là polyme thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, copolyme khối PLG/PEG bất kỳ có đặc tính nêu trên. Các ví dụ về chất phụ gia giải phóng có kiểm soát là polyme thích hợp bao gồm, nhưng không

chỉ giới hạn ở, PLG/PEG-5000 50/50 (0,81); PLG/PEG-5000 70/30 (0,73); và PLG/PEG-5000 70/30 (0,79).

Khi được đưa vào chế phẩm theo sáng chế, chất phụ gia giải phóng có kiểm soát có thể có mặt trong chế phẩm điều trị với lượng hữu hiệu để làm giảm sự xuất hiện đột ngột ban đầu của chất có hoạt tính sinh học được giải phóng từ chế phẩm điều trị trong 2 phút đầu tiên sau khi phân phối đến niêm mạc. Tốt hơn, nếu chế phẩm điều trị chứa chất phụ gia giải phóng có kiểm soát với lượng nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 50% trọng lượng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 2% trọng lượng đến 20% trọng lượng.

C. Dược phẩm dạng liều

Chế phẩm điều trị theo sáng chế có thể ở dạng dược phẩm dạng liều rắn, bán rắn, bột đông khô, hoặc lỏng, như viên nén (ví dụ, viên nén dùng để nhai, viên nén hoà tan chậm, viên nén hoà tan nhanh), viên tròn, viên nang, viên ngậm, kẹo, gôm, bột, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, khí dung, hoặc các dạng tương tự chẳng hạn. Tốt hơn, nếu dược phẩm dạng liều là kẹo cao su, viên nén hoà tan nhanh, kẹo, hoặc viên ngậm.

Mặc dù mỗi đối tượng hoặc bệnh nhân đều sở hữu các yếu tố riêng có thể tác động đến tốc độ và mức độ hấp thu chất điều trị được mô tả ở đây, nhưng các dược phẩm dạng liều như kẹo cao su, kẹo, viên nén hoà tan nhanh, hoặc viên ngậm tạo ra các lợi thế so với dược phẩm dạng liều dùng qua đường miệng truyền thống. Ví dụ, mỗi dược phẩm dạng liều trong số này giúp tránh được quá trình chuyển hoá sau khi vượt qua lần đầu ở gan, quá trình thoái biến bên trong đường dạ dày-ruột, và sự hao tổn thuốc trong quá trình hấp thu. Theo đó, lượng chất có hoạt tính điều trị cần thiết cho mỗi liều là nhỏ hơn lượng chất có hoạt tính điều trị cần thiết khi bào chế viên tròn hoặc viên nén để dùng qua đường miệng. Tương tự, với mỗi dược phẩm dạng liều trong số này, độ sinh khả dụng của chất điều trị sẽ được gia tăng, nhờ đó làm giảm khoảng thời gian cần thiết để khởi đầu hoạt tính điều trị.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dược phẩm dạng liều” được dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn vị cho đối tượng là người và động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa chất điều trị với lượng định trước, lượng này được tính toán để tạo ra sự khởi đầu tác dụng điều trị, khả năng dung nạp, và tác dụng điều trị mong muốn, kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng thích hợp như chất

mang chẳng hạn. Các phương pháp bào chế được phẩm dạng liều như vậy là đã biết hoặc hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Ví dụ, theo một số phương án, được phẩm dạng liều là kẹo cao su theo sáng chế có thể được bào chế theo các quy trình tiêu chuẩn trong công nghiệp dược. Theo các phương án khác, viên nén, viên ngậm, hoặc được phẩm dạng liều là kẹo (ví dụ, kẹo mút) theo sáng chế có thể được bào chế theo các quy trình được mô tả trong tài liệu: Remington's "The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed.," [Lippincott, Williams & Wilkins (2003); và "Pharmaceutical Dosage Forms, Volume 1: Tablets," 2nd Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. (1989)]. Trong trường hợp bất kỳ, được phẩm dạng liều cần sử dụng đều chứa chất có hoạt tính điều trị với lượng hữu hiệu điều trị để làm giảm tình trạng bệnh lý cần điều trị khi được sử dụng theo sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang" được dùng để chỉ chất trợ thông thường được sử dụng làm chất pha loãng hoặc chất dẫn cho thuốc như chất điều trị chẳng hạn. Thuật ngữ này cũng bao hàm chất trợ thông thường có khả năng tạo ra tính kết dính cho chế phẩm. Các chất mang thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất rắn, chất bán rắn, hoặc chất lỏng như chất kết dính hoặc chất nền gồm. Các ví dụ không mang tính giới hạn về chất kết dính bao gồm manitol, sorbitol, xylitol, maltodextrin, lactoza, dextroza, sucroza, glucoza, inositol, đường bột, mật đường, tinh bột, xenluloza, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, gồm acaxia, gồm guar, gồm tragacan, alginat, phần chiết rong biển Caragen, gồm panwar, gồm ghatti, chất nhày từ vỏ hạt mã đề, VEEGUM[®], arabogalactan từ cây thông rụng lá, gelatin, metylxenluloza, etylxenluloza, carboxymetylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, axit polyacrylic (ví dụ, Carbopol), canxi silicat, canxi phosphat, dicanxi phosphat, canxi sulfat, kaolin, natri clorua, polyetylen glycol, và tổ hợp của chúng. Các chất kết dính này có thể được xử lý trước để cải thiện độ trơn chảy và vị của chúng theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này như làm đông khô [ví dụ, xem tài liệu: "Fundamentals of Freeze-Drying," Pharm. Biotechnol., Vol. 14, trang 281-360 (2002); "Lyophilization of Unit Dose Pharmaceutical Dosage Forms", Drug. Dev. Ind. Pharm., Vol. 29, trang 595-602 (2003)]; điều chế dung dịch rắn; và rắc chất làm trơn và bào chế bằng cách tạo hạt ướt với chất làm trơn thích hợp (ví dụ, xem tài liệu: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, đã dẫn). Ví dụ, MANNOGEM[®] và SORBOGEM[®], do SPI Pharma

Group (New Castle, Delaware) bán ra thị trường, lần lượt là các dạng đã xử lý đông khô của manitol và sorbitol. Thông thường, khi chất kết dính được sử dụng để bào chế, thì chế phẩm theo sáng chế chứa chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 90% trọng lượng chất kết dính, và tốt hơn nếu chế phẩm này chứa chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 35% đến 80%. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế mà không sử dụng chất kết dính bất kỳ để tạo ra được phẩm dạng liều có độ bền cao.

Các ví dụ không mang tính giới hạn về chất nền gồm bao gồm các chất được chọn trong số nhiều vật liệu được dùng làm chất nền gồm không tan trong nước và không tan trong nước bọt đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, trong một số trường hợp, chất nền gồm chứa ít nhất một polyme kỵ nước và ít nhất một polyme ưa nước. Các ví dụ không mang tính giới hạn về polyme kỵ nước và ưa nước thích hợp để dùng làm chất nền gồm bao gồm cả polyme tự nhiên và tổng hợp như chất đàn hồi, cao su, và tổ hợp của chúng. Các ví dụ về polyme tự nhiên thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất có nguồn gốc thực vật như chicle, jeluton, gutapercha, gôm crown, và tổ hợp của chúng. Các ví dụ về polyme tổng hợp thích hợp bao gồm các chất đàn hồi như copolyme butadien-styren, copolyme isobutylen và isopren (ví dụ, “cao su butyl”), polyetylen, polyisobutylen, polyvinyleste (ví dụ, polyvinyl axetat và polyvinyl axetat phtalat), và tổ hợp của chúng. Trong các trường hợp khác, chất nền gồm chứa hỗn hợp gồm cao su butyl (tức là copolyme isobutylen và isopren), polyisobutylen, và chứa tùy ý polyvinylaxetat (ví dụ, polyvinylaxetat có trọng lượng phân tử khoảng 12.000). Thông thường, chất nền gồm chứa các polyme này với lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 75% trọng lượng, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 30% đến 60%.

Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm chất làm trơn; chất thấm ướt; chất nhũ hoá; chất hoà tan; chất tạo hỗn dịch; chất bảo quản như methyl-, etyl-, và propyl-hydroxy-benzoat, hydroxytoluen butyl hoá, và hydroxyanisol butyl hoá; chất làm ngọt; chất tạo hương vị; chất tạo màu; và chất gây rã (tức là chất hoà tan) như crospovidon cũng như croscarmelloza natri và các polyme xenluloza liên kết ngang khác.

Chất làm trơn có thể được sử dụng để ngăn không cho được phẩm dạng liều bị bám dính vào bề mặt của khuôn và chày dập viên, và làm giảm ma sát giữa các hạt.

Ngoài ra, chất làm trơn cũng có thể tạo thuận lợi cho việc đẩy được phẩm dạng liều ra khỏi khoang của khuôn dập viên và cải thiện tốc độ chảy của hỗn hợp tạo hạt trong quá trình bào chế. Các ví dụ về chất làm trơn thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie stearat, canxi stearat, kẽm stearat, axit stearic, simethicon, silic dioxit, bột talc, dầu thực vật hydro hoá, polyetylen glycol, dầu khoáng, và tổ hợp của chúng. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 10% trọng lượng, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1% đến 5%.

Chất làm ngọt có thể được sử dụng để cải thiện vị của chế phẩm bằng cách giấu đi vị khó chịu bất kỳ mà nó có thể có. Các ví dụ về chất làm ngọt thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất được chọn từ họ sacarit như mono-, di-, tri-, poly-, và oligosacarit; các đường như sucroza, glucoza (sirô ngô), dextroza, đường nghịch chuyển, fructoza, maltodextrin, và polydextroza; sacarin và muối của nó như muối natri và canxi; axit xyclamic và muối của nó; chất làm ngọt dipeptit; dẫn xuất đường clo hoá như sucraloza và dihydrochalcon; rượu đường như sorbitol, sirô sorbitol, manitol, xylitol, hexa-resorxinol, và các rượu đường tương tự, và tổ hợp của chúng. Sản phẩm thuỷ phân tinh bột hydro hoá, và các muối kali, canxi, và natri của 3,6-dihydro-6-metyl-1-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxit cũng có thể được sử dụng. Trong số các chất làm ngọt nêu trên, sorbitol, manitol, và xylitol, ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp, là các chất làm ngọt được ưu tiên. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất làm ngọt với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 80% trọng lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 5% đến 75%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 25% đến 50%.

Ngoài ra, chất tạo hương vị cũng có thể được sử dụng để cải thiện vị của chế phẩm. Các ví dụ về chất tạo hương vị thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất tự nhiên và/hoặc tổng hợp (tức là hợp chất nhân tạo) như chất tạo hương vị bạc hà cay, bạc hà lục, lộc đề, quế, menthol, anh đào, dâu tây, dưa hấu, nho, chuối, đào, dứa, mơ, lê, mâm xôi, chanh, bưởi, cam, mận, táo, hoa quả dầm, chanh dây, sôcôla (ví dụ sôcôla trắng, sôcôla sữa, sôcôla đen), vani, caramen, cà phê, hạt dẻ tây, tổ hợp của chúng, và các chất tạo hương vị tương tự. Chất tạo màu có thể được sử dụng để mã hoá chế phẩm bằng màu, chẳng hạn để thể hiện loại và liều chất điều trị trong đó. Các chất tạo màu thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất tự nhiên và/hoặc nhân tạo như các chất tạo màu FD & C, phần cô đặc đặc của nước hoa quả tự nhiên, các chất màu như titan oxit, silic dioxit, và kẽm oxit, tổ hợp của chúng,

và các chất tạo màu tương tự. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất tạo hương vị và/hoặc chất tạo màu với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 10% trọng lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 2% đến 3%.

1. Kẹo cao su

Nếu được phẩm dạng liệu là kẹo cao su, thì chế phẩm theo sáng chế chứa chất có hoạt tính điều trị thu được từ vi khuẩn gram dương hoặc muối được dụng của nó, chất tăng cường tác dụng, chất mang như chất nền gồm, hệ đệm hai thành phần hoặc ba thành phần, và tùy ý chứa chất bảo vệ. Chế phẩm dạng kẹo cao su có thể chứa thêm chất làm trơn, chất thấm ướt, chất nhũ hoá, chất tạo hỗn dịch, chất bảo quản, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, và chất tạo màu. Thông thường, chế phẩm dạng kẹo cao su chứa chất có hoạt tính điều trị (ở dạng được lựa chọn bất kỳ, tính theo dạng bazơ tự do của nó) với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 10,0% trọng lượng, phổ biến hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 5,0%, và phổ biến hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1% đến 3,0%. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các tỷ lệ phần trăm nêu trên sẽ thay đổi tùy thuộc vào nguồn chất có hoạt tính điều trị trên cơ sở vi khuẩn gram dương cụ thể được sử dụng, lượng chất có hoạt tính điều trị mong muốn trong thành phẩm, cũng như tốc độ giải phóng cụ thể của chất có hoạt tính điều trị được mong muốn. Hệ đệm tùy ý trong chế phẩm dạng kẹo cao su này có thể tạo ra độ pH cuối trong nước bọt ít nhất là lớn hơn khoảng 8,0, tốt hơn nếu ít nhất khoảng 9,5, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 9,9 đến 11. Chế phẩm dạng kẹo cao su này thường chứa chất nền gồm với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 95% trọng lượng, phổ biến hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 30% đến 85%, và phổ biến nhất nếu chế phẩm này chứa chất nền gồm với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 70%.

Chế phẩm dạng kẹo cao su cũng có thể chứa thêm chất bảo vệ. Chất bảo vệ bao ít nhất một phần chất điều trị, thường là trong quá trình trộn hai chất này với nhau. Chất bảo vệ có thể được trộn với chất có hoạt tính điều trị với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 trọng lượng, tốt hơn nếu với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 50, và tốt hơn nữa nếu với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 10. Không bị ràng buộc vào lý thuyết cụ thể bất kỳ, chất bảo vệ làm giảm mức độ kết dính giữa chất điều trị và chất nền gồm sao cho chất điều trị có thể được giải phóng một cách dễ dàng hơn từ chất nền gồm. Theo cách này, chất điều trị có thể được phân phối qua niêm mạc trong khoang miệng

trong thời gian nhai nằm trong khoảng từ 5 đến 20 phút, tốt hơn nếu trong thời gian nhai khoảng 10 phút. Nhiều chất bảo vệ khác nhau có thể được sử dụng. Các ví dụ về chất bảo vệ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi stearat, glyxerin monostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, dầu thầu dầu hydro hoá, dầu thực vật hydro hoá kiểu I, dầu khoáng nhẹ, magie lauryl sulfat, magie stearat, dầu khoáng, poloxame, polyetylen glycol, natri benzoat, natri clorua, natri lauryl sulfat, axit stearic, cab-o-sil, bột talc, kẽm stearat, và tổ hợp của chúng.

Ngoài ra, chất nền gôm cũng có thể chứa thêm chất hoá dẻo như chất làm mềm hoặc chất nhũ hoá. Các chất hoá dẻo như vậy có thể giúp làm giảm độ nhớt của chất nền gôm đến độ quán mong muốn, cải thiện cấu trúc tổng thể của nó và khả năng nhai nó. Chất hoá dẻo cũng có thể tạo thuận lợi cho quá trình giải phóng chất điều trị khi nhai. Các ví dụ không mang tính giới hạn về chất hoá dẻo bao gồm lexitin, mono- và diglyxerit, lanolin, axit stearic, natri stearat, kali stearat, glyxerol triaxetat, glyxerol monostearat, glyxerin, và tổ hợp của chúng. Chất nền gôm thường chứa chất hoá dẻo với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 20% trọng lượng, và phổ biến hơn nếu nằm trong khoảng từ 5% đến 15%.

Chất nền gôm cũng có thể chứa thêm sáp như sáp ong và sáp vi tinh thể, chất béo hoặc dầu như dầu đậu tương và dầu hạt bông, và tổ hợp của chúng. Thông thường, chất nền gôm chứa sáp và dầu này với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 25% trọng lượng, và phổ biến hơn nếu chứa từ 15% đến 20%.

Ngoài ra, chất nền gôm cũng có thể chứa thêm một hoặc nhiều dung môi là chất đàn hồi như nhựa thông và nhựa. Các ví dụ không mang tính giới hạn về dung môi như vậy bao gồm este metyl, glyxerol, và pentaerythritol của nhựa thông, nhựa thông biến tính như nhựa thông hydro hoá, dime hoá hoặc polyme hoá, hoặc tổ hợp của chúng (ví dụ, este pentaerythritol của nhựa thông thu được từ phần gốc cây được hydro hoá không hoàn toàn, este pentaerythritol của nhựa thông thu được từ phần gốc cây, este glyxerol của nhựa thông thu được từ phần gốc cây, este glyxerol của nhựa thông được dime hoá không hoàn toàn, este glyxerol của nhựa thông được polyme hoá, este glyxerol của dầu nhựa thông, este glyxerol của nhựa thông thu được từ phần gốc cây và nhựa thông thu được từ phần gốc cây được hydro hoá không hoàn toàn và este metyl của nhựa thông được hydro hoá không hoàn toàn như các polyme của α -pinen

hoặc β -pinen, nhựa terpen, kể cả polyterpen, và tổ hợp của chúng). Thông thường, chất nền gôm chứa dung môi là chất đàn hồi với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 75% trọng lượng, và phổ biến hơn là với lượng nhỏ hơn khoảng 10%.

Chất nền gôm cũng có thể chứa thêm chất độn để làm tăng khả năng nhai của thành phẩm dạng kẹo cao su. Tốt hơn, nếu chất độn không có khả năng phản ứng đáng kể với các thành phần trong thành phẩm dạng kẹo cao su. Các ví dụ về chất độn thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi cacbonat, magie silicat (tức là bột talc), dicanxi phosphat, các muối khoáng kim loại (ví dụ, nhôm oxit, nhôm hydroxit, và nhôm silicat), và tổ hợp của chúng. Thông thường, chất nền gôm chứa chất độn với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 30% trọng lượng, và phổ biến hơn nếu nằm trong khoảng từ 10% đến 20%.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng không nhất thiết phải điều chế chất nền gôm từ các thành phần riêng rẽ của nó. Ví dụ, chất nền gôm có thể được mua sẵn với các thành phần mong muốn đã có mặt trong đó, và có thể được cải biến để chứa các chất bổ sung. Một số nhà sản xuất đã sản xuất các chất nền gôm thích hợp để sử dụng cho chế phẩm dạng kẹo cao su đã mô tả. Các ví dụ về chất nền gôm như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PHARMGUM™ M, S, hoặc C (SPI Pharma Group; New Castle, Del.). Nói chung, PHARMAGUM™ chứa hỗn hợp gôm chất nền gôm, chất làm ngọt, chất hoá dẻo, và đường.

Trong một số trường hợp nhất định, chế phẩm dạng kẹo cao su có thể chứa chất độn giữa chất điều trị. Việc sử dụng chất độn giữa có thể là đặc biệt thích hợp khi chất điều trị cần được ưu tiên giải phóng tức thì. Ngoài ra, việc bao chất có hoạt tính điều trị trong chất độn giữa có thể giúp giấu đi vị không mong muốn bất kỳ mà chất điều trị có thể có. Trong trường hợp này, chất nền gôm sẽ bao xung quanh ít nhất một phần chất độn giữa. Chất độn giữa chứa ít nhất một chất điều trị, và có thể là chất lỏng hoặc chất bán lỏng. Chất độn giữa có thể là polyme tổng hợp, polyme bán tổng hợp, có hàm lượng chất béo thấp, hoặc không chứa chất béo và chứa một hoặc nhiều chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu, và/hoặc chất tạo mùi. Tốt hơn, nếu chất độn giữa chứa hệ đệm, kể cả hệ đệm hai thành phần hoặc ba thành phần như được mô tả ở đây. Phương pháp để sản xuất kẹo cao su chứa chất độn giữa đã được mô tả trong patent Mỹ số 3806290, chẳng hạn.

Chế phẩm dạng kẹo cao su có thể có hình dạng, kích cỡ, và cấu trúc bất kỳ. Ví dụ, chế phẩm này có thể có dạng thanh, miếng, viên tròn, và các dạng tương tự. Tương tự, kẹo cao su có thể có màu sắc mong muốn bất kỳ. Ví dụ, kẹo cao su có thể có màu sắc bất kỳ trong số các màu đỏ, xanh dương, xanh lá cây, da cam, vàng, tím, chàm, và tổ hợp của chúng, và có thể được tạo mã màu để thể hiện loại và liều chất điều trị chứa trong đó. Kẹo cao su này có thể được đóng gói riêng rẽ hoặc đóng gói cùng nhau dưới dạng các miếng theo các phương pháp đóng gói đã được biết rõ trong lĩnh vực này.

2. Viên nén

Nếu được phẩm dạng liều là viên nén như viên nén hoà tan (tức là viên nén phân rã) hoặc viên nén dùng để nhai, chế phẩm theo sáng chế chứa chất điều trị như được mô tả ở đây thu được từ một hoặc nhiều vi khuẩn gram dương, hoặc muối được dùng của nó, chất tăng cường tác dụng, chất mang như chất kết dính, và hệ đệm, kể cả hệ đệm hai hoặc ba thành phần. Chế phẩm dạng viên nén này cũng có thể chứa thêm chất làm trơn, chất thấm ướt, chất nhũ hoá, chất tạo hỗn dịch, chất bảo quản, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu, và chất gây rã. Thông thường, chế phẩm dạng viên nén theo sáng chế chứa chất có hoạt tính điều trị (ở dạng được lựa chọn bất kỳ, tính theo dạng bazơ tự do của nó) với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 10,0% trọng lượng, và phổ biến hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,0% đến 5,0%. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các tỷ lệ phần trăm nêu trên sẽ thay đổi tùy thuộc vào nguồn cụ thể của chất có hoạt tính điều trị được sử dụng, lượng chất có hoạt tính điều trị được mong muốn trong thành phẩm, cũng như tốc độ giải phóng cụ thể được mong muốn của chất có hoạt tính điều trị. Hệ đệm trong chế phẩm dạng viên nén tạo ra độ pH cuối trong nước bọt ít nhất lớn hơn khoảng 8,0, tốt hơn nếu ít nhất khoảng 9,5, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ pH=9,9 đến pH=11.

Theo một số phương án nhất định, viên nén này là viên nén hoà tan như viên nén hoà tan chậm hoặc hoà tan nhanh có khả năng hoà tan trong nước bọt của đối tượng mà không cần nhai. Ví dụ, viên nén hoà tan để đặt trên lưỡi của đối tượng có thể được sử dụng để phân phối chất điều trị đến má. Theo cách khác, viên nén hoà tan để đặt dưới lưỡi của đối tượng có thể được sử dụng để phân phối chất điều trị qua đường dưới lưỡi. Loại được phẩm dạng liều này có thể là được đặc biệt mong muốn cho các bệnh nhân nhi khoa và lão khoa, do các đối tượng là trẻ nhỏ và người già thường bị khó nhai một số thuốc nhất định. Thông thường, viên nén hoà tan được bào chế để hoà

tan trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 15 phút, tốt hơn nếu trong thời gian nằm trong khoảng từ 2 đến 10 phút, ví dụ trong thời gian khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 phút, sau khi sử dụng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng viên nén hoà tan nhanh sẽ hoà tan nhanh hơn so với viên nén hoà tan chậm, viên nén hoà tan chậm thường được hoà tan từ từ, thay vì hoà tan nhanh, trong nước bọt của đối tượng. Theo phương án được ưu tiên, viên nén hoà tan chậm hoặc hoà tan nhanh phân phối chất điều trị qua niêm mạc dưới lưỡi trong khoảng thời gian lớn hơn khoảng 1 phút.

Theo một số phương án khác nhất định khác, viên nén là viên nén để đối tượng sử dụng bằng cách nhai và viên nén này được bào chế để hoà tan nhanh hoặc từ từ. Ví dụ, viên nén dùng để nhai để đặt trên lưỡi của đối tượng có thể được sử dụng để phân phối chất điều trị đến má. Khi nhai, viên nén dùng để nhai có thể được dịch chuyển vòng quanh bên trong miệng và đôi khi có thể nằm giữa lợi và má hoặc dưới lưỡi. Do đó, ít nhất một phần chất điều trị chứa bên trong viên nén dùng để nhai cũng có thể được phân phối qua đường dưới lưỡi (tức là qua niêm mạc dưới lưỡi). Thông thường, viên nén dùng để nhai được bào chế để hoà tan trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 15 phút, tốt hơn nếu trong thời gian nằm trong khoảng từ 2 đến 10 phút và không ít hơn 1 phút, ví dụ, trong thời gian khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 phút, sau khi sử dụng.

Như được mô tả trên đây, viên nén hoà tan và viên nén dùng để nhai theo sáng chế thường được bào chế để hoà tan trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 15 phút sau khi sử dụng, và tốt hơn nếu không ít hơn khoảng 1 phút. Tuy nhiên, mặc dù việc thực hiện đúng khung thời gian này sẽ giúp tạo ra sự tiếp xúc tối đa của chất điều trị với niêm mạc miệng (ví dụ, với niêm mạc dưới lưỡi và/hoặc niêm mạc má), nhưng lại thường không dễ để người dùng tuân thủ khung thời gian này (ví dụ, người dùng có thể nuốt với tần suất quá nhanh, do đó cản trở sự hấp thu tối đa qua niêm mạc). Do đó, trong một số trường hợp nhất định, có thể cần phải tạo ra sự cân bằng giữa mức độ tuân thủ của bệnh nhân và thời gian tiếp xúc tối đa của chất điều trị với niêm mạc miệng. Điều này có thể được thực hiện bằng cách giảm kích cỡ của viên nén (ví dụ, từ khoảng 700-800mg đến khoảng 200-300mg) mà không giảm nồng độ hoặc lượng trong mỗi liều đơn vị của hệ đệm hoặc chất điều trị, chẳng hạn. Thêm vào đó, các thay đổi nhỏ đối với công thức viên nén như thay thế chất tạo hương vị bằng một chất tạo

hương vị khác (ví dụ, dùng hương vị sôcôla thay cho bạc hà lục) hoặc thay thế chất kết dính hoặc chất làm ngọt bằng một chất kết dính hoặc chất làm ngọt khác (ví dụ, dùng lactoza thay cho manitol hoặc sorbitol) có thể được sử dụng để làm giảm mức độ tiết nước bọt.

Chất mang có mặt trong viên nén theo sáng chế thường là chất kết dính, chất này được sử dụng để giữ cho viên nén ở trạng thái bán rắn, và có thể là chất rắn hoặc chất lỏng, và có thể là chất béo hoặc sáp có điểm nóng chảy cao chẳng hạn. Các chất thích hợp để sử dụng làm chất kết dính đã được bàn luận chi tiết ở trên và có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp trong chế phẩm dạng viên nén theo sáng chế. Ngoài ra, các chất kết dính như manitol, sorbitol, lactoza, sucroza, và inositol có thể giúp tạo ra các đặc tính cho viên nén để cho phép hoặc làm tăng độ rã của nó trong miệng.

Chế phẩm dạng viên nén cũng có thể chứa thêm chất bảo vệ. Chất bảo vệ bao lấy ít nhất một phần chất điều trị, thường là trong quá trình trộn hai chất này với nhau. Chất bảo vệ có thể được trộn với chất điều trị với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 trọng lượng, tốt hơn nếu với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 50 trọng lượng, và tốt hơn nữa nếu với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 10 trọng lượng. Không bị ràng buộc vào lý thuyết cụ thể bất kỳ, chất bảo vệ làm giảm mức độ kết dính giữa chất điều trị và chất kết dính sao cho chất điều trị có thể được giải phóng một cách dễ dàng hơn từ chất kết dính. Theo cách này, chất điều trị có thể được phân phối qua niêm mạc trong khoang miệng trong thời gian nằm trong khoảng từ 5 đến 20 phút, tốt hơn nếu trong khoảng 10 phút. Các chất thích hợp làm chất bảo vệ đã được bàn luận chi tiết ở trên và có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp trong chế phẩm dạng viên nén theo sáng chế.

Chế phẩm dạng viên nén cũng có thể chứa một hoặc nhiều dung môi là chất đàn hồi như nhựa thông và nhựa. Các ví dụ không mang tính giới hạn về các dung môi như vậy đã được bàn luận chi tiết ở trên và có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp trong chế phẩm dạng viên nén theo sáng chế. Ngoài ra, chế phẩm dạng viên nén cũng có thể chứa thêm sáp như sáp ong và sáp vi tinh thể, chất béo hoặc dầu như dầu đậu tương và dầu hạt bông, và tổ hợp của chúng. Thêm vào đó, chế phẩm dạng viên nén cũng có thể chứa thêm chất hoá dẻo như chất làm mềm hoặc chất nhũ hoá. Các chất hoá dẻo như vậy có thể giúp làm giảm độ nhớt của dung dịch chứa viên nén hoà tan trong nước bọt đến độ quá nhớt mong muốn, cải thiện cấu trúc tổng thể của nó và khả năng nhai nó và

giúp tạo thuận lợi cho quá trình giải phóng chất điều trị, chẳng hạn. Các ví dụ không mang tính giới hạn về các chất hoá dẻo như vậy đã được bàn luận chi tiết ở trên và có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp trong chế phẩm dạng viên nén theo sáng chế.

Trong một số trường hợp nhất định, chế phẩm dạng viên nén có thể chứa chất độn giữa chất điều trị. Chất độn giữa có thể là đặc biệt thích hợp khi chất điều trị cần được ưu tiên giải phóng tức thì. Ngoài ra, việc bao chất có hoạt tính điều trị trong chất độn giữa có thể giúp giấu đi vị không mong muốn bất kỳ mà chất điều trị có thể có. Trong trường hợp này, chất kết dính sẽ bao xung quanh ít nhất một phần chất độn giữa. Chất độn giữa chứa ít nhất một chất điều trị theo sáng chế, và có thể là chất lỏng hoặc chất bán lỏng. Chất độn giữa có thể là có hàm lượng chất béo thấp hoặc không chứa chất béo và chứa một hoặc nhiều chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu, và/hoặc chất tạo mùi. Tốt hơn, nếu chất độn giữa chứa hệ đệm hai thành phần hoặc ba thành phần như được mô tả ở đây.

Trong một số trường hợp nhất định khác, chế phẩm dạng viên nén theo sáng chế ở dạng đa lớp. Theo cách này, viên nén hoà tan hoặc viên nén dùng để nhai có thể được bào chế để cung cấp nhiều chất điều trị, ví dụ, hai hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị, hoặc một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị thu được từ vi khuẩn gram dương thứ nhất kết hợp với một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị thu được từ vi khuẩn gram dương thứ hai. Ví dụ, với viên nén hai lớp, lớp thứ nhất chứa chất có hoạt tính điều trị thứ nhất thu được từ vi khuẩn gram dương thứ nhất, và lớp thứ hai chứa chất có hoạt tính điều trị giống hoặc khác nhau thu được từ vi khuẩn gram dương giống hoặc khác nhau. Thông thường, lớp thứ nhất chứa phần hoà tan hoặc phần dùng để nhai của viên nén, và lớp thứ hai (tức là lớp tiếp theo) được phủ bằng lớp thứ nhất. Loại chế phẩm này có thể là đặc biệt thích hợp khi cần giải phóng tức thì chất có hoạt tính điều trị, sau đó hấp thu chất điều trị thứ hai ở dạ dày-ruột. Việc hấp thu chất điều trị thứ hai ở dạ dày-ruột có thể là cần thiết, chẳng hạn để làm giảm nhẹ các triệu chứng của bệnh xảy ra đồng thời hoặc để duy trì lợi ích điều trị của chất có hoạt tính điều trị trong phần hoà tan hoặc phần nhai của viên nén. Theo cách khác, lớp thứ hai có mặt dưới dạng một lớp bên của lớp thứ nhất. Lớp thứ hai thường chứa ít nhất một chất điều trị, và cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu, và chất tạo mùi như được mô tả trên đây. Trong một số trường hợp, lớp thứ hai còn chứa thêm hệ đệm hai thành phần hoặc ba thành phần như được mô tả ở đây.

Trong các trường hợp khác nữa, việc kết hợp chất có hoạt tính điều trị với hoặc không cùng với các chất điều trị bổ sung không nhất thiết phải ở dạng viên nén đa lớp, mà thay vào đó có thể là một lớp viên nén đồng nhất đơn. Loại chế phẩm này cũng có thể được sử dụng trong trường hợp nếu việc hấp thu ít nhất một chất điều trị ở dạ dày-ruột là cần thiết. Trong trường hợp, mức ion hoá tương đối của hai hoặc nhiều chất điều trị sẽ xác định cách mà chúng được hấp thu. Ví dụ, các chất điều trị không ion hoá sẽ được hấp thu qua niêm mạc miệng, trong khi các chất ion hoá sẽ được nuốt để hấp thu ở dạ dày-ruột.

Chế phẩm dạng viên nén có thể có hình dạng, kích cỡ và cấu trúc mong muốn bất kỳ. Ví dụ, viên nén có thể có dạng thanh, dạng miếng, dạng cốm, dạng cầu, và các dạng tương tự. Tương tự, viên nén có thể có màu sắc mong muốn bất kỳ. Ví dụ, viên nén có thể có màu sắc bất kỳ trong số các màu đỏ, xanh dương, xanh lá cây, da cam, vàng, tím, chàm, và tổ hợp của chúng, và có thể được tạo mã màu để thể hiện loại và liều chất điều trị chứa trong đó. Viên nén này có thể được đóng gói riêng rẽ hoặc được đóng gói cùng nhau theo các phương pháp đóng gói đã được biết rõ trong lĩnh vực này.

3. Viên ngậm

Nếu được phẩm dạng liều là viên ngậm hoặc kẹo, thì chế phẩm theo sáng chế chứa hoạt chất thu được từ vi khuẩn gram dương hoặc muối được dụng của nó, chất tăng cường tác dụng tùy ý, chất mang như chất kết dính, và hệ đệm, kể cả hệ đệm hai thành phần hoặc ba thành phần; chế phẩm dạng viên ngậm hoặc kẹo cũng có thể chứa thêm chất làm trơn, chất thấm ướt, chất nhũ hoá, chất tạo hỗn dịch, chất bảo quản, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu, và chất gây ră. Phần bản luận tổng quát về chế phẩm dạng viên ngậm và kẹo được mô tả trong tài liệu: "Pharmaceutical Dosage Forms, Volume 1: Tablets" [2nd Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., trang 75-418 (1989)], chẳng hạn.

Thông thường, chế phẩm dạng viên ngậm hoặc kẹo theo sáng chế chứa chất có hoạt tính điều trị (ở dạng được lựa chọn bất kỳ, tính theo dạng bazơ tự do của nó) với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 10,0% trọng lượng, tốt hơn nếu với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 5,0% trọng lượng, và tốt hơn nữa nếu với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 4,5% trọng lượng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các tỷ lệ phần trăm nêu trên sẽ thay đổi tùy thuộc vào nguồn cụ thể

của chất có hoạt tính điều trị được sử dụng, lượng chất có hoạt tính điều trị được mong muốn trong thành phẩm, cũng như tốc độ giải phóng cụ thể được mong muốn của chất có hoạt tính điều trị. Nếu được sử dụng hoặc cần thiết, hệ đệm dùng cho chế phẩm dạng viên ngậm hoặc kẹo có thể là hệ đệm gồm một hợp chất đơn nhất, nhưng hệ đệm này thường là hệ đệm hai thành phần hoặc ba thành phần chứa magie oxit vô định hình hoặc các chất tương tự với muối cacbonat và/hoặc muối bicarbonat. Chẳng hạn, hệ đệm ba thành phần được đưa ra làm ví dụ thường chứa natri cacbonat với lượng nằm trong khoảng từ 4,0% đến 7,0% trọng lượng; natri bicarbonat được bao chất hút ẩm với lượng nằm trong khoảng từ 8,0% đến 12,0% trọng lượng; và magie oxit vô định hình với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 30% trọng lượng. Khi cần thiết, hệ đệm này tạo ra độ pH cuối trong nước bọt ít nhất lớn hơn khoảng 8,0, tốt hơn nếu ít nhất khoảng 9,5, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 9,9 đến 11.

Theo một số phương án nhất định, viên ngậm hoặc kẹo này được hoà tan trong nước bọt của đối tượng mà không cần nhai. Ví dụ, viên ngậm để đặt trên lưỡi của đối tượng có thể được sử dụng để phân phối chất điều trị đến má. Theo cách khác, viên ngậm để đặt dưới lưỡi của đối tượng có thể được sử dụng để phân phối chất điều trị qua đường dưới lưỡi. Loại dược phẩm dạng liều này có thể là được đặc biệt mong muốn cho các bệnh nhân nhi khoa và lão khoa, do các đối tượng là trẻ nhỏ và người già thường bị khó nhai một số thuốc nhất định. Thông thường, viên ngậm được bào chế để hoà tan trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 15 phút, tốt hơn nếu trong thời gian nằm trong khoảng từ 2 đến 10 phút, và tốt hơn nếu không ít hơn khoảng 1 phút, ví dụ trong thời gian khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 phút, sau khi sử dụng. Theo phương án được ưu tiên, viên ngậm hoặc kẹo phân phối chất điều trị qua niêm mạc dưới lưỡi trong khoảng thời gian lớn hơn 1 phút.

Như được mô tả trên đây, viên ngậm theo sáng chế thường được bào chế để hoà tan trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 15 phút sau khi sử dụng, và tốt hơn nếu không ít hơn khoảng 1 phút. Tuy nhiên, mặc dù việc thực hiện đúng khung thời gian này sẽ giúp tạo ra sự tiếp xúc tối đa của chất điều trị với niêm mạc miệng (ví dụ, với niêm mạc dưới lưỡi và/hoặc niêm mạc má), nhưng lại thường không dễ để người dùng tuân thủ khung thời gian này (ví dụ, người dùng có thể nuốt với tần suất quá nhanh, do đó cản trở sự hấp thu tối đa qua niêm mạc). Do đó, trong một số trường hợp nhất định, có thể cần phải tạo ra sự cân bằng giữa mức độ tuân thủ của bệnh nhân và thời gian

tiếp xúc tối đa của chất điều trị với niêm mạc miệng. Điều này có thể được thực hiện bằng cách giảm kích cỡ của viên ngậm (ví dụ từ khoảng 700-800mg đến khoảng 200-300mg) mà không giảm nồng độ hoặc lượng trong mỗi liều đơn vị của hệ đệm hoặc chất điều trị, chẳng hạn. Thêm vào đó, các thay đổi nhỏ đối với công thức viên ngậm như thay thế chất tạo hương vị bằng một chất tạo hương vị khác (ví dụ, dùng hương vị sôcôla thay cho bạc hà lục) hoặc thay thế chất kết dính hoặc chất làm ngọt bằng một chất kết dính hoặc chất làm ngọt khác (ví dụ, dùng lactoza thay cho manitol hoặc sorbitol) có thể được sử dụng để làm giảm mức độ tiết nước bọt.

Chất mang có mặt trong viên ngậm theo sáng chế thường là chất kết dính, chất này được sử dụng để giữ cho viên ngậm ở trạng thái bán rắn, và có thể là chất rắn hoặc chất lỏng, và có thể là chất béo hoặc sáp có điểm nóng chảy cao chẳng hạn. Các chất thích hợp để sử dụng làm chất kết dính đã được bàn luận chi tiết ở trên và có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp trong chế phẩm dạng viên ngậm theo sáng chế. Ngoài ra, các chất kết dính như manitol, sorbitol, lactoza, sucroza, và inositol có thể giúp tạo ra các đặc tính cho viên ngậm để cho phép hoặc làm tăng độ rã của nó trong miệng.

Chế phẩm dạng viên ngậm cũng có thể chứa thêm chất bảo vệ. Chất bảo vệ bao ít nhất một phần chất điều trị, thường là trong quá trình trộn hai chất này với nhau. Chất bảo vệ có thể được trộn với chất điều trị với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 trọng lượng, tốt hơn nếu với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 50 trọng lượng, và tốt hơn nữa nếu với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 10 trọng lượng. Không bị ràng buộc vào lý thuyết cụ thể bất kỳ, chất bảo vệ làm giảm mức độ kết dính giữa chất điều trị và chất kết dính sao cho chất điều trị có thể được giải phóng một cách dễ dàng hơn từ chất kết dính. Theo cách này, chất điều trị có thể được phân phối qua niêm mạc trong khoang miệng trong thời gian nằm trong khoảng từ 5 đến 20 phút, tốt hơn nếu trong khoảng 10 phút. Các chất thích hợp làm chất bảo vệ đã được bàn luận chi tiết ở trên và có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp trong chế phẩm dạng viên ngậm theo sáng chế.

Chế phẩm dạng viên ngậm cũng có thể chứa một hoặc nhiều dung môi là chất đàn hồi như nhựa thông và nhựa. Các ví dụ không mang tính giới hạn về các dung môi như vậy đã được bàn luận chi tiết ở trên và có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp trong chế phẩm dạng viên nén theo sáng chế. Ngoài ra, chế phẩm dạng viên ngậm cũng có thể chứa thêm sáp như sáp ong và sáp vi tinh thể, chất béo hoặc dầu như dầu

đậu tương và dầu hạt bông, và tổ hợp của chúng. Thêm vào đó, chế phẩm dạng viên ngậm cũng có thể chứa thêm chất hoá dẻo như chất làm mềm hoặc chất nhũ hoá. Các chất hoá dẻo như vậy có thể giúp làm giảm độ nhớt của dung dịch chứa viên ngậm hoà tan trong nước bọt đến độ quánh mong muốn, cải thiện cấu trúc tổng thể của nó và khả năng nhai nó và giúp tạo thuận lợi cho quá trình giải phóng chất điều trị, chẳng hạn. Các ví dụ không mang tính giới hạn về các chất hoá dẻo như vậy đã được bàn luận chi tiết ở trên và có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp trong chế phẩm dạng viên ngậm theo sáng chế.

Trong một số trường hợp nhất định, chế phẩm dạng viên ngậm có thể chứa chất độn giữa chất điều trị. Chất độn giữa có thể là đặc biệt thích hợp khi chất điều trị cần được ưu tiên giải phóng tức thì. Ngoài ra, việc bao chất điều trị trong chất độn giữa có thể giúp giấu đi vị không mong muốn bất kỳ mà chất điều trị có thể có. Trong trường hợp này, chất kết dính sẽ bao xung quanh ít nhất một phần chất độn giữa. Chất độn giữa chứa ít nhất một chất điều trị theo sáng chế, và có thể là chất lỏng hoặc chất bán lỏng. Chất độn giữa có thể là polyme tổng hợp, polyme bán tổng hợp, có hàm lượng chất béo thấp hoặc không chứa chất béo và chứa một hoặc nhiều chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu, và/hoặc chất tạo mùi. Tốt hơn, nếu chất độn giữa chứa hệ đệm hai thành phần hoặc ba thành phần như được mô tả ở đây.

Trong một số trường hợp nhất định khác, chế phẩm dạng viên ngậm theo sáng chế ở dạng đa lớp. Theo cách này, viên ngậm có thể được bào chế để cung cấp nhiều chất điều trị, ví dụ, hai hoặc nhiều chất điều trị, hoặc một hoặc nhiều chất điều trị thu được từ vi khuẩn gram dương thứ nhất, kết hợp với một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị thu được từ vi khuẩn gram dương thứ hai. Ví dụ, với viên ngậm hai lớp, lớp thứ nhất chứa chất điều trị thu được từ *Lactobacillus*, và lớp thứ hai chứa chất điều trị giống hoặc khác nhau hoặc chất điều trị thu được từ vi khuẩn gram dương thứ hai. Thông thường, lớp thứ nhất chứa phần hoà tan của viên ngậm, và lớp thứ hai (tức là lớp tiếp theo) được phủ bằng lớp thứ nhất. Loại chế phẩm này có thể là đặc biệt thích hợp khi cần giải phóng tức thì chất điều trị, sau đó hấp thu chất điều trị thứ hai ở dạ dày-ruột. Việc hấp thu chất điều trị thứ hai ở dạ dày-ruột có thể là cần thiết, chẳng hạn để làm giảm nhẹ các triệu chứng của bệnh xảy ra đồng thời hoặc để duy trì lợi ích điều trị của chất điều trị thứ nhất trong phần hoà tan của viên ngậm. Theo cách khác, lớp thứ hai có mặt dưới dạng một lớp bên của lớp thứ nhất. Lớp thứ hai thường chứa ít

nhất một chất điều trị, và cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu, và chất tạo mùi như được mô tả trên đây. Trong một số trường hợp, lớp thứ hai còn chứa thêm hệ đệm như được mô tả ở đây.

Trong các trường hợp khác nữa, việc kết hợp các chất điều trị với hoặc không cùng với các chất điều trị không thu được từ vi khuẩn không nhất thiết phải ở dạng viên ngậm đa lớp, mà thay vào đó có thể là một lớp viên ngậm đồng nhất đơn. Loại chế phẩm này cũng có thể được sử dụng trong trường hợp nếu việc hấp thu ít nhất một chất điều trị ở dạ dày-ruột là cần thiết. Trong trường hợp, mức ion hoá tương đối của hai hoặc nhiều chất điều trị sẽ xác định cách mà chúng được hấp thu. Ví dụ, các chất điều trị không ion hoá sẽ được hấp thu qua niêm mạc miệng, trong khi các chất ion hoá sẽ được nuốt để hấp thu ở dạ dày-ruột.

Chế phẩm dạng viên ngậm có thể có hình dạng, kích cỡ và cấu trúc mong muốn bất kỳ. Ví dụ, viên ngậm có thể có dạng thanh, dạng miếng, dạng cơm, dạng cầu, và các dạng tương tự. Tương tự, viên ngậm có thể có màu sắc mong muốn bất kỳ. Ví dụ, viên ngậm có thể có màu sắc bất kỳ trong số các màu đỏ, xanh dương, xanh lá cây, da cam, vàng, tím, chàm, và tổ hợp của chúng, và có thể được tạo mã màu để thể hiện loại và liều chất điều trị chứa trong đó. Viên ngậm này có thể được đóng gói riêng rẽ hoặc được đóng gói cùng nhau theo các phương pháp đóng gói đã được biết rõ trong lĩnh vực này.

Ngoài các dạng phẩm dạng liều được ưu tiên được mô tả trên đây, chế phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng chế phẩm dạng dung dịch để phân phối chất điều trị như được mô tả ở đây qua niêm mạc miệng. Ví dụ, chế phẩm dạng dung dịch có thể được sử dụng qua đường dưới lưỡi bằng cách sử dụng hệ phân phối là bơm tiêm có hai khoang, trong đó khoang trên chứa dung dịch chất điều trị không được đệm, khoang dưới chứa các thành phần của hệ đệm khô, và màng không thấm phân cách khoang trên và khoang dưới. Việc ấn bơm tiêm sẽ làm rách màng không thấm và cho phép trộn dung dịch chất điều trị không được đệm với các thành phần của hệ đệm khô. Tiếp đó, dung dịch chất điều trị được đệm thu được được giải phóng ra khỏi đầu bơm tiêm. Sau đó, chỉ đơn giản đặt đầu bơm tiêm vào vị trí bất kỳ dưới lưỡi của đối tượng và ấn bơm tiêm, chế phẩm dạng dung dịch theo sáng chế có thể được sử dụng để phân phối chế phẩm có hoạt tính điều trị qua niêm mạc dưới lưỡi của đối tượng.

Theo đó, sáng chế còn đề xuất chế phẩm để phân phối chế phẩm điều trị qua niêm mạc miệng của đối tượng để điều trị bệnh gan và/hoặc rối loạn ở gan, chế phẩm này chứa: (a) phân chiết, sản phẩm phân giải vi khuẩn gram dương, hoặc muối được dụng của nó, tốt hơn nếu vi khuẩn này được chọn loài vi khuẩn *Lactobacillus*; (b) chất tăng cường tác dụng của hoạt chất; và tùy ý chứa (c) hệ đệm chứa muối cacbonat và/hoặc muối bicarbonat, trong đó hệ đệm này làm tăng độ pH của nước bọt đến độ pH lớn hơn khoảng 9,9, bất kể độ pH ban đầu nước bọt. Tốt hơn, nếu chế phẩm này là dung dịch được điều chế ngay trước khi sử dụng cho niêm mạc miệng. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, hệ đệm này chứa natri bicarbonat và natri cacbonat, trong đó tỷ lệ natri bicarbonat với natri cacbonat nằm trong khoảng từ 1:1 đến 5:1 trọng lượng. Theo các phương án khác, natri cacbonat được sử dụng với lượng tương đương, hoặc lớn hơn lượng natri bicarbonat. Cụ thể hơn, chế phẩm này tạo ra nồng độ đỉnh của hoạt chất trong huyết tương trong thời gian ít hơn 15 phút (ví dụ, trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 15 phút), tốt hơn nếu trong thời gian nằm trong khoảng từ 5 phút đến 10 phút.

D. Phương pháp sử dụng

Chế phẩm theo sáng chế là hữu ích trong các ứng dụng điều trị, ví dụ, để điều trị các bệnh gan hoặc rối loạn ở gan, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm gan A, B và/hoặc C, ở đối tượng cần điều trị. Phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị nhiều rối loạn ở gan khác nhau, cụ thể là rối loạn ở gan đặc trưng bởi mối liên quan đến con đường hoạt hoá không cổ điển trong hệ thống bổ thể của đối tượng. Do đó, theo sáng chế, rối loạn ở gan là bệnh gan hoặc rối loạn ở gan bất kỳ hoặc hệ mạch xung quanh. Ví dụ, các phương pháp và chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn ở gan khác nhau, trong đó bao gồm rối loạn ở gan do bệnh nhiễm gây ra, rối loạn do sử dụng thuốc, rối loạn do di truyền, rối loạn tự miễn, rối loạn do ứ mật, bệnh sarcoit, rối loạn do cấy ghép cơ quan, ung thư gan, và các rối loạn tương tự.

Ví dụ về các bệnh hoặc rối loạn trong phạm vi của sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh và rối loạn được mô tả chi tiết trong Bảng 1.

Bảng 1: Ví dụ về các bệnh có thể được điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế

Các bệnh và rối loạn toàn thân bao hàm bệnh viêm gan
--

A.	Viêm gan
	1. Bệnh viêm gan bất kỳ, như trong bệnh viêm gan cấp tính, viêm gan mạn tính, viêm gan do rượu và xơ gan, chẳng hạn.
	2. Bệnh nhiễm
	Bệnh viêm gan bất kỳ do bệnh nhiễm, đặc biệt là nhiễm virus, gây ra, cụ thể là bệnh viêm gan virus mạn tính, ví dụ bệnh viêm liên quan đến: a) Viêm gan A, virus picorna, b) Viêm gan B, virus hepadna (caxinom tế bào gan), c) Viêm gan C, flavivirus, d) Viêm gan D (Δ), virus ARN không hoàn thiện (cần đồng nhiễm với bệnh viêm gan B), e) Viêm gan E, hệ gen ARN dạng sợi đơn dương, f) Viêm gan F, g) Viêm gan G (HGBV-C) virus ARN dạng sợi đơn, h) Virus Epstein-Barr, i) Xytelomegalovirus, j) Adenovirus, k) Các bệnh nhiễm virus khác ở gan.
	3. Bệnh tự miễn
	Bệnh viêm gan bất kỳ liên quan đến sự khởi phát tự miễn có bệnh căn đã biết hoặc chưa biết, thường liên quan đến quá trình thâm nhiễm đáng kể của tế bào lympho ở bộ ba cửa và liên quan đến chứng hoại tử từng tế bào.
	4. Do sử dụng thuốc
	Bệnh viêm gan bất kỳ do thuốc gây ra, kể cả bệnh viêm gan thể hoạt động mạn tính, ứ mật hoặc bệnh tạo u hạt, chẳng hạn.
	5. Do di truyền
	Bệnh viêm gan bất kỳ liên quan đến đặc điểm liên kết gen, ví dụ, các thay đổi gây xơ gan ở gan liên quan đến chứng thoái hoá gan-nhân đậu,

	a) Bệnh Wilson, b) Thiếu năng kháng trypsin $\alpha 1$, c) Các rối loạn chuyển hoá bẩm sinh khác, ví dụ, chứng loạn chuyển hoá hydrat cacbon bẩm sinh.
B.	Hội chứng ứ mật
	Bệnh viêm bất kỳ ở các ống mật trong gan, kể cả bệnh viêm gây rối loạn chức năng gan và xơ gan như trong bệnh xơ gan mật nguyên phát, viêm đường mật xơ cứng nguyên phát và thiếu năng ống mật tự phát ở người lớn, chẳng hạn.
C.	Cấy ghép
	Bệnh viêm bất kỳ ở gan hoặc các ống gan, kể cả bệnh viêm liên quan đến việc cấy ghép gan, tổn thương gan trong bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép và ở người nhận mảnh dị ghép thận và mảnh dị ghép khác, ví dụ chứng thải loại mảnh dị ghép kịch phát, và chứng thải loại mảnh ghép khác loài.

Các rối loạn được đặc biệt ưu tiên trong phạm vi của sáng chế là bệnh viêm gan mạn tính, đặc biệt là bệnh viêm gan do bệnh nhiễm, đặc biệt là bệnh nhiễm virus, gây ra. Bệnh này cũng bao gồm các loại bệnh viêm gan mạn tính đã được chứng minh về huyết thanh học, trong đó bao gồm bệnh viêm gan do virus (HBV, HDV, HCV), bệnh viêm gan tự miễn (kiểu giống bệnh lupus cổ điển và các kiểu phụ), các hội chứng tự miễn chồng lấn, bệnh viêm gan do thuốc gây ra (ví dụ, nitrofurantoin, alpha metyldopa, isoniazid) và bệnh viêm gan được gọi là bệnh viêm gan “có nguồn gốc ẩn”. Theo khía cạnh này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể tham khảo Chương 8 và Chương 9, và đặc biệt là Bảng 9.2 và Bảng 9.3 trong tài liệu: “McSween’s Pathology of the Liver, 5th Edition (Tài liệu đã dẫn). Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, một số bệnh gan mạn tính không được bao hàm trong định nghĩa về bệnh viêm gan mạn tính có thể có các đặc điểm mô học của bệnh viêm gan mạn tính (ví dụ, chứng hoại tử từng tế bào). Các rối loạn này, như các bệnh của ống mật trong hoặc ngoài gan chẳng hạn, cũng được bao hàm trong định

nghĩa được đưa ra ở đây. Đã biết là bệnh nhiễm một số virus bao gồm các virus viêm gan, virus viêm gan A (HAV), virus viêm gan B (HBV), virus viêm gan C (HCV), virus viêm gan D (HDV, tác nhân delta), virus viêm gan E, virus viêm gan F và các virus khác như virus Epstein-Barr, cytomegalovirus, adenovirus, paramyxovirus, và các virus tương tự, sẽ gây ra bệnh viêm gan nghiêm trọng. Cho đến nay, đã có ít nhất bảy loại virus viêm gan (được ký hiệu từ A đến G) đã được nhận biết. Trong số này, virus có sức tàn phá mạnh nhất là virus viêm gan C (HCV, còn được gọi là virus viêm gan không A, không B). Theo ước tính, ở Hoa Kỳ hiện có khoảng 3,9 triệu người bị nhiễm HCV, và ước tính có 8.000-10.000 ca tử vong mỗi năm do bệnh gan mạn tính liên quan đến HCV gây ra. Các liệu pháp hiện được áp dụng bao gồm sử dụng γ -interferon, interferon B và ribavirin, từng liệu pháp trong số này đều có hiệu lực hạn chế và có các tác dụng phụ nghiêm trọng đối với bệnh nhân. Ngoài ra, một liệu pháp hiện được áp dụng là cấy ghép gan, tuy nhiên, do đối tượng nhiễm vẫn bị nhiễm virus, nên bệnh nhân được điều trị ức chế miễn dịch sau khi cấy ghép có mức ARN của virus cao và gan mới sau khi cấy ghép thường bị tiến triển nhanh bệnh gan.

Các hội chứng ứ mật mạn tính đặc trưng bởi tình trạng phá huỷ các ống mật trong gan do viêm tiến triển do chứng loạn chức năng gan, chứng xơ hoá và xơ gan gây ra. Các ví dụ về loại rối loạn này bao gồm bệnh xơ gan mật nguyên phát, viêm đường mật xơ cứng nguyên phát và thiếu năng ống mật tự phát ở người lớn.

Các rối loạn do di truyền có thể được điều trị bằng các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm các rối loạn viêm liên quan đến đặc điểm liên kết gen. Các ví dụ về rối loạn này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Wilson, thiếu năng kháng trypsin α_1 và các rối loạn chuyển hoá bẩm sinh như chứng loạn chuyển hoá hydrat cacbon bẩm sinh và thừa tyrosin trong máu.

Các bệnh và rối loạn khác có thể được điều biến bằng chế phẩm theo sáng chế bao gồm bệnh nhiễm HIV; bệnh đái tháo đường; xơ cứng rải rác (Multiple Sclerosis – MS); bệnh ung thư; stress do oxy hoá; chứng sương mù não/loạn chức năng nhận thức; bệnh thần kinh ngoại vi; và phù. Theo một khía cạnh của sáng chế, tốt hơn nếu bệnh được điều trị hoặc điều biến bằng chế phẩm tự nhiên theo sáng chế là bệnh xơ cứng rải rác. Nếu bệnh xơ cứng rải rác được điều trị bằng cách sử dụng chế phẩm điều trị tự nhiên theo sáng chế, thì loại bệnh xơ cứng rải rác được điều trị là bệnh xơ cứng rải rác

tiến triển, trong đó bao gồm bệnh xơ cứng rải rác tiến triển nguyên phát, bệnh xơ cứng rải rác tiến triển thứ phát, hoặc bệnh xơ cứng rải rác tiến triển mạn tính. Theo cách khác, loại bệnh xơ cứng rải rác được điều trị là bệnh xơ cứng rải rác tái phát-tùng con.

Theo cách khác, theo khía cạnh được ưu tiên hơn của sáng chế, rối loạn được điều biến hoặc điều trị bằng chế phẩm tự nhiên theo sáng chế là chứng sương mù não/loạn chức năng nhận thức. Chứng loạn chức năng nhận thức (hoặc sương mù não) thường liên quan đến chức năng tâm thần kém, đặc biệt là về khả năng nhận thức, biểu đạt, ghi nhớ, và đặc trưng bởi tình trạng lẫn, hay quên, khó tập trung, và khả năng duy trì sự tập trung. Các dạng thức của giấc ngủ thường bị rối loạn và giai đoạn ngủ động mắt nhanh (Rapid Eye Movement – REM) (ngủ mơ) bị khiếm khuyết có thể dẫn đến các rối loạn trầm cảm nghiêm trọng.

Điều quan trọng là chế phẩm theo sáng chế có khả năng phân phối nhanh chế phẩm chứa chất có hoạt tính điều trị theo sáng chế qua niêm mạc miệng, bất kể độ pH ban đầu của nước bọt. Cụ thể, việc phân phối chất điều trị qua niêm mạc miệng giúp tránh được quá trình chuyển hoá sau khi vượt qua lần đầu ở gan, quá trình thoái biến bên trong đường dạ dày-ruột, và sự hao tổn chất điều trị trong quá trình hấp thu. Theo đó, chất điều trị sẽ đi vào hệ tuần hoàn toàn thân trong một khoảng thời gian ngắn hơn đáng kể và với nồng độ cao hơn đáng kể so với việc dùng thuốc qua đường miệng truyền thống (ví dụ, dùng thuốc dưới dạng viên nén).

Chế phẩm theo sáng chế có công dụng đặc biệt khi dùng trong điều trị cho người hoặc thú y. Nói chung, liều được sử dụng là liều hữu hiệu để phân phối chế phẩm có hoạt tính với nồng độ nằm trong khoảng từ picomol đến micromol đến vị trí thích hợp.

Tốt hơn, nếu việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế có thể được thực hiện bằng cách dùng thuốc bất kỳ trong số các cách dùng thuốc được chấp nhận để phân phối thuốc đến niêm mạc trong khoang miệng. Các ví dụ về vị trí dùng thuốc thích hợp bên trong niêm mạc miệng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, niêm mạc ở phần đáy của miệng (niêm mạc dưới lưỡi), má (niêm mạc má), lợi (niêm mạc lợi), vòm miệng (niêm mạc vòm miệng), lớp lót môi, và tổ hợp của chúng. Các vùng này khác nhau về giải phẫu học, độ thấm thuốc của chúng, và đáp ứng sinh lý với thuốc. Tốt hơn, nếu

chế phẩm theo sáng chế được sử dụng cho niêm mạc dưới lưỡi, niêm mạc má, hoặc tổ hợp của chúng.

Niêm mạc miệng có mức tưới máu cao và độ thấm thuốc thích hợp là đường dùng thuốc đặc biệt hấp dẫn để phân phối chất điều trị đến toàn thân. Ngoài ra, việc phân phối chất điều trị qua niêm mạc miệng giúp tránh được quá trình chuyển hoá sau khi vượt qua lần đầu ở gan, tránh được quá trình thoái biến do enzym bên trong đường dạ dày-ruột, và tạo ra quần thể enzym thích hợp hơn để hấp thu thuốc. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phân phối qua đường dưới lưỡi” được dùng để chỉ việc sử dụng chất điều trị qua niêm mạc lót phần đáy của miệng và/hoặc bụng lưỡi. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phân phối qua đường má” được dùng để chỉ việc sử dụng chất điều trị qua niêm mạc lót phần má.

Niêm mạc miệng bao gồm lớp ngoài cùng là biểu mô có vảy phân tầng. Dưới lớp này là màng nền, tức là lớp hạ niêm mạc, tiếp đó là lớp dưới niêm mạc là lớp trong cùng. Biểu mô của niêm mạc miệng là tương tự với các biểu mô có vảy phân tầng phát hiện được trong phần còn lại của cơ thể ở chỗ nó chứa lớp tế bào đáy có hoạt tính phân bào, tiến qua một số lớp trung gian biệt hoá đến các lớp trên bề mặt, nơi các tế bào tỏa ra từ bề mặt của biểu mô. Ví dụ, biểu mô của niêm mạc má thường có độ dày khoảng 40-50 lớp tế bào, trong khi biểu mô dưới lưỡi chứa số lớp tế bào ít hơn một chút. Các tế bào biểu mô gia tăng về kích thước và trở nên nhẵn hơn khi chúng tiến từ lớp đáy lên lớp trên bề mặt.

Thời gian thay mới biểu mô niêm mạc má, theo ước tính khoảng 5-6 ngày, là chỉ số đại diện cho thời gian thay mới biểu mô niêm mạc dưới lưỡi cũng như các biểu mô khác niêm mạc miệng [Harris, *et al.*, J. Pharm. Sci, Vol. 81, trang 1-10 (1992)]. Độ dày của niêm mạc miệng sẽ thay đổi tùy thuộc vào vị trí trong khoang miệng. Ví dụ, niêm mạc má có độ dày khoảng 500-800µm, trong khi niêm mạc vòm miệng cứng và mềm, niêm mạc dưới lưỡi, bụng lưỡi, và niêm mạc lợi có độ dày khoảng 100-200µm. Thành phần của biểu mô cũng thay đổi tùy thuộc vào vị trí trong khoang miệng. Ví dụ, niêm mạc ở các vùng chịu ứng suất cơ học (tức là lợi và vòm miệng cứng) được keratin hoá tương tự với biểu bì. Tuy nhiên, niêm mạc của vòm miệng mềm, vùng dưới lưỡi, và vùng má lại không được keratin hoá [Harris *et al.*, Tài liệu đã dẫn]. Các biểu mô keratin hoá chứa các lipid trung tính như các xeromit và axylxeromit, các lipid

trung tính này liên kết để tạo ra chức năng là vách ngăn. Do đó, các biểu mô này tương đối không thấm nước. Ngược lại, các biểu mô không keratin hoá, như biểu mô dưới lưỡi và má, không chứa các axylxeramit và chỉ chứa lượng nhỏ xeramit [Wertz, *et al.*, Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Sys., Vol. 8, trang 237-269 (1991); Squier, *et al.*, J. Invest. Dermat., Vol. 96, trang 123-126 (1991); Squier, *et al.*, "Oral Mucosal Drug Delivery," Ed. M. J. Rathbone, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., trang 1-26 (1996)]. Các biểu mô không keratin hoá còn chứa lượng nhỏ các lipit trung tính nhưng phân cực, ví dụ, cholesterol sulfat và glucosyl xeramit. Do đó, các biểu mô này được thấy là có tính thấm nước lớn hơn đáng kể so với các biểu mô keratin hoá.

Nói chung, ở mức nhất định, niêm mạc miệng là các biểu mô có tính rò ở mức trung gian giữa biểu bì và niêm mạc ruột. Ví dụ, theo ước tính, độ thấm của niêm mạc má lớn hơn khoảng 4-4000 lần so với độ thấm của da [Galey, *et al.*, J. Invest. Dermat., 67:713-717 (1976)]. Nói chung, độ thấm của các vùng khác nhau của niêm mạc miệng giảm theo thứ tự độ thấm của niêm mạc dưới lưỡi lớn hơn độ thấm của niêm mạc má, và độ thấm của niêm mạc má lớn hơn độ thấm của niêm mạc vòm miệng. Độ thấm này thường dựa trên độ dày tương đối và mức độ keratin hoá của các màng này, trong đó niêm mạc dưới lưỡi tương đối mỏng và không được keratin hoá, niêm mạc má dày và không được keratin hoá, và niêm mạc vòm miệng có độ dày ở mức trung gian, nhưng được keratin hoá.

Các tế bào biểu mô niêm mạc miệng được bao bọc bởi niêm dịch chủ yếu chứa phức hợp của các protein và hydrat cacbon có thể được gắn hoặc không được gắn với một số vùng nhất định trên bề mặt tế bào. Niêm dịch có thể có vai trò nhất định trong quá trình bám dính tế bào-tế bào, cũng như có tác dụng làm chất làm trơn để cho phép tế bào dịch chuyển tương đối với nhau [Tabak *et al.*, J. Oral Pathol., 11:1-17 (1982)]. Trong các biểu mô có vảy phân tầng phát hiện được ở các vị trí khác trong cơ thể, niêm dịch được tổng hợp bởi các tế bào tiết niêm dịch đặc hiệu như tế bào hình dài; tuy nhiên, trong niêm mạc miệng, niêm dịch được tiết ra bởi các tuyến nước bọt chính và phụ dưới dạng một phần của nước bọt [Tabak, *et al.*, Tài liệu đã dẫn; Rathbone, *et al.*, Adv. Drug Del. Rev., 13:1-22 (1994)]. Ở độ pH sinh lý, mạng niêm dịch mang điện tích âm do các gốc axit sialic và sulfat có mặt trên hydrat cacbon. Ở độ pH này, niêm dịch có thể tạo ra cấu trúc gel có tính bám dính mạnh gắn kết với bề mặt tế bào biểu mô dưới dạng lớp gelatin. Không bị ràng buộc vào lý thuyết cụ thể bất kỳ,

hệ đệm theo sáng chế có tác dụng trung hoà các gốc axit sialic trên hydrat cacbon và ngăn không cho chúng tương tác với chất điều trị, nhờ đó làm tăng hơn nữa khả năng thẩm thấu.

Một đặc điểm khác của môi trường trong khoang miệng là sự có mặt của nước bọt do các tuyến nước bọt tạo ra. Nước bọt là chất lỏng bảo vệ cho tất cả các mô trong khoang miệng. Nước bọt là chất lỏng chứa nước chứa chất hữu cơ và vô cơ với lượng khoảng 1%. Yếu tố chính quyết định đến thành phần của nước bọt là tốc độ dòng chảy, đến lượt mình, yếu tố này lại phụ thuộc vào các yếu tố như thời gian trong ngày, loại tác nhân kích thích, và mức độ kích thích. Độ pH của nước bọt thường nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0, tùy thuộc vào tốc độ dòng chảy. Ví dụ, ở tốc độ dòng chảy cao, nồng độ natri và bicacbonat gia tăng, do đó làm tăng độ pH. Do thể tích nước bọt hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2 lít, nên khoang miệng sẽ tạo ra môi trường nước để hydrat hoá và/hoặc hoà tan được phẩm dạng liều dùng cho niêm mạc miệng theo sáng chế.

Niem mạc dưới lưỡi là vùng có độ thấm cao nhất trong khoang miệng, và tạo ra khả năng hấp thu nhanh và độ sinh khả dụng cao của thuốc qua một đường dùng thuốc thuận tiện, khả dụng, và dễ được chấp nhận [Harris, *et al.*, Tài liệu đã dẫn]. Các dược phẩm dạng liều dùng qua đường dưới lưỡi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nén (ví dụ, viên nén hoà tan nhanh, viên nén hoà tan chậm), viên ngậm, kẹo, và viên nang gelatin mềm được nạp thuốc ở dạng lỏng. Các hệ như vậy tạo ra nồng độ dược chất rất cao ở vùng dưới lưỡi trước khi dược chất được hấp thu đến toàn thân qua niêm mạc dưới lưỡi. Do đó, niêm mạc dưới lưỡi là đặc biệt thích hợp để tạo ra sự khởi đầu tác dụng nhanh, và dược phẩm dạng liều dùng qua đường dưới lưỡi có thể được sử dụng để phân phối thuốc với các yêu cầu về khoảng thời gian phân phối ngắn hơn và/hoặc chế độ dùng thuốc ít thường xuyên hơn. Mặc dù niêm mạc má có khả năng thấm thấp hơn đáng kể so với vùng dưới lưỡi, nhưng cũng có thể quan sát được khả năng hấp thu nhanh và độ sinh khả dụng cao của thuốc khi sử dụng qua đường má. Các dược phẩm dạng liều dùng qua đường má thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kẹo cao su, viên nén (ví dụ, viên nén hoà tan nhanh, viên nén hoà tan chậm), viên ngậm, kẹo, và các dạng thuốc tương tự. Cả niêm mạc má và niêm mạc dưới lưỡi đều tạo ra khả năng hấp thu và độ sinh khả dụng gia tăng của thuốc tốt hơn nhiều so với đường dạ dày-ruột.

Để làm tăng độ thấm thuốc qua niêm mạc miệng, chất tăng thấm có thể được thêm vào được phẩm dạng liều theo sáng chế. Chất tăng thấm có thể thuộc loại có khả năng làm thay đổi tính chất của niêm mạc miệng để làm tăng tính thấm, hoặc thuộc loại có khả năng làm thay đổi tính chất của chất điều trị để làm tăng tính thấm qua niêm mạc miệng. Các chất tăng thấm thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyoxyetylen 23-lauryl ete, aprotin, azon, benzalkoni clorua, xetylpyridini clorua, xetyltrimetylamoni bromua, xyclodextrin, dextran sulfat, axit lauric, propylen glycol, lysophosphatidylcholin, menthol, metoxysalixylat, metyloleat, axit oleic; phosphatidylcholin, polyoxyetylen, polysorbat 80, axit natri etylendiamintetraaxetic (“EDTA”), natri deoxycholat, natri glycocholat, natri glycodeoxycholat, natri lauryl suflat, natri salixylat, natri taurocholat, natri taurodeoxycholat, cũng như một số hợp chất sulfoxit và glycosit nhất định, và tổ hợp của chúng.

Cần lưu ý rằng mặc dù việc phân phối qua niêm mạc miệng là được ưu tiên theo sáng chế, nhưng phương pháp phân phối bất kỳ có khả năng phân phối chất có hoạt tính điều trị đến vách niêm mạc, nơi nó có thể khởi đầu tác dụng điều trị cũng có thể được tính đến, các chế phẩm phân phối qua niêm mạc khác như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc đạn (cả thuốc đạn để đặt trực tràng và thuốc đạn để đặt âm đạo), thuốc phun mù (cả phun mù qua đường miệng và mũi), mảnh cấy dưới da, và viên nang giải phóng có kiểm soát để cho phép chế phẩm di chuyển qua vùng dạ dày của bệnh nhân, ví dụ viên nang giải phóng có kiểm soát theo độ pH.

E. Cơ chế tác dụng

Chế phẩm chứa chất có hoạt tính điều trị theo sáng chế được thấy là có tác dụng làm chất hoạt hoá con đường hoạt hoá không cổ điển (alternative pathway – AP) trong hệ thống bổ thể của hệ miễn dịch tự nhiên. Mặc dù không muốn bị ràng buộc vào lý thuyết cụ thể bất kỳ, cần thấy rằng chế phẩm chứa chất có hoạt tính điều trị theo sáng chế gây tác dụng bằng cách khởi đầu một loạt quá trình trong con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển và điều biến quá trình tạo C3-convertaza. Tiếp đó, hợp chất này, C3-convertaza, sẽ điều biến con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển thông qua vòng khuếch đại bổ thể C3 để tạo ra C5, đây được biết là chất có tác dụng diệt virus, không kể các tác dụng khác.

Fig.1 minh họa sơ đồ chung của con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển và hệ thống bổ thể. Fig.2 minh họa sơ đồ chung của con đường hoạt hoá bổ thể cổ điển và con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển, theo sáng chế. Như được thể hiện chung trong Fig.1, con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển được khởi đầu nhờ quá trình tự thủy phân C3, đây là chất có nhiều trong huyết tương. Quá trình “chạy không” này diễn ra thông qua việc tự phân cắt liên kết thioeste trong C3 để tạo ra C3(H₂O). Sự thay đổi về hình dạng này cho phép gắn kết Yếu tố B trong protein huyết tương, nhờ đó cho phép Yếu tố D phân cắt Yếu tố B thành Ba và Bb. Bb trở thành một phần của C3(H₂O) để tạo ra C3(H₂O)Bb. Phức hợp này còn được gọi là C3-convertaza pha lỏng. Mặc dù chỉ được tạo ra với lượng nhỏ, nhưng convertaza có thể phân cắt nhiều C3 thành C3a và C3b.

C3-convertaza trong con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển bao gồm các yếu tố B và D được hoạt hoá để tạo ra một hợp chất không ổn định có thể trở nên ổn định sau khi gắn kết với properdin, một protein trong huyết thanh. Sau khi tạo ra C3 convertaza, hệ thống bổ thể sẽ đi theo con đường tương tự, bất kể phương pháp hoạt hoá nào (không cổ điển, cổ điển, hoặc MBL). Việc phân đoạn C3b gắn kết với C3-convertaza trong con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển sẽ tạo ra C5-convertaza tương tự với con đường hoạt hoá bổ thể MBL hoặc con đường hoạt hoá bổ thể cổ điển. C5-convertaza trong con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển bao gồm C3bBbC3b, còn được gọi là C3b2Bb (thay cho C4b2a3b trong các con đường hoạt hoá khác).

Trên Fig.2, cả con đường hoạt hoá bổ thể cổ điển lẫn con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển đều được thể hiện dưới dạng các sơ đồ minh họa chung, với dòng của con đường được thể hiện chi tiết hơn so với sơ đồ chung được thể hiện trên Fig.1. Con đường hoạt hoá bổ thể cổ điển được khởi động bằng cách hoạt hoá phức hợp C1 (bao gồm 1 phân tử C1q, 2 phân tử C1r và 2 phân tử C1s, nhờ đó tạo ra C1qr²s²), quá trình này diễn ra khi C1q gắn kết với IgM hoặc IgG được tạo phức với kháng nguyên (một IgM đơn nhất cũng có thể khởi động con đường này, trong khi phải cần đến nhiều IgG), hoặc khi C1q gắn kết trực tiếp với bề mặt của tác nhân gây bệnh. Gắn kết này cũng tạo ra các thay đổi về cấu hình riêng trong phân tử C1q, nhờ đó gây hoạt hoá hai phân tử C1r (serin proteaza). Tiếp đó, chúng phân cắt C1s (một serin proteaza khác). Tại thời điểm này, thành phần C1r²s² phân tách C4, tiếp đó phân tách C2, để tạo ra C4a, C4b, C2a, và C2b. C4b và C2b gắn kết với nhau để tạo ra C3-convertaza (phức

hợp C4b2b) trong con đường hoạt hoá cổ điển, phức hợp này thúc đẩy quá trình phân cắt C3 thành C3a và C3b; sau đó C3b liên kết với C4b2b (C3 convertaza) để tạo ra C5 convertaza (phức hợp C4b2b3b). Việc ức chế C1r và C1s được kiểm soát bởi chất ức chế C1. C3-convertaza có thể được ức chế bởi yếu tố tăng tốc phân huỷ (decay accelerating factor – DAF), yếu tố này gắn kết với màng huyết tương của hồng cầu thông qua móc neo GPI.

Con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển được hoạt hoá liên tục ở mức độ thấp, tương tự với động cơ ô tô ở trạng thái chạy không, nhờ quá trình tự thủy phân C3 gây ra do sự phá vỡ liên kết nội thioeste (C3 tương đối không ổn định trong môi trường nước). Con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển không dựa trên các kháng thể gắn kết với tác nhân gây bệnh như các con đường hoạt hoá bổ thể khác. C3b được tạo ra từ C3 nhờ phức hợp enzym C3 convertaza trong pha lỏng được khử hoạt nhanh bởi yếu tố H và yếu tố I, như C3 tương tự C3b là sản phẩm tự phân cắt của thioeste nội. Ngược lại, khi thioeste nội của C3 phản ứng với nhóm hydroxyl hoặc amino của phân tử trên bề mặt tế bào hoặc tác nhân gây bệnh, thì C3b, khi đó gắn kết cộng hoá trị với bề mặt, được bảo vệ để không bị khử hoạt tính qua trung gian yếu tố H. Khi đó, C3b gắn kết với bề mặt có thể gắn kết với yếu tố B để tạo ra C3bB. Khi có mặt yếu tố D, phức hợp này được phân cắt thành Ba và Bb. Bb sẽ được liên kết với C3b để tạo ra C3bBb, là C3 convertaza trong con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển. Phức hợp C3bBb được làm ổn định bằng các oligome gắn kết của yếu tố P. Tiếp đó, C3 convertaza, C3bBbP, có tác dụng làm enzym để phân cắt C3 ở mức lớn hơn nhiều, một lượng C3 convertaza nhất định sẽ gắn kết cộng hoá trị với cùng bề mặt giống như C3b. C3b mới gắn kết này tạo ra hoạt tính mạnh hơn của B, D và P và khuếch đại quá trình hoạt hoá bổ thể ở mức mạnh hơn. Khi bổ thể được hoạt hoá trên bề mặt tế bào, quá trình hoạt hoá này bị giới hạn bởi các protein điều hoà bổ thể nội sinh bao gồm CD35, CD46, CD55 và CD59, tùy thuộc vào tế bào. Nói chung, các tác nhân gây bệnh không có protein điều hoà bổ thể (có nhiều ngoại lệ mà trong đó phản ánh khả năng thích ứng của tác nhân gây bệnh là vi sinh vật đối với sự bảo vệ miễn dịch của động vật có xương sống). Do đó, con đường hoạt hoá bổ thể không cổ điển có thể phân biệt yếu tố tự thân với yếu tố không tự thân dựa trên khả năng biểu hiện các protein điều hoà bổ thể trên bề mặt. Các tế bào của vật chủ không tích lũy C3b (và phân đoạn phân giải protein của C3b được gọi là iC3b) trên bề mặt tế bào do quá trình này bị ngăn cản bởi

các protein điều hoà bổ thể, trong khi các tế bào lạ, tác nhân gây bệnh và các bề mặt bất thường có thể có nhiều C3b và iC3b.

Do tác dụng của chế phẩm theo sáng chế trong việc điều hoà (điều hoà tăng hoặc điều hoà giảm) con đường hoạt hoá không cổ điển trong hệ thống bổ thể, nên các chế phẩm và được phẩm được mô tả chi tiết ở đây có thể được sử dụng trong các ứng dụng điều trị để điều trị nhiều bệnh khác nhau khác (ngoài các bệnh gan và rối loạn ở gan) được bổ thể hướng đến, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh nhiễm virus khác, bệnh nhiễm khuẩn, chứng kháng insulin (bệnh đái tháo đường Typ II), các khối u rắn, và các bệnh liên quan đến stress do oxy hoá, không kể các bệnh khác, và như được mô tả trên đây. Ví dụ, chế phẩm chứa sản phẩm phân giải vi khuẩn gram dương tự nhiên, không tổng hợp theo sáng chế có thể có tác dụng đối với một hoặc nhiều TLR hoặc NOD, như được bàn luận chi tiết dưới đây.

Thụ thể giống Toll (Toll-like receptor – TLR)

TLR là các thụ thể phân tử được bảo toàn có khả năng nhận biết các cấu trúc từ vi khuẩn, nấm, động vật đơn bào, và virus. Việc hoạt hoá TLR sẽ khởi động một loạt quá trình nội bào để gây ra phản ứng miễn dịch tự nhiên đặc trưng bởi quá trình tạo ra các cytokin tiền viêm. TLR khởi đầu quá trình truyền tín hiệu từ vùng TIR trong chất tế bào, được bảo toàn trong số tất cả các TLR. Phân tử chất thích ứng MyD88, chứa cả vùng TIR và lần vùng chết, liên kết với vùng TIR của TLR và các protein IRAK. Việc phosphoryl hoá IRAK sẽ gây liên kết với TRAF6 và sau đó hoạt hoá NF- κ B và gây tiết các cytokin tiền viêm. A52R, một protein điều hoà miễn dịch từ virus vaccinia, trước đây đã được chứng minh là chất ức chế nội bào đối với quá trình truyền tín hiệu phụ thuộc vào TIR. Khi được biểu hiện trong các tế bào HEK293, A52R được chứng minh là có tác dụng ức chế quá trình hoạt hoá NF- κ B để đáp ứng với sự kích thích được tạo bởi nhiều TLR khác nhau, trong đó bao gồm TLR4, TLR5, và tổ hợp của TLR2 và 6, và TLR 2 và 1. Ngoài ra, A52R còn ức chế quá trình hoạt hoá NF- κ B để đáp ứng với Poly (I:C), một phối tử tổng hợp của TLR3. TLR3 liên quan đến phản ứng miễn dịch tự nhiên để kháng lại virus.

Sự khởi động phản ứng viêm với các tác nhân gây bệnh là một thành phần quan trọng của phản ứng miễn dịch tự nhiên và được tạo ra để kiểm soát sự nhiễm bệnh. Tuy nhiên, việc tạo ra các chất trung gian gây viêm trong thời gian kéo dài có thể gây

ra bệnh viêm mạn tính, gây tổn thương mô và dẫn đến sự tiến triển bệnh lý. Quá trình truyền tín hiệu này được khởi động nhờ các tương tác PAMP/TLR và đạt đến cực điểm khi hoạt hoá tế bào, quá trình này liên quan đến nhiều tình trạng bệnh lý bao gồm bệnh nhiễm khuẩn, bệnh tự miễn, bệnh hen, bệnh tim và bệnh ung thư. Ví dụ, đã có giả thuyết cho rằng bệnh nhiễm khuẩn xảy ra khi vi khuẩn và sản phẩm của chúng hoạt hoá mạng lưới bị mất kiểm soát của các chất trung gian có nguồn gốc từ vật chủ, như các cytokin tiền viêm, quá trình này dẫn đến tình trạng suy đa cơ quan, trụy tim mạch và tử vong. Đáp ứng bất thường với quá trình truyền tín hiệu TLR có thể gây đáp ứng hoạt hoá tế bào quá mức góp phần gây ra bệnh nhiễm khuẩn. Bệnh viêm cũng là khía cạnh quan trọng của bệnh tự miễn, và được giả thuyết là có vai trò trong quá trình phá huỷ mô trong các bệnh như bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm đa khớp dạng thấp và bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin. Các tế bào của hệ miễn dịch tự nhiên có vai trò thiết yếu trong miễn dịch mắc phải/thích ứng. Các protein TLR có liên quan đến quá trình trưởng thành và hoạt hoá tế bào đuôi gai, loại tế bào trình diện kháng nguyên được coi là thích hợp nhất để phát triển miễn dịch mắc phải. Bệnh hen do dị ứng là một ví dụ về bệnh viêm mạn tính có phản ứng miễn dịch thích ứng, và quá trình truyền tín hiệu TLR được giả thuyết là đóng vai trò quan trọng trong pha cảm ứng kiểu hình dị ứng. Bệnh nhiễm vi khuẩn và virus, gây ra tình trạng hoạt hoá tế bào gây viêm gia tăng, là nguyên nhân chính gây ra tình trạng kịch phát trong các bệnh như bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease – COPD). Việc hiểu và điều biến con đường hoạt hoá tế bào TLR có khả năng cung cấp lợi ích điều trị đối với nhiều bệnh khác nhau có bệnh căn do viêm. Liệu pháp điều trị bệnh viêm bao gồm việc sử dụng aspirin và glucocorticoid để phong bế quá trình hoạt hoá NF- κ B và hướng đến các chất trung gian gây viêm đặc hiệu như TNF- α . Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy việc phong bế quá trình tương tác của các TLR và phối tử của chúng, hoặc ức chế quá trình biểu hiện TLR có thể cung cấp các liệu pháp mới để kiểm soát bệnh viêm. Việc nhận biết các protein có liên quan đến quá trình truyền tín hiệu TIR, và xác định các đặc tính phân tử của chúng, sẽ giúp phát triển các chất có hoạt tính ức chế các điểm đặc hiệu trong quá trình truyền tín hiệu TIR. Việc ức chế nhiều đáp ứng phụ thuộc vào TLR bằng cách hướng đến các thành phần truyền tín hiệu phổ biến, có thể là một liệu pháp hữu hiệu hơn để kiểm soát phản ứng viêm. Do đó, theo các phương án khác nữa của sáng chế, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị rối

loạn viêm hoặc rối loạn khác có liên quan đến hệ thống bẩm sinh là rối loạn liên quan đến TLR (ví dụ bệnh viêm do TLR gây ra), phương pháp này bao gồm việc sử dụng chế phẩm như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu điều trị, trong đó TLR được tác động là một hoặc nhiều TLR trong số TLR 2, TLR 3, TLR 4, TLR 5, TLR 7, TLR 8 và TLR 9.

Theo các phương án khác của sáng chế, chế phẩm theo sáng chế có thể có tác dụng điều biến hoặc nói cách khác là tác động đến protein Nod2 và/hoặc các axit nucleic mã hoá protein Nod2. Protein Nod2 được thấy là có cấu trúc tương đồng với protein Nod1. Apaf-1 và Nod1 (còn được gọi là CARD4) là protein thuộc họ các protein nội bào bao gồm vùng thu hút caspaza (caspase-recruitment domain – CARD) có đầu tận cùng NH₂, vùng gắn kết với nucleotit (nucleotit-binding domain – NBD) ở vị trí trung tâm và vùng điều hoà có đầu tận cùng COOH [Bertin, *et al.*, J. Biol. Chem. 274: 12955-12958 (1999); Inohara, *et al.*, J. Biol. Chem. 274: 14560-14568 (1999)]. Trong khi Apaf-1 có các đơn vị lặp WD40, thì Nod1 chứa các đơn vị lặp giàu leuxin (leucine-rich repeat – LRR) ở đầu tận cùng C của nó. Sự tương tự về cấu trúc và chức năng giữa Apaf-1 và Nod1 cho thấy rằng các protein này có cơ chế phân tử chung cho chức năng hoạt hoá và chức năng làm chất thực hiện. Trong trường hợp Apaf-1, các đơn vị lặp WD-40 có tác dụng làm vùng nhận biết hư tổn trong ty thể bằng cách gắn kết với sắc tố tế bào c, nhờ đó cho phép Apaf-1 oligome hoá và tương tác với procaspaza-9 thông qua tương tác ưa kháng nguyên đặc hiệu CARD-CARD [Zou, *et al.*, J. Bio. Chem. 274: 11549-11556 (1999)]. Quá trình oligome hoá Apaf-1 được NBD làm trung gian và được cho là sẽ gây hoạt hoá các phân tử procaspaza-9 liên kế và phân giải protein trong phức hợp thể chết tế bào (apoptosome) [Hu *et al.*, J. Bio. Chem. 273: 33489 34494 (1998)].

Nod2 là protein chứa LRR có cấu trúc và chức năng tương tự với Nod1. Các nghiên cứu đã cho thấy rằng Nod2 có khả năng hoạt hoá NF- κ B, nhưng không như Nod1, Nod2 chủ yếu được biểu hiện ở bạch cầu đơn nhân to. Sáng chế không bị giới hạn ở cơ chế tác dụng cụ thể bất kỳ. Trên thực tế, việc hiểu cơ chế tác dụng là không cần thiết để thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, Nod2 là protein thuộc họ Nod1/Apaf-I, họ này có khả năng hoạt hoá NF- κ B thông qua tương tác với các CARD có đầu tận cùng NH₂ của nó, do các vùng này rõ ràng là cần thiết và đủ để hoạt hoá NF- κ B. Ngoài ra,

Nod2 còn liên kết với RICK thông qua tương tác ưa kháng nguyên đặc hiệu CARD-CARD.

Theo các khía cạnh khác của sáng chế, chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong điều trị để kích thích Cdk5 ở đối tượng khi sử dụng chế phẩm này. Cdk5, một kinaza thuộc họ kinaza phụ thuộc vào xyclin (cyclin-dependent kinase – cdk), chủ yếu có hoạt tính ở các noron, nơi hoạt tính của nó được điều tiết một cách chặt chẽ bởi các chất hoạt hoá noron p35 và p39 của nó. Cdk5 có liên quan đến quá trình điều tiết chức năng thích hợp của noron; ngoài ra, việc mất điều tiết Cdk5 đã được thấy là có liên quan đến bệnh Alzheimer và bệnh xơ cứng cột bên teo cơ. Điều được trông đợi theo sáng chế là chế phẩm tự nhiên, không tổng hợp theo sáng chế có tác dụng điều trị tích cực đối với hoạt tính của Cdk5 và đối với quá trình biểu hiện các protein Cdk5 và p35 ở đối tượng. Ví dụ, thấy rằng khi được sử dụng cho đối tượng cần điều trị, chế phẩm theo sáng chế có tác dụng kích thích hoạt tính của Cdk5 và gây điều hoà tăng mức độ biểu hiện cấu trúc dưới đơn vị có chức năng điều tiết và xúc tác của nó ở các tế bào sống.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được đưa ra để chứng minh cho các phương án được ưu tiên của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các kỹ thuật được mô tả trong các ví dụ dưới đây là các kỹ thuật được các tác giả sáng chế phát hiện là có thể giúp thực hiện tốt sáng chế, do đó có thể được coi là các phương án ưu tiên để thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng trên cơ sở bản mô tả sáng chế, nhiều thay đổi có thể được tạo ra trong các phương án cụ thể được mô tả và vẫn thu được kết quả giống hoặc tương tự mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Bào chế chế phẩm chứa hoạt chất

Để bào chế chế phẩm dùng làm ví dụ như được mô tả ở đây thích hợp để thử nghiệm trong điều trị và thử nghiệm bổ sung đối với dòng tế bào, như trong các thử nghiệm sàng lọc, thử nghiệm hoạt chất.

Lên men: Các tế bào vi khuẩn gram dương, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, được lên men trong 500 lít môi trường thích hợp trong thời gian khoảng 120 giờ.

Phân lập tế bào: Tiến hành ly tâm 500 lít canh nuôi cấy và rửa khối tế bào thu được ba lần bằng nước khử ion. Công đoạn này tạo ra khoảng 60kg khối tế bào ướt.

Phân giải và tinh chế: Hoàn nguyên khối tế bào ướt thu được và điều chỉnh độ pH đến 6,8-7,0. Thêm lysozym clorua (chiết được từ lòng trắng trứng gà) vào để tạo ra dung dịch có nồng độ lysozym clorua là 500 phần triệu. Khuấy huyền phù đặc thu được và duy trì nhiệt độ ở 40-50°C trong 24 giờ. Sau khi phân giải, các thành phần có hoạt tính có mặt trong pha lỏng. Thu hồi vật liệu dạng lỏng chứa các thành phần có hoạt tính tan trong nước này bằng cách ly tâm để loại bỏ chất rắn, tiếp đó rửa ba lần bằng nước khử ion. Hỗn hợp thu được được làm đông lạnh dưới dạng cốm và chất rắn còn lại trong hỗn hợp ly tâm được loại bỏ.

Bào chế: Làm đông khô cốm đã đông lạnh để tạo ra bột khô và nghiền, nếu cần. Trộn vật liệu thu được với chất tăng cường tác dụng, như N-acetyl D-glucosamin HCl (NAG), để tạo ra hỗn hợp gồm *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* đã phân giải và NAG. Sau đó, sản phẩm này được sử dụng trong các thử nghiệm sàng lọc dưới đây.

Ví dụ 2: Sàng lọc TLR

Mức độ kích thích TLR được thử nghiệm bằng cách đánh giá mức độ hoạt hoá NF-κB trong các tế bào HEK293 biểu hiện một TLR hoặc NLR (Nod-like receptor – thụ thể giống Nod) nhất định. Hoạt tính của các mẫu được thử nghiệm trên bảy TLR khác nhau của người: TLR2, 3, 4, 5, 7, 8 và 9 (Invivogen, San Diego, CA), và trên hai NLR khác nhau của người (NOD1 và NOD2). Mỗi phối tử được thử nghiệm ở nồng độ cuối là 1/100 dung dịch gốc trên các tế bào chứa TLR hoặc NLR, và được so sánh với các phối tử đối chứng, như được mô tả dưới đây. Công đoạn này được thực hiện trên ba mẫu lặp.

Các phối tử đối chứng, dòng tế bào đối chứng, và sản phẩm mẫu được sử dụng trong các ví dụ này được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2: Thông tin về các phối tử đối chứng và dòng tế bào đối chứng được sử dụng trong các thử nghiệm sàng lọc

Phối tử đối chứng	TLR2: HKLM (<i>Listeria monocytogenes</i> bị giết bằng nhiệt) với mật độ 10^8 tế bào/ml
-------------------	--

	TLR3: Poly(I:C) ở nồng độ 1 µg/ml
	TLR4: E. coli K12 LPS ở nồng độ 100 ng/ml
	TLR5:
	TLR7: CL097 ở nồng độ 1 µg/ml
	TLR8: CL075 ở nồng độ 1 µg/mL
	TLR9: CpG ODN 2006 ở nồng độ 100 ng/ml
	NOD1: C12iEDAP ở nồng độ 10 µg/ml
	NOD2: L18-MDP ở nồng độ 100 ng/ml
Dòng tế bào đối chứng	HEK293/Null1: TNFα ở nồng độ 1 µg/ml (đối chứng cho TLR 2, 3, 5, 8, 9 và NOD 1 của người)
	HEK293/Null1-k: TNFα ở nồng độ 1 µg/ml (đối chứng cho TLR7 của người)
	HEK293/Null2: TNFα ở nồng độ 1 µg/ml (đối chứng cho TLR4 và NOD2 của người)
Mẫu	Sản phẩm phân giải của <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> (dịch pha loãng 1/10 được điều chế trong nước không chứa nội độc tố vô trùng)

Quy trình chung: Mức độ kích thích TLR trong phép sàng lọc này được thử nghiệm bằng cách đánh giá mức độ hoạt hoá NF-κB trong các tế bào HEK293 biểu hiện một TLR nhất định. Gen chỉ thị phosphatase kiềm tiết ra được kiểm soát bởi gen khởi đầu được cảm ứng bởi yếu tố phiên mã NF-κB. Mức độ kích thích TLR trong phép sàng lọc này được thử nghiệm bằng cách đánh giá mức độ hoạt hoá NF-κB trong các tế bào HEK293 biểu hiện một TLR hoặc NLR nhất định. Gen chỉ thị này cho phép theo dõi quá trình truyền tín hiệu qua TLR/NLR, trên cơ sở mức độ hoạt hoá NF-κB. Thêm 20µl mẫu (sản phẩm phân giải) hoặc phối tử đối chứng dương tính vào các lỗ trong đĩa có 96 lỗ (tổng thể tích 200µl) chứa các tế bào thích hợp (50.000-75.000 tế bào/lỗ). Thêm môi trường vào các lỗ được thiết kế để phát hiện mức độ biểu hiện của SEAP (secreted alkaline phosphatase – phosphatase kiềm tiết ra) được cảm ứng bởi

NF- κ B. Sau khi ủ trong thời gian 16-20 giờ, đọc mật độ quang (optical density – OD) ở 650nm trên bộ dò hấp thụ Molecular Devices Spectra Max 340PC và ghi kết quả.

Kết quả sàng lọc của các thử nghiệm này được thể hiện bằng biểu đồ trên Fig.3, và được thể hiện trong các bảng kết quả dữ liệu sàng lọc được thể hiện trên Fig.5. Kết quả so sánh với dòng tế bào đối chứng được thể hiện bằng biểu đồ trên Fig.4, và trong các dữ liệu được thể hiện trong các bảng tóm tắt trên Fig.6. Trên cơ sở xem xét các kết quả này, có thể thấy rõ rằng mẫu sản phẩm phân giải được thử nghiệm có khả năng hoạt hoá TLR2, 4 và NOD2 của người ở nồng độ 1/100.

Các phương án khác và phương án bổ sung sử dụng một hoặc nhiều khía cạnh của sáng chế được mô tả trên đây có thể được tạo ra mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Ví dụ, hai hoặc nhiều hoạt chất từ hai vi khuẩn gram dương riêng rẽ có thể được sử dụng để bào chế chế phẩm có hoạt tính để sử dụng trong các ứng dụng điều trị. Ngoài ra, các phương pháp và phương án khác nhau của các phương pháp dùng thuốc qua đường miệng có thể được kết hợp với nhau để tạo ra các biến thể của các phương pháp và phương án được mô tả ở đây. Phần bản luận về các thành phần ở số ít có thể bao hàm các thành phần này ở số nhiều và ngược lại.

Thứ tự của các công đoạn có thể được thực hiện theo nhiều trình tự khác nhau, trừ khi có giới hạn cụ thể khác. Các công đoạn khác nhau được mô tả ở đây có thể được kết hợp với các công đoạn khác, xen giữa các công đoạn đã được mô tả, và/hoặc được tách thành nhiều công đoạn. Tương tự, các thành phần đã được mô tả về chức năng và có thể được thể hiện dưới dạng các thành phần riêng rẽ hoặc có thể được kết hợp thành các thành phần có nhiều chức năng.

Sáng chế đã được mô tả trên cơ sở các phương án được ưu tiên và các phương án khác và không phải mọi phương án của sáng chế đều đã được mô tả. Các thay đổi và cải biến có tính hiển nhiên đối với các phương án đã mô tả có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này tạo ra. Không được sử dụng các phương án đã được mô tả và chưa được mô tả nhằm làm hạn chế hoặc giới hạn phạm vi hoặc khả năng áp dụng của sáng chế đã được các tác giả sáng chế tạo ra, thay vào đó, sáng chế chỉ bị hạn chế hoặc giới hạn theo các quy định pháp luật về sáng chế, tất cả biến đổi và cải tiến đối với sáng chế mà vẫn nằm trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo dưới đây

hoặc biến thể tương đương với đối tượng nêu trong các điểm yêu cầu bảo dưới đây đều nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng để điều trị rối loạn ở gan và bệnh gan, trong đó chế phẩm này chứa:
 - (a) sản phẩm phân giải và/hoặc chất chiết vách tế bào từ vi khuẩn gram dương, hoặc muối được dụng của nó;
 - (b) chất tăng cường tác dụng tùy ý; và
 - (c) chất mang tùy ý;
 trong đó chế phẩm này được bào chế để giải phóng qua đường miệng; và
 trong đó chế phẩm này được bào chế để hòa tan trong thời gian không ít hơn 1 phút sau khi sử dụng.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa chất giải phóng có kiểm soát.
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó vi khuẩn gram dương được chọn từ nhóm bao gồm *Bacillus coagulans* (*Lactobacillus sporogenes*), *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus lactis*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus helveticus*, và tổ hợp của chúng.
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất tăng cường tác dụng được chọn từ nhóm bao gồm các axit amin, đường amino và đường.
5. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chất tăng cường tác dụng được chọn từ nhóm bao gồm poly-L-lysine, glucosamine, poly-L-arginine, galactosamine, N-acetylmannosamine (NAM; N-Ac-Man), N-acetylglucosamine (NAG; N-Ac-Glc), N,N'-diacetylglucosamine (NAG-NAG; N,N'-diacetylchitobiose), N,N',N'',N'''-tetraacetylglucosamine (NAG-NAG-NAG-NAG; N,N',N'',N'''-tetraacetylchitotetraose), và hỗn hợp của chúng.
6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất mang được chọn từ nhóm bao gồm chất kết dính, chất nền gom, và tổ hợp của chúng.

7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chất nền gồm chứa ít nhất một polyme kỵ nước và ít nhất một polyme ưa nước.
8. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chất kết dính được chọn từ nhóm bao gồm đường, rượu đường và tổ hợp của chúng.
9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó rượu đường được chọn từ nhóm bao gồm manitol, sorbitol, xylitol và tổ hợp của chúng.
10. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này ở dạng liều dùng được chọn từ nhóm bao gồm viên ngậm hình thoi, kẹo cao su, viên nén nhai được, kẹo và viên nén hoà tan.
11. Chế phẩm theo điểm 10, trong đó viên nén hoà tan được chọn từ nhóm bao gồm viên nén hòa tan chậm và viên nén hòa tan nhanh.
12. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa được chất kháng viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID).
13. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó cỡ hạt trung bình của sản phẩm phân giải hoặc chất chiết vách tế bào từ vi khuẩn gram dương hoặc muối được dụng của nó là nhỏ hơn hoặc bằng cỡ hạt trung bình của chất mang.
14. Chế phẩm theo điểm 13, trong đó chế phẩm này ở dạng viên ngậm hình thoi hoặc viên nén hòa tan.
15. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này được bào chế để giải phóng qua đường trong má hoặc dưới lưỡi.
16. Chế phẩm theo điểm 15, trong đó chế phẩm này được bào chế để hòa tan trong thời gian không ít hơn 2 phút sau khi sử dụng.

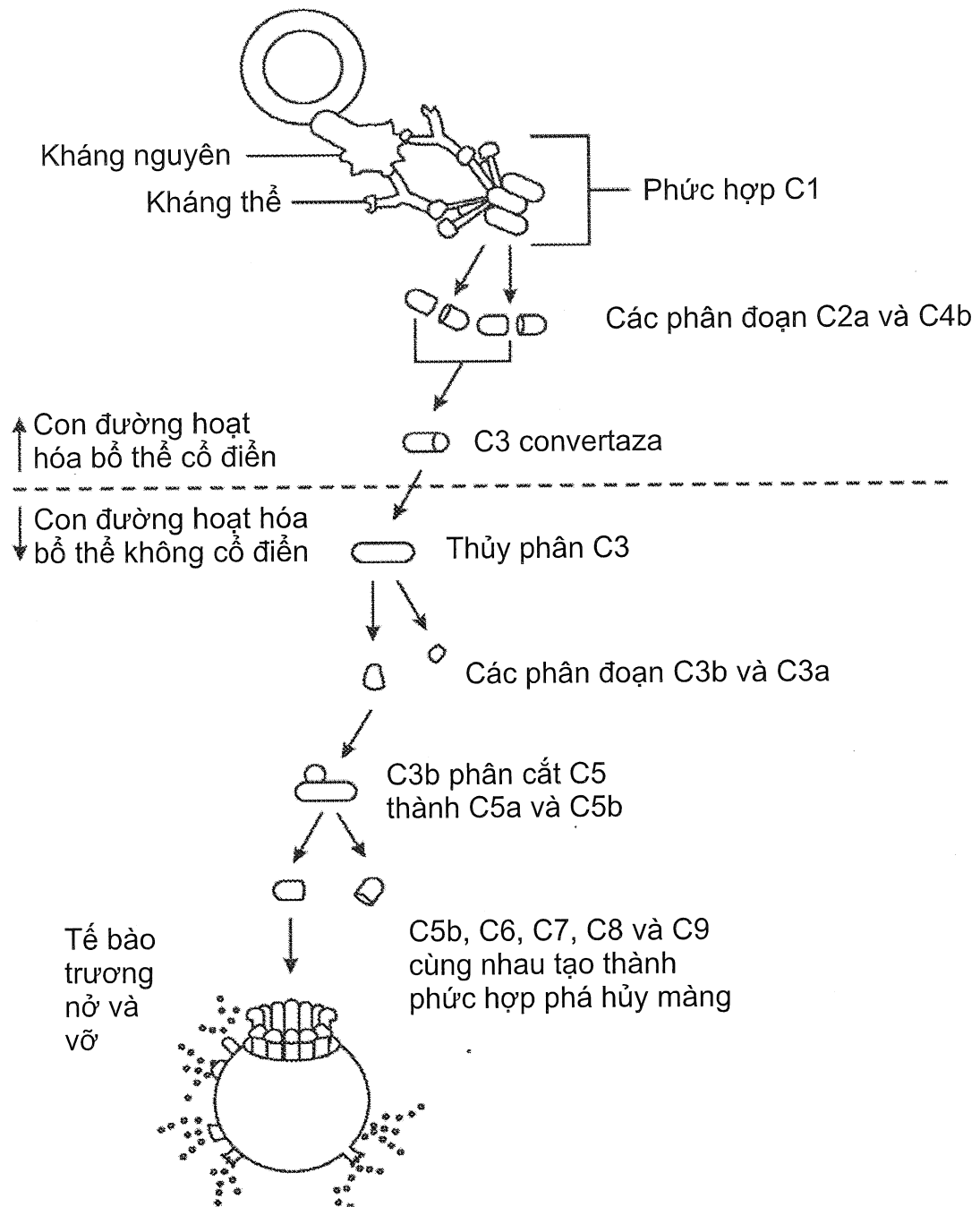


FIG. 1

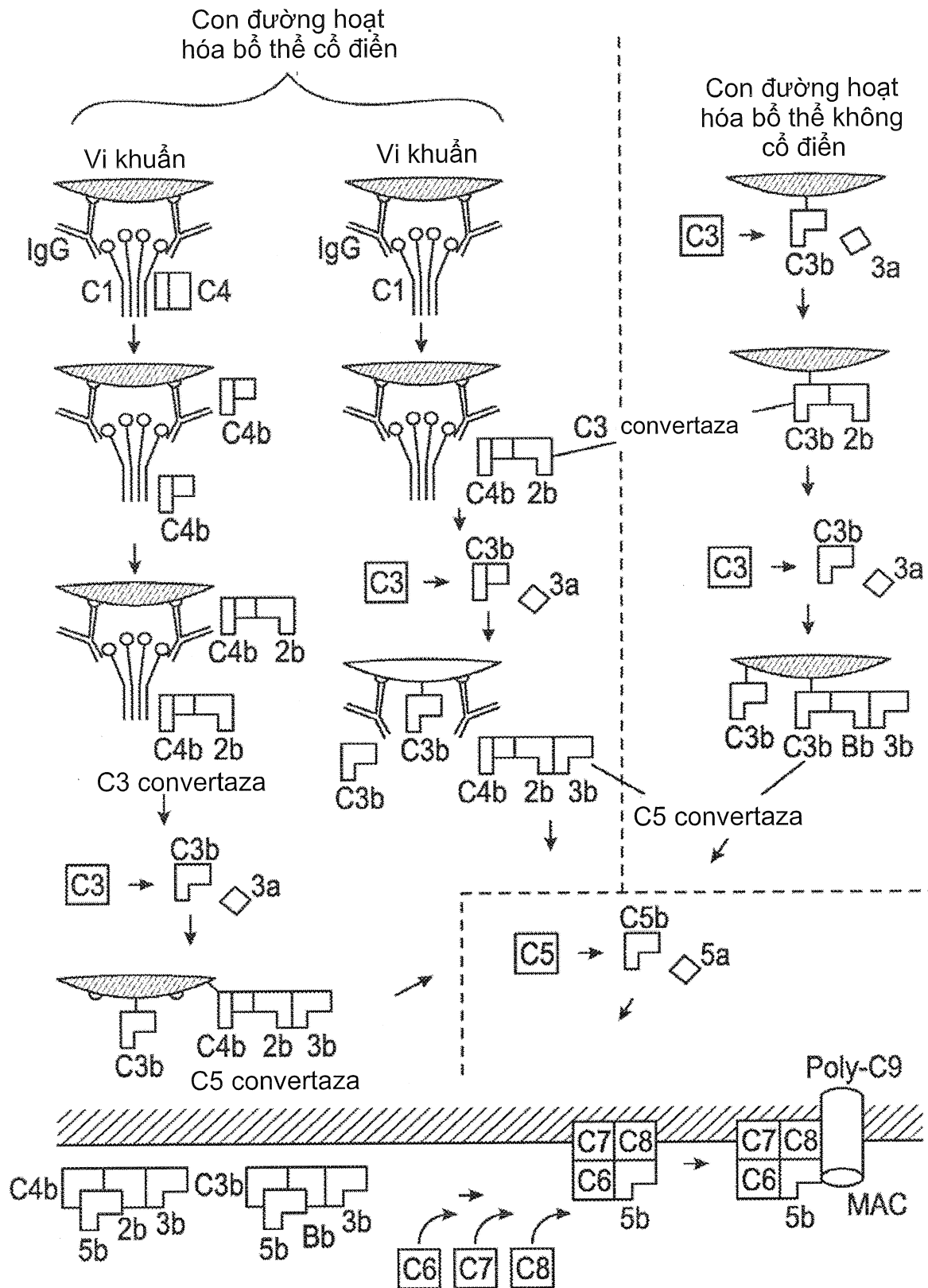
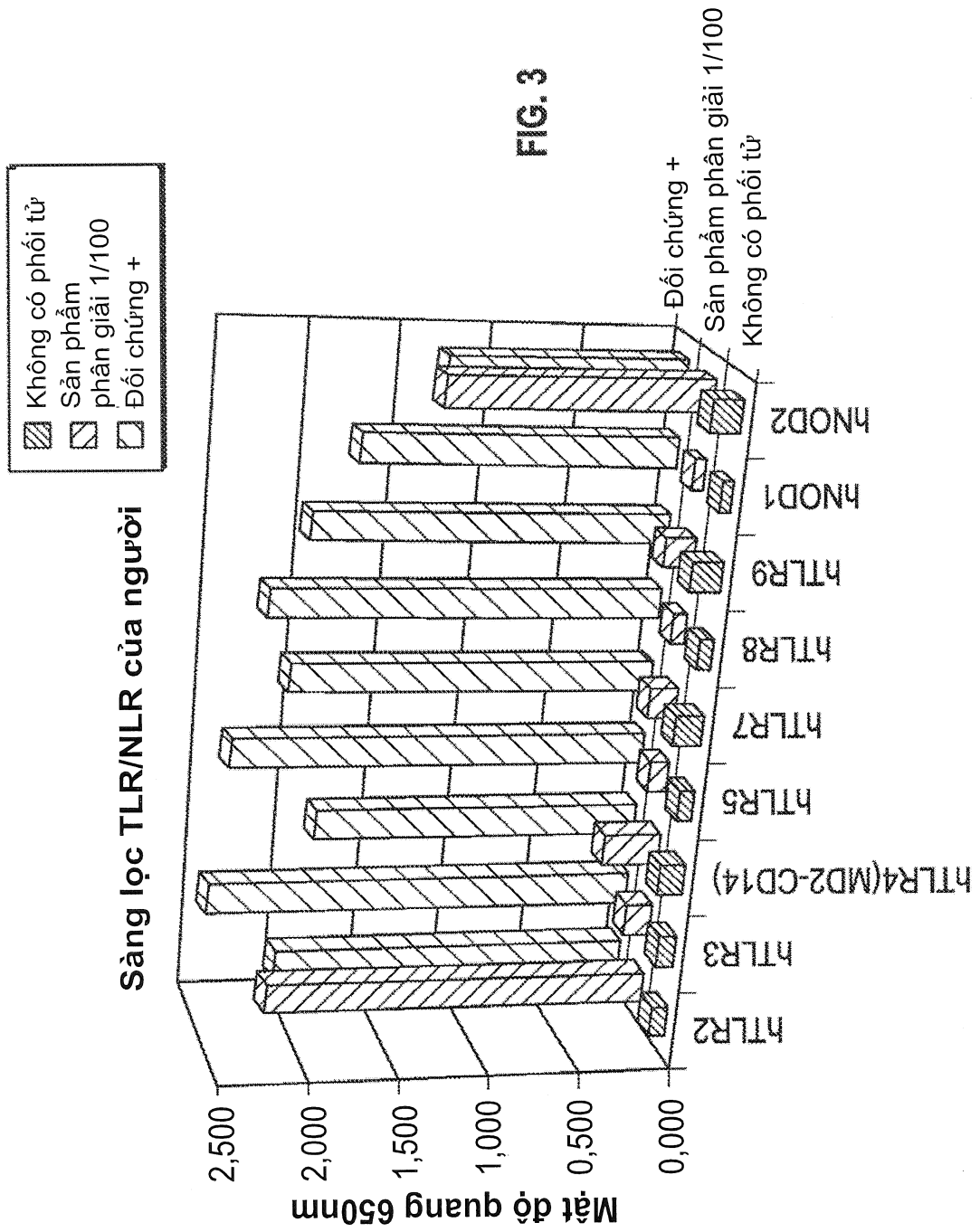
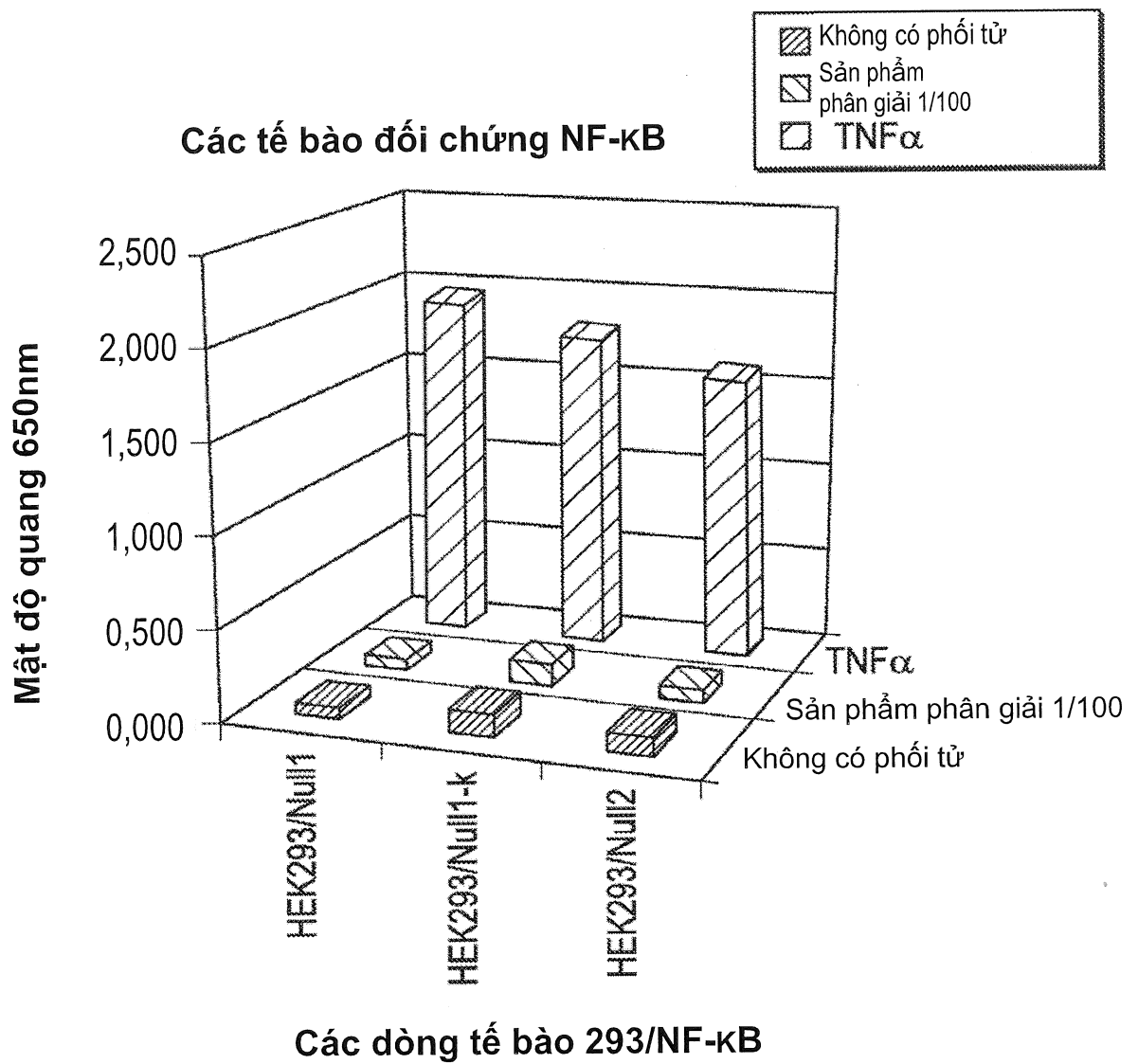


FIG. 2



Các dòng tế bào 293/TLR/NRL

**FIG. 4**

Sàng lọc phối tử TLR/NLR của người**Sàng lọc #1**

Dòng tế bào TLR/NLR	Không có phối tử	Sản phẩm phân giải 1/100	Đối chứng +
hTLR2	0,114	2,188	2,052
hTLR3	0,130	0,166	2,438
hTLR4 (MD2-CD14)	0,183	0,399	1,900
hTLR5	0,099	0,126	2,392
hTLR7	0,161	0,185	2,119
hTLR8	0,082	0,084	2,237
hTLR9	0,153	0,184	1,984
hNOD1	0,068	0,057	1,736
hNOD2	0,159	1,504	1,326

Sàng lọc #2

Dòng tế bào TLR/NLR	Không có phối tử	Sản phẩm phân giải 1/100	Đối chứng +
hTLR2	0,093	2,173	2,046
hTLR3	0,116	0,160	2,425
hTLR4 (MD2-CD14)	0,140	0,301	1,848
hTLR5	0,093	0,121	2,347
hTLR7	0,158	0,160	2,081
hTLR8	0,085	0,092	2,228
hTLR9	0,144	0,186	2,083
hNOD1	0,070	0,058	1,765
hNOD2	0,172	1,249	1,335

Sàng lọc #3

Dòng tế bào TLR/NLR	Không có phối tử	Sản phẩm phân giải 1/100	Đối chứng +
hTLR2	0,119	2,140	1,980
hTLR3	0,123	0,141	2,441
hTLR4 (MD2-CD14)	0,135	0,302	1,870
hTLR5	0,093	0,120	2,333
hTLR7	0,148	0,138	2,003
hTLR8	0,083	0,073	2,158
hTLR9	0,152	0,169	1,954
hNOD1	0,069	0,062	1,791
hNOD2	0,170	1,597	1,321

FIG.5

Sàng lọc #1

Dòng tế bào đối chứng	Không có phối tử	Sản phẩm phân giải 1/100	TNF α
HEK293/Null1	0,070	0,083	1,962
HEK293/Null-k	0,133	0,112	1,820
HEK293/Null2	0,097	0,081	1,607

Sàng lọc #2

Dòng tế bào đối chứng	Không có phối tử	Sản phẩm phân giải 1/100	TNF α
HEK293/Null1	0,070	0,089	1,961
HEK293/Null-k	0,130	0,112	1,778
HEK293/Null2	0,097	0,078	1,619

Sàng lọc #3

Dòng tế bào đối chứng	Không có phối tử	Sản phẩm phân giải 1/100	TNF α
HEK293/Null1	0,068	0,069	1,985
HEK293/Null-k	0,129	0,199	1,809
HEK293/Null2	0,099	0,086	1,636

FIG.6