



(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)



1-0032464

(51)¹⁹ A61K 9/00; A61K 47/14; A61K 9/107; (13) B
A61K 47/34; A61K 31/00; A61K 47/26

-
- (21) 1-2020-00081 (22) 18/01/2018
(86) PCT/EP2018/051218 18/01/2018 (87) WO2018/233878 27/12/2018
(30) 17382393.1 23/06/2017 EP
(45) 25/07/2022 412 (43) 25/05/2020 386ASC
(73) LABORATORIOS SALVAT, S.A. (ES)
C. Gall, 30-36, 08950 ESPLUGUES DE LLOBREGAT, Spain
(72) SANAGUSTIN AQUILUE, Javier (ES); LENDÍNEZ GRIS, María Del Carmen
(ES); DELGADO GAÑÁN, Maria Isabel (ES).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

(54) CHẾ PHẨM NHỮ TƯƠNG NANO DẦU TRONG NƯỚC CHỨA CLOBETASOL
VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

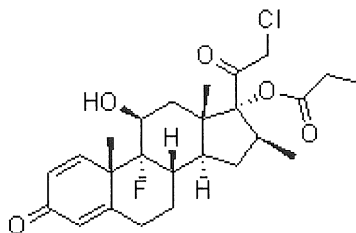
(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước có pha nước liên tục và các giọt dầu được phân tán, trong đó chế phẩm này chứa: (a) clobetasol; (b) một hoặc nhiều thành phần dầu; và (c) một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt; cùng với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng trong đó: độ thẩm thấu của chế phẩm nhũ tương nano nằm trong khoảng từ 100 đến 500mOsm/Kg; kích cỡ giọt trung bình được đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động nằm trong khoảng từ 1nm đến 500nm; tỷ lệ khối lượng giữa các thành phần dầu và tổng hàm lượng của các thành phần dầu và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5; tỷ lệ khối lượng giữa thành phần dầu và clobetasol nằm trong khoảng từ 1:1 đến 200:1; và tỷ lệ khối lượng giữa chất hoạt động bề mặt và clobetasol nằm trong khoảng từ 2:1 đến 200:1. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước chứa clobetasol, và quy trình bào chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Clobetasol propionat có tên chung quốc tế là [17-(2-cloaxetyl)-9-flu-11-hydroxy-10,13,16-trimetyl-3-oxo-6,7,8,11,12,14,15,16-octahydroxyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl] propanoat và mã CAS là 25122-46-7. Clobetasol propionat có công thức cấu tạo tương ứng với công thức (I):



(I)

Clobetasol propionat là corticosteroid thuộc nhóm glucocorticoid được sử dụng để điều trị các bệnh viêm khác nhau.

Mặt khác, clobetasol propionat được sử dụng để điều trị các bệnh về da bao gồm bệnh chàm, bệnh rộp môi, bệnh vẩy nến, và bệnh lichen xơ hóa. Clobetasol propionat cũng được sử dụng để điều trị một số bệnh tự miễn bao gồm bệnh rụng tóc từng vùng, bệnh bạch biến, bệnh lichen phẳng (u da tự miễn), và bệnh u sùi dạng nấm (bệnh u lympho da tế bào T). Clobetasol propionat có hoạt lực rất mạnh và thường không được sử dụng với băng y tế, hoặc để sử dụng liên tục kéo dài. Clobetasol propionat có thể được bào chế ở dạng chế phẩm sử dụng qua đường khu trú như dầu gội đầu, kem bột, thuốc mỡ và kem dưỡng ẩm.

Mặt khác, clobetasol propionat cũng có hoạt tính chống viêm mạnh, do đó có thể được bào chế ở dạng chế phẩm nhỏ mắt để điều trị các bệnh về mắt khác nhau, ví dụ, các

bệnh viêm các vùng ngoài và trước mắt như bệnh viêm bờ mi, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm giác mạc, bệnh viêm củng mạc, bệnh viêm thượng củng mạc, bệnh viêm móng mắt, bệnh viêm móng mắt và thể mi và bệnh viêm màng bồ đào cũng như các bệnh viêm phát triển sau khi phẫu thuật mắt.

Tuy nhiên, do độ hòa tan thấp trong nước của clobetasol propionat, nên khó bào chế được chế phẩm ổn định chứa clobetasol propionat mà không ảnh hưởng đến đặc tính dược lực học và đặc tính dược động học của nó.

Mặc dù khó bào chế được chế phẩm chứa clobetasol propionat, nhưng một số chế phẩm chứa clobetasol propionat đã được bào chế trong lĩnh vực này. Cụ thể là, Patent Châu Âu số EP0844001 đề cập đến nhũ tương dầu trong nước chứa clobetasol propionat, dầu parafin lỏng và phospholipit để nhỏ mắt. Nhũ tương này có các nhược điểm rõ ràng để sử dụng qua đường mắt, như mờ mắt hoặc độ tuân thủ của đối tượng bị bệnh thấp do độ nhớt của chế phẩm. Đặc biệt là, nhũ tương này có độ sinh khả dụng và khả năng thẩm hạn chế. Do đó, độ sinh khả dụng sau khi sử dụng khu trú nhũ tương cho mắt vẫn là thách thức chưa được giải quyết thỏa đáng.

Hơn nữa, chế phẩm sử dụng qua đường mắt cần phải được vô trùng. Đã biết rằng một số phương pháp vô trùng chế phẩm sử dụng qua đường mắt bao gồm phương pháp vô trùng bằng nhiệt hoặc bức xạ có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của clobetasol. Đặc biệt là, chế phẩm được bộc lộ trong Patent Châu Âu số EP0844001 cần được bào chế bằng quy trình phức tạp để thu được sự phân phối đồng đều của hoạt chất có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của dược chất, đặc biệt là hợp chất có độ nhạy cảm cao, như clobetasol.

WO2017037663 đề cập đến nhũ tương nano dầu trong nước sử dụng qua đường khu trú chứa clobetasol propionat để điều trị bệnh vảy nến, trong đó chế phẩm chứa hàm lượng cao của rượu, các thành phần dầu và các chất hoạt động bề mặt. Chế phẩm được bộc lộ trong WO2017037663 vẫn có các nhược điểm bao gồm độ dung nạp không thích hợp ở màng mắt hoặc niêm mạc do tỷ lệ cao của dung môi hoặc các thành phần không thích hợp cho các đường đưa thuốc này. Hơn nữa, phương pháp bào chế chế phẩm này yêu cầu năng lượng cao và làm giảm độ ổn định của dược chất. Cuối cùng, chế phẩm theo WO2017037663 giải phóng kém hoạt chất và hoạt tính liên quan không được kiểm

chứng.

Do đó, vẫn có nhu cầu về chế phẩm ổn định chứa clobetasol propionat có đặc tính được động học và đặc tính dược lực học thích hợp cũng như độ dung nạp thích hợp sau khi sử dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước chứa clobetasol có ổn định cao và hàm lượng thấp của các thành phần dầu và các chất hoạt động bề mặt cũng như tỷ lệ khối lượng đặc trưng giữa thành phần dầu hoặc chất hoạt động bề mặt so với hàm lượng hoạt chất và tỷ lệ khối lượng đặc trưng giữa hàm lượng của các thành phần dầu so với tổng hàm lượng của các thành phần dầu và các chất hoạt động bề mặt cho phép tạo ra cảm giác thoải mái sau khi sử dụng và cũng có đặc tính dược động học và đặc tính dược lực học thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm hoặc tình trạng viêm.

Mặt khác, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế có độ ổn định cao, thậm chí là độ ổn định cao của hoạt chất hoặc chế phẩm cuối cùng. Mặt khác, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng cho phép giải phóng và hấp thu tốt lượng hữu hiệu của clobetasol vào vùng cần điều trị với ít tác dụng không mong muốn liên quan đến phân bố quá mức của clobetasol. Cuối cùng, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng có cảm giác thoải mái và độ dung nạp cao sau khi sử dụng.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước có pha nước liên tục và các giọt dầu được phân tán, trong đó chế phẩm này chứa: (a) lượng hữu hiệu điều trị của clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó; (b) một hoặc nhiều thành phần dầu; và (c) một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt; cùng với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dụng, trong đó: độ thẩm thấu của chế phẩm nhũ tương nano này nằm trong khoảng từ 100 đến 500mOsm/Kg; kích cỡ giọt trung bình được đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động nằm trong khoảng từ 1nm đến 500nm; tỷ lệ khối lượng giữa các thành phần dầu và tổng hàm lượng của các thành phần dầu và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5; tỷ lệ khối lượng giữa thành phần dầu và clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó

nằm trong khoảng từ 1:1 đến 200:1; và tỷ lệ khối lượng giữa chất hoạt động bề mặt và clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó nằm trong khoảng từ 2:1 đến 200:1.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế, bao gồm các bước: (a) điều chế pha dầu bằng cách trộn clobetasol với các thành phần dầu và các chất hoạt động bề mặt; (b) điều chế pha nước; (c) nhũ hóa pha dầu thu được ở bước (a) trong pha nước thu được ở bước (b); (d) tùy ý, điều chỉnh độ pH; độ thẩm thấu; độ pH và độ thẩm thấu sau bước (a), bước (b) hoặc bước (c); và (e) tùy ý, bổ sung một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dụng trong bước (a), bước (b) hoặc bước (c).

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế, để sử dụng làm thuốc.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế, để sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm hoặc tình trạng viêm.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

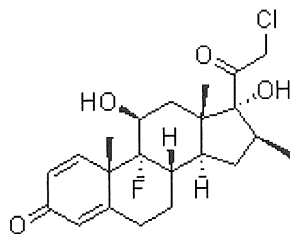
Fig.1 là các ảnh chụp thu được sau khi thực hiện thử nghiệm kích ứng mắt HET-Cam đối với chế phẩm 11 theo sáng chế (A) và chế phẩm so sánh 34 không theo sáng chế (B). Các ảnh chụp này được chụp lại ở thời điểm bắt đầu thử nghiệm (1) và ở thời điểm kết thúc thử nghiệm (2) (5 phút).

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, toàn bộ các thuật ngữ được sử dụng trong sáng chế, sẽ có nghĩa thông thường như đã biết trong lĩnh vực này. Các định nghĩa cụ thể khác đối các thuật ngữ nhất định được sử dụng trong sáng chế như được thể hiện dưới đây và dự định áp dụng thống nhất trong toàn bộ bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, trừ khi có quy định khác.

Theo sáng chế, khoảng trị số bất kỳ bao gồm cả trị số giới hạn dưới và trị số dưới hạn trên của khoảng trị số này.

Thuật ngữ “clobetasol” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất có công thức (II).



(II)

Clobetasol có thể ở dạng muối hoặc este. Cụ thể là, clobetasol có thể ở dạng este propionat của nó tương ứng với hợp chất có công thức (I) như nêu trên.

Thuật ngữ “nhũ tương nano” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hệ phân tán keo chứa ít nhất hai pha không đồng tan, một pha được phân tán trong pha còn lại dưới dạng giọt nhỏ có kích cỡ trung bình được đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động nằm trong khoảng từ 1nm đến 500nm.

Thuật ngữ “kích cỡ trung bình” và “kích cỡ trung vị” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả. Các thuật ngữ này được sử dụng trong bản mô tả để chỉ đường kính trung bình của các giọt. Kích cỡ trung bình của các hệ này có thể được đo bằng các quy trình chuẩn đã biết trong lĩnh vực này. Thuật ngữ “kích cỡ trung bình” và “kích cỡ trung vị” được hiểu là kích cỡ trung bình số $D(n,50)$ của giọt. Kích cỡ giọt trung bình $D(n,50)$ là đường kính trung bình, trong đó 50% các giọt có kích cỡ lớn hơn trị số định trước, và 50% các giọt có kích cỡ nhỏ hơn trị số định trước. Theo sáng chế, kích cỡ trung bình của các giọt được đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS). DLS sử dụng hai đặc tính chung của chất keo, bao gồm hiệu ứng Tyndall (tán xạ) và chuyển động Brow gây tán xạ ánh sáng ở các cường độ khác nhau. Phân tích thời gian phụ thuộc vào biến thiên cường độ bằng các mô hình toán học, cho phép xác định kích cỡ trung bình (cf. Hassan, P. et al, “*Making sense of Brownian motion: colloid characterization by dynamic light scattering*”, Langmuir, 2015, vol. 31, pp,3-12). Các giọt chuyển động liên tục do chuyển động Brow và mối tương quan giữa kích cỡ của giọt và tốc độ của nó do chuyển động Brow được xác định theo phương trình Stokes-Einstein. Khi các giọt chuyển động xung quanh, thì ánh sáng tán xạ sẽ gây biến thiên cường độ. Hơn nữa, cường độ tín hiệu được so sánh tại các thời điểm khác nhau để thu được hàm tương quan. Sau đó, thông tin này có thể được sử dụng để tính toán phân bố kích cỡ theo cường độ và phân bố kích cỡ theo tỷ trọng có thể được chuyển đổi thành phân bố kích cỡ khối hoặc phân bố kích cỡ

số. Cụ thể là, đường kính của các giọt (tức là kích cỡ trung vị của các giọt) được xác định bằng thiết bị Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments). Theo sáng chế, kích cỡ trung bình ($D(n,50)$) của các giọt được đo trực tiếp (không pha loãng) bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS) bằng thiết bị Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments) thực hiện các tính toán nêu trên theo sáng chế.

Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là nhũ tương nano dầu trong nước. Thuật ngữ “dầu trong nước” và “O/W” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả. Các thuật ngữ này được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhũ tương nano trong đó dầu được phân tán dưới dạng các giọt trong toàn bộ pha nước.

Thuật ngữ “tỷ lệ phần trăm (%) khối lượng” và “% khối lượng/khối lượng” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả. Các thuật ngữ này được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tỷ lệ phần trăm khối lượng của mỗi thành phần của chế phẩm so với tổng khối lượng của chế phẩm.

Thuật ngữ “tỷ lệ phần trăm (%) thể tích” và “% thể tích/thể tích” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả. Các thuật ngữ này được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tỷ lệ phần trăm thể tích của mỗi thành phần của chế phẩm so với tổng thể tích của chế phẩm.

Thuật ngữ “% khối lượng/thể tích” và “nồng độ khối lượng” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả. Các thuật ngữ này được sử dụng trong bản mô tả để chỉ khối lượng của thành phần được chia cho thể tích của chế phẩm.

Thuật ngữ “tỷ lệ khối lượng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tỷ lệ khối lượng của hợp chất cụ thể so với hợp chất cụ thể khác, ví dụ, tỷ lệ giữa thành phần dầu và clobetasol.

Thuật ngữ “tỷ lệ thể tích” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tỷ lệ thể tích của hợp chất cụ thể so với hợp chất cụ thể khác, ví dụ, tỷ lệ giữa axetonitril và nước trong các mẫu dung dịch đệm so sánh.

Thuật ngữ “độ thẩm thấu” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ số mol chất tan góp phần tạo ra áp suất thẩm thấu của dung dịch (hoặc đơn vị áp suất thẩm thấu) tính trên một kg của dung môi. Độ thẩm thấu được xác định bằng phép đo mức độ suy giảm nhiệt

độ kết đông của mẫu bằng thiết bị đo áp suất thẩm thấu.

Thuật ngữ “độ pH” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ trị số đo được bằng hệ thống đo và cảm biến đo hiệu điện thế tiêu chuẩn và thích hợp. Hệ thống đo này thường được gọi là “hệ thống đo độ pH”. Độ pH của chế phẩm nhũ tương nano được đo bằng các phương pháp thông thường.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước chứa lượng hữu hiệu điều trị của clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng của clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó, khi được sử dụng, đủ để ngăn ngừa sự phát triển hoặc giảm bớt ở mức độ nhất định, một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị. Liều lượng cụ thể của clobetasol được sử dụng theo sáng chế sẽ được xác định theo từng trường hợp cụ thể, bao gồm clobetasol hoạt tính được sử dụng, đường đưa thuốc, tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, và các cân nhắc tương tự.

Theo một phương án, clobetasol ở dạng muối được dụng. Thuật ngữ “muối được dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ được bào chế từ axit được dụng và không độc bao gồm axit vô cơ hoặc axit hữu cơ. Không có giới hạn về muối, ngoại trừ khi được sử dụng cho mục đích điều trị chúng phải ở dạng được dụng. Muối của clobetasol có thể được bào chế từ axit được dụng và không độc, bao gồm axit vô cơ và axit hữu cơ. Ví dụ về các axit này bao gồm axit axetic, axit benzen sulfonic, axit benzoic, axit camphor sulfonic, axit xitric, axit etansulfonic, axit fumaric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydrobromic, axit hydrocloric, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit phosphoric, axit succinic, axit sulphuric, axit tartaric, và axit p-toluensulfonic.

Theo một phương án, clobetasol ở dạng este được dụng. Thuật ngữ “este được dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ este được bào chế từ axit được dụng và không độc bao gồm axit vô cơ hoặc axit hữu cơ. Không có giới hạn về este, ngoại trừ khi được sử dụng cho mục đích điều trị chúng phải ở dạng được dụng. Este của clobetasol có thể được bào chế từ axit được dụng và không độc, bao gồm axit vô cơ và axit hữu cơ. Ví dụ về các axit này bao gồm axit axetic, axit butyric, axit propionic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit xitric, axit etansulfonic, axit fumaric, axit

gluconic, axit glutamic, axit hydrobromic, axit hydrocloric, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit metansulphonic, axit phosphoric, axit succinic, axit sulphuric, axit tartaric và axit p-toluensulphonic. Theo một phương án, clobetasol ở dạng este được chọn từ nhóm bao gồm clobetasol butyrat và clobetasol propionat; tốt hơn nếu clobetasol propionat có công thức (I).

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa clobetasol ở lượng hữu hiệu điều trị nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,05% khối lượng; tốt hơn nữa nếu 0,05% khối lượng. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa clobetasol propionat ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% khối lượng; tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,05% khối lượng.

Thuật ngữ “dầu” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hợp chất có trạng thái nhòn, nhớt và lỏng ở nhiệt độ phòng. Dầu theo sáng chế có thể là dầu động vật, dầu khoáng, dầu thực vật hoặc dầu tổng hợp. Thuật ngữ “thành phần dầu” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ dầu, hoặc hỗn hợp của nhiều dầu trong hệ phân tán keo. Thuật ngữ “nhiệt độ phòng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhiệt độ của môi trường, without heating or cooling, và thường nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C.

Theo một phương án, thành phần dầu của chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là (C₄-C₂₀) alkyl este của monoglycerit, diglycerit, hoặc triglycerit và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, (C₄-C₂₀) alkyl este của monoglycerit, diglycerit hoặc triglycerit là triglycerit mạch trung bình. Thuật ngữ “triglycerit mạch trung bình” và “MCT” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả để chỉ trieste của glycerin và (C₆-C₁₂) axit béo. Ví dụ về MCT bao gồm axit caproic (C₆), axit caprylic (C₈), axit capric (C₁₀) và axit lauric (C₁₂). Ba gốc axit béo của MCT có thể giống hoặc khác nhau, tốt hơn nếu có hai gốc axit béo khác nhau. Theo một phương án, dầu là triglycerit mạch trung bình được chọn từ axit caproic, axit caprylic, axit capric, axit lauric và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nếu dầu là axit caprylic/axit capric triglycerit. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa thành phần dầu là MCT đặc biệt có lợi do độ hòa tan của clobetasol trong MCT rất cao, và do đó việc sử dụng MCT cho phép giảm hàm lượng dầu trong chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế.

Theo một phương án khác, thành phần dầu của chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là khác với monoglycerit, diglycerit hoặc triglycerit este, được chọn từ nhóm bao gồm etyl oleat, decyl oleat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, isopropyl isostearat, isostearyl isostearat, glyceryl monosterat, myristyl lactat, etylhexyl hydroxystearat, etylhexyl pelargonat, trietylhexanoin, isoheptadecan, dầu khoáng nhẹ, dầu khoáng, dầu thực vật, triisononanoin, (C₁₂-C₁₅) alkyl benzoat, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nếu, được chọn từ nhóm bao gồm etyl oleat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, isopropyl isostearat, isostearyl isostearat, decyl oleat, dầu thầu dầu, dầu argan, triisononanoin, (C₁₂-C₁₅) alkyl benzoat, và hỗn hợp của chúng.

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chuỗi alkyl no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa số lượng nguyên tử cacbon như được thể hiện trong phần mô tả hoặc bộ yêu cầu bảo hộ.

Thuật ngữ “dầu thực vật” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ triglycerit được chiết xuất từ thực vật. Ví dụ về dầu thực vật bao gồm dầu argan, dầu ngô, dầu cọ, dầu dừa, dầu hạt bông, dầu oliu, dầu lạc, dầu hạt cải dầu, dầu hướng dương, dầu vừng, dầu đậu tương, dầu rum, dầu thầu dầu, dầu oliu, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, thành phần dầu là hỗn hợp của (C₆-C₁₂) alkyl este của monoglycerit, diglycerit, hoặc triglycerit và dầu khác với monoglycerit, diglycerit hoặc triglycerit este như nêu trên. Theo một phương án, dầu là hỗn hợp của MCT và dầu thầu dầu.

Như nêu trên, tỷ lệ khối lượng giữa thành phần dầu và clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó nằm trong khoảng từ 1:1 đến 200:1. Theo một phương án, tỷ lệ khối lượng giữa thành phần dầu và clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó nằm trong khoảng từ 1:1 đến 100:1; tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1:1 đến 90:1.

Thuật ngữ “chất hoạt động bề mặt”, được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất làm giảm sức căng bề mặt hoặc sức căng mặt phân cách giữa hai chất lỏng hoặc giữa chất lỏng và chất rắn. Chất hoạt động bề mặt có phần kỵ nước và phần thân nước. Phụ thuộc vào bản chất của phần thân nước, chất hoạt động bề mặt được phân loại thành chất hoạt động bề mặt dạng không ion (chất hoạt động bề mặt chứa phần thân nước không mang điện nhưng phân cực), chất hoạt động bề mặt dạng anion (khi phần thân nước chứa nhóm

mang điện âm), chất hoạt động bề mặt dạng cation (khi phân thân nước chứa nhóm mang điện dương) hoặc chất hoạt động bề mặt dạng lưỡng tính (khi phân thân nước chứa cả nhóm cation lẫn nhóm anion).

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt của chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là chất hoạt động bề mặt dạng không ion. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt dạng không ion bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (C₃₀-C₄₀)alkyl poly(etylen oxit), copolyme khối của poly(etylen oxit) và poly(propylen oxit) (có tên thương mại là poloxame hoặc poloxamin), (C₈-C₁₄)alkyl polyglucosit bao gồm octyl glucosit và decyl maltosit, rượu béo bao gồm rượu xetylic và rượu oleylic, cocamit MEA, cocamit DEA, sorbitan este và dẫn xuất của nó hoặc sorbitan este etoxylat và dẫn xuất của nó.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt của chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là chất hoạt động bề mặt dạng không ion được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl chứa từ 30 đến 40 đơn vị oxyetylen, đặc biệt là dầu thầu dầu polyoxyl 35 (cũng được gọi là dầu thầu dầu polyetylen glycol 35; có tên thương mại là Kolliphor® EL, Cremophor® EL), dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl chứa từ 40 đến 60 đơn vị oxyetylen, đặc biệt là dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 40 (cũng được gọi là dầu thầu dầu được hydro hóa polyetylen glycol 40; có tên thương mại là Cremophor® RH40), polyoxyetylen 20 sorbitan monooleat (cũng được gọi là polysorbat 80 và có tên thương mại là Tween® 80), polyoxyetylen 20 sorbitan monostearat (cũng được gọi là polysorbat 60 và có tên thương mại là Tween® 60), polyoxyetylen 20 sorbitan trioleat (cũng được gọi là polysorbat 85 có tên thương mại là Tween® 85), polyoxyetylen 20 sorbitan tristearat (cũng được gọi là polysorbat 65 có tên thương mại là Tween® 65), polyoxyetylen 20 sorbitan monolaurat (cũng được gọi là polysorbat 20), polyoxyetylen 20 sorbitan monopalmitat (cũng được gọi là polysorbat 40), polyoxyetylen 4 sorbitan monolaurat (cũng được gọi là polysorbat 21 và có tên thương mại là Tween® 21), sorbitan trioleat (có tên thương mại là Span®85), sorbitan tristearat, sorbitan sesquioleat, sorbitan oleat (có tên thương mại là Span®80), sorbitan stearat, sorbitan isostearat, sorbitan palmitat, sorbitan laurat (có tên thương mại là Span®20), polyetylen glycol hexadecyl ete (có tên thương mại là Brij® C10), glyceryl stearat (có tên thương mại là Cithrol® GMS40), glyceryl monooleat, glycol stearat,

glycol distearat, D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat (TPGS), polyoxyl steraryl ete chứa 2 đơn vị oxyetylen, dầu thầu dầu polyoxyl chứa từ 2 đến 20 đơn vị oxyetylen, rượu cetostearylic, rượu stearylic, oleth-2, nonoxynol, octoxynol, octylphenol polymetylen, polyoxyl 40 stearat, poly(etylen oxit)-poly(propylen oxit) copolyme (đặc biệt là poloxame 188 và poloxame 407) và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt của chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là chất hoạt động bề mặt dạng không ion được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 40, polyoxyetylen 20 sorbitan monooleat, polyoxyetylen 20 sorbitan monostearat, polyoxyetylen 20 sorbitan trioleat, polyoxyetylen 20 sorbitan monolaurat, polyoxyetylen 20 sorbitan tristearat, polyoxyetylen 20 sorbitan monopalmitat, polyetylen glycol hexadecyl ete, glyceryl stearat, D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat (TPGS), poloxame 188, poloxame 407, polyoxy 40 stearat, sorbitan monolaurat, octoxynol 40 và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt của chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là chất hoạt động bề mặt dạng không ion được chọn từ nhóm bao gồm polyoxyetylen 20 sorbitan monooleat và dầu thầu dầu polyoxyl 35.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt của chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là chất hoạt động bề mặt dạng không ion được chọn từ nhóm bao gồm dẫn xuất sorbitan este etoxylat, dẫn xuất sorbitan este, poly(etylen oxit)-poly(propylen oxit) copolyme, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 40, polyoxyl 40 stearat, octoxynol 40, D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat (TPGS), và hỗn hợp của chúng.

Như nêu trên, tỷ lệ khối lượng giữa chất hoạt động bề mặt và clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó nằm trong khoảng từ 2:1 đến 200:1. Theo một phương án, tỷ lệ khối lượng giữa chất hoạt động bề mặt và clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó nằm trong khoảng từ 2:1 đến 190:1; tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 2:1 đến 180:1.

Như nêu trên, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế có tỷ lệ khối lượng giữa các thành phần dầu và tổng hàm lượng của các thành phần dầu and một

hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5. Theo một phương án, tỷ lệ khối lượng giữa các thành phần dầu và tổng hàm lượng của các thành phần dầu và các chất hoạt động bề mặt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,4; tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,4; tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,3.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế có độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 100 đến 500mOsm/kg; tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 150 đến 400mOsm/kg. Theo một phương án, khi chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là chế phẩm dùng qua đường mắt, thì độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 120 đến 380mOsm/Kg. Độ thẩm thấu này là có lợi do chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là chế phẩm đẳng trương, do đó thích hợp để sử dụng qua đường mắt.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế có kích cỡ giọt trung bình nằm trong khoảng từ 1nm đến 500nm; tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 nm đến 250 nm. Theo một phương án, khi chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là chế phẩm dùng qua đường mắt, thì kích cỡ giọt trung bình được đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động nằm trong khoảng từ 1 nm đến 250 nm. Kích cỡ trung bình này là có lợi do chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là chế phẩm trong suốt và ngăn ngừa cảm giác khó chịu, ví dụ nhìn mờ.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế có độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,0; tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,4. Theo một phương án, khi chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là chế phẩm dùng qua đường mắt, thì độ pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,4 là độ pH của nước mắt.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa etanol ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 3% khối lượng; tốt hơn nếu chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa etanol ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 2% khối lượng. Hàm lượng này của etanol là có lợi do hàm lượng thấp của etanol cho phép làm giảm cảm giác khó chịu khi sử dụng chế phẩm qua đường mắt, mũi hoặc khoang miệng.

Như nêu trên, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng chứa

một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng. Thuật ngữ “tá dược hoặc chất mang dược dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất, thành phần hoặc tá dược dẫn thuốc dược dụng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất điều chỉnh độ pH, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo phức chelat, chất ổn định, chất tạo độ nhớt, polyme kết dính, chất tăng cường tính thấm và chất đẳng trương. Mỗi thành phần phải tương thích với các thành phần còn lại của chế phẩm. Thành phần này cũng phải là thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô hoặc cơ quan của người và động vật mà không gây độc tính quá mức, kích ứng, đáp ứng dị ứng, đáp ứng miễn dịch hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng chứa một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH. Thuật ngữ “chất điều chỉnh độ pH” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ axit hoặc bazơ hoặc hỗn hợp của chúng có thể được sử dụng để điều chỉnh độ pH của chế phẩm cuối cùng đến trị số mong muốn, mà không ảnh hưởng đến độ ổn định của nhũ tương. Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng chứa chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic và muối của nó (như natri lactat, kali lactat và canxi lactat), axit xitric và muối của nó (như natri xitrat, kali xitrat, canxi xitrat, lithi xitrat, trinatri xitrat và dinatri hydro xitrat), axit tartaric và muối của nó (như natri tartrat, kali tartrat, canxi tartrat và lithi tartrat), axit axetic và muối của nó (như natri axetat, kali axetat và canxi axetat), axit hydrocloric, axit boric và muối của nó (natri borat), axit sulphuric và muối của nó (như natri sulphat và kali sulphat), axit nitric, axit hydrocloric, axit phosphoric và muối của nó (như natri dihydro phosphat, natri monohydro phosphat, kali dihydrogen phosphat lithi phosphat, kali phosphat và canxi phosphat), axit carbonic và muối của nó (như natri carbonat, natri hydro carbonat và kali hydro carbonat), axit maleic và muối của nó (lithi maleat, natri maleat, kali maleat và canxi maleat), axit succinic và muối của nó (lithi succinat, natri succinat, kali succinat và canxi succinat), natri hydroxit, kali hydroxit, trietanolamin, diisopropanolamin, amoniac, tris(hydroxymetyl)aminometan, tris(hydroxymetyl)aminometan hydroclorua, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm bao gồm tris(hydroxymetyl)aminometan, tris(hydroxymetyl)aminometan hydroclorua, kali dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng chứa chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit boric, axit sorbic, axit xitric, axit phosphoric, natri phosphat, dibazơ natri phosphat, monobazơ natri phosphat, kali dihydro phosphat và muối của nó, axit hydrocloric, natri hydroxit, natri thiosulfat, natri sulfua, natri sulphat, tris(hydroxymetyl)aminometan, tris(hydroxymetyl)aminometan hydroclorua, natri hydro carbonat, natri borat, natri axetat, natri bisulphat, natri benzoat, natri xitrat và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên, chất điều chỉnh độ pH là tris(hydroxymetyl)aminometan và muối của nó. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa chất điều chỉnh độ pH ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3% khối lượng.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng chứa một hoặc nhiều chất ổn định. Thuật ngữ “chất ổn định” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất tăng cường độ ổn định của chế phẩm nhũ tương nano và/hoặc hoạt chất. Theo một phương án, chất ổn định là polyme hòa tan trong nước, ví dụ polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, carboxymetylxenluloza, muối của chúng, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nếu polyvinylpyrrolidon. Theo một phương án, chất ổn định là tris(hydroxymetyl)aminometan và/hoặc tris(hydroxymetyl)aminometan hydroclorua. Việc sử dụng tris(hydroxymetyl)aminometan và muối của nó đặc biệt có lợi do cho phép giảm tổng hàm lượng của các sản phẩm phân hủy, có nghĩa là độ ổn định của hoạt chất trong chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cao hơn độ ổn định của hoạt chất trong chế phẩm nhũ tương đã biết trong lĩnh vực này. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa chất ổn định ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 15% khối lượng.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng chứa một hoặc nhiều polyme kết dính sinh học. Thuật ngữ “polyme kết dính sinh học” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất làm tăng thời gian lưu của chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế. Ví dụ về polyme kết dính sinh học thích hợp cho sáng chế bao gồm polyvinylpyrrolidon, như Povidon K 17, Povidon K25, Povidon K 30 và Povidon K 90F; rượu polyvinyllic; gồm xanthan; gồm guar; gồm welan; gồm gellan; gồm tragacanth; gồm ceratonia; aga; metylxenluloza; etylxenluloza;

hydroxyetyl xenluloza; hydroxyetylmetyl xenluloza; hydroxypropyl xenluloza; hydroxypropylmetyl xenluloza; hydroxypropylmetyl xenluloza phthalat; hydroxypropylmetyl xenluloza axetat succinat; natri carboxymetylxenluloza; canxi carboxymetylxenluloza; polyetylen glycol; glycerin; caragen; axit alginic; natri alginat; kali alginat; propylen glycol alginat; hyaluronic acid; natri hyaluronat; dẫn xuất poly(acrylic) như carbome và polycarbol; poloxame; chitosan và dẫn xuất chitosan; vinyl methyl ete/maleic anhydrit copolyme; maltodextrin; và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa polyme kết dính sinh học là polyvinylpyrrolidon. Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa polyme kết dính sinh ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 15% khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng chứa một hoặc nhiều chất bảo quản. Thuật ngữ “chất bảo quản” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất ngăn ngừa lây nhiễm vi sinh vật và/hoặc vi nấm. Ví dụ về chất bảo quản thích hợp cho sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở benzalkonium clorua, cetalkonium clorua, bezethonium clorua, chlorhexidin, rượu benzylic, clobutanol, 2-phenyletanol, propylparaben, methylparaben, thủy ngân phenyl axetat, thủy ngân phenyl borat, natri dehydroaxetat, axit sorbic thủy ngân phenyl nitrat, xetyl pyridin clorua, cetrimonium bromua, benzyl bromua, natri perborat, thimerosal và hỗn hợp của chúng. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa chất bảo quản ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 1% khối lượng.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng chứa một hoặc nhiều chất đẳng trương. Thuật ngữ “chất đẳng trương” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất có thể được sử dụng để điều chỉnh độ thẩm thấu của chế phẩm nhũ tương nano. Theo một phương án, chất đẳng trương được chọn từ nhóm bao gồm natri clorua, kali clorua, canxi clorua, natri phosphat, kali phosphat, natri hydro carbonat, canxi carbonat, natri lactat, sorbitol, manitol, xylitol, dextroza, polyetylen glycol, propylen glycol, dextran, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nếu glycerin. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa chất đẳng trương ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 15% khối lượng.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng chứa một hoặc nhiều chất tạo phức chelat. Thuật ngữ “chất tạo phức chelat” và “chất chelat hóa” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả. Các thuật ngữ này được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất có khả năng tạo ion phức. Ví dụ về chất tạo phức chelat bao gồm axit xitric, đặc biệt là axit xitric monohydrat, EDTA (axit etylendiamintetraaxetic) và muối của nó, như dikali EDTA, dinatri EDTA, canxi dinatri EDTA, natri EDTA và trinatri EDTA, axit fumaric, axit malic và maltol. Theo một phương án, chất tạo phức chelat được chọn từ nhóm bao gồm natri edetat, axit xitric, và salt và hỗn hợp của chúng. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa chất tạo phức chelat ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 2% khối lượng.

Thuật ngữ “chất tăng cường tính thấm” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ a substance which enhances được chất penetration. Ví dụ về chất tăng cường tính thấm bao gồm chất hoạt động bề mặt như sorbitan monolaurat, sorbitan monopalmitat, sorbitan trioleat, polyoxyetylen 20 sorbitan monolaurat, polyoxyetylen 20 sorbitan monopalmitat, polyoxyetylen 5 sorbitan monooleat, polyoxyetylen 20 sorbitan trioleat, polyoxyetylen 9 lauryl ete, polyoxyetylen 23 lauryl ete, polyoxyetylen 20 xetyl ete, polyoxyetylen 20 oleyl ete, polyetylen glycol octadecyl ete, polyoxyetylen 40 stearat, polyoxyetylen 50 stearat, palmitoyl carnitine, natri caprat, natri dodecyl sulfat, axit mật như axit deoxycholic, axit taurocholic, axit taurodeoxycholic, axit urodeoxycholic, và axit tauroursodeoxycholic, axit béo như axit capric, axit caprylic và axit oleic, lauralkonium clorua, benzalkonium clorua, cetalkonium clorua, cetrimonium bromua, chlorhexidin digluconat, rượu benzylic, chlorbutanol, 2-phenyletanol, paraben, propyl paraben và methyl paraben, EDTA, 1-dodecylazacycloheptan-2-on (Azone), hexametylen lauramit, hexametylen octanamit, decylmetylsulfoxit, saponin, cyclodextrin, pz-peptit, axit α -amino, xetylpyridin clorua, cytochalsin, thẻ mang ion hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa chất tăng cường tính thấm ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% khối lượng.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa: clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% khối lượng; tốt hơn nếu clobetasol propionat; một hoặc nhiều thành phần dầu ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 20% khối lượng; một hoặc

hiều chất hoạt động bề mặt ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,002% đến 20% khối lượng; nước ở hàm lượng vừa đủ 100%; và tùy ý, chất điều chỉnh độ pH ở hàm lượng đủ để tạo ra độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,0; và tùy ý, chất đẳng trương ở hàm lượng đủ để tạo ra độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 100 đến 500mOsm/Kg.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa: clobetasol muối được dụng hoặc este của nó; clobetasol propionat ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,05% khối lượng; một hoặc nhiều thành phần dầu ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% khối lượng; một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,02% đến 10% khối lượng; nước ở hàm lượng vừa đủ 100%; và tùy ý, chất điều chỉnh độ pH ở hàm lượng đủ để tạo ra độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,0; và tùy ý, chất đẳng trương ở hàm lượng đủ để tạo ra độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 100 đến 500mOsm/Kg.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa: clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% khối lượng; tốt hơn nếu clobetasol propionat; triglyxerit axit béo mạch trung bình ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 20% khối lượng; polyoxyetylen 20 sorbitan monooleat ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,002% đến 20% khối lượng; nước ở hàm lượng vừa đủ 100 mL; tùy ý, tris(hydroxymetyl)aminometan ở hàm lượng đủ để tạo ra độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,0; và tùy ý, glycerin ở hàm lượng đủ để tạo ra độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 100 đến 500mOsm/Kg.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa: clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó; tốt hơn nếu clobetasol propionat ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,05% khối lượng; triglyxerit axit béo mạch trung bình ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% khối lượng; polyoxyetylen 20 sorbitan monooleat ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,02% đến 10% khối lượng; nước ở hàm lượng vừa đủ 100 mL; tùy ý, tris(hydroxymetyl)aminometan ở hàm lượng đủ để tạo ra độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,0; và tùy ý, glycerin ở hàm lượng đủ để tạo ra độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 100 đến 500mOsm/Kg.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là chế phẩm dùng qua đường mắt, chế phẩm dùng qua đường tai, chế phẩm dùng qua đường

mũi hoặc chế phẩm dùng qua đường khoang miệng. Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế ở dạng chế phẩm nhỏ mắt, chế phẩm nhỏ tai, chế phẩm nhỏ mũi hoặc chế phẩm xịt qua đường miệng.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano là chế phẩm dùng qua đường mắt trong đó chế phẩm này được bào chế ở dạng chế phẩm nhỏ mắt. Điều này có lợi do chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là chế phẩm trong suốt ngăn ngừa cảm giác khó chịu sau khi sử dụng như nhìn mờ và bỏng rát. Khi chế phẩm nhũ tương nano là chế phẩm dùng qua đường mắt, thì chế phẩm này cần là chế phẩm vô trùng. Thuật ngữ “vô trùng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chế phẩm nhũ tương nano đã được xử lý vô trùng và không chứa vi khuẩn, vi nấm hoặc các vi sinh vật khác. Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano là chế phẩm vô trùng dùng qua đường mắt.

Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano là chế phẩm dùng qua đường mắt đa liều và chế phẩm này cũng chứa chất bảo quản như nêu trên. Theo một phương án, chế phẩm nhũ tương nano là chế phẩm dùng qua đường mắt đơn liều. Điều này có lợi do các chế phẩm nhũ tương nano này không cần chứa chất bảo quản.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm nhũ tương nano như nêu trên. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế có thể được bào chế theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này để bào chế nhũ tương nano, cụ thể là nhũ tương nano dầu trong nước. Các tá dược và/hoặc chất mang thích hợp, và lượng của chúng, có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này theo loại chế phẩm được bào chế.

Theo một phương án, quy trình bào chế chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế được thực hiện bằng quy trình đảo pha (PIC). Theo một phương án, quy trình bào chế chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước như nêu trên bao gồm các bước: (a) điều chế pha dầu bằng cách trộn clobetasol với các thành phần dầu và các chất hoạt động bề mặt; (b) điều chế pha nước; (c) nhũ hóa pha dầu thu được ở bước (a) trong pha nước thu được ở bước (b); (d) tùy ý, điều chỉnh độ pH; độ thẩm thấu; độ pH và độ thẩm thấu sau bước (a), bước (b) hoặc bước (c); và (e) tùy ý, bổ sung một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dùng trong bước (a), bước (b) hoặc bước (c).

Theo một phương án, bước (a) được thực hiện bằng cách trộn trong đồ chứa thích

hợp cho đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất.

Theo một phương án, bước (b) được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc phân tán các thành phần của pha nước. Theo một phương án, bước (b) được thực hiện trong khoảng thời gian thích hợp để thu được hỗn hợp đồng nhất.

Theo một phương án, bước (c) được thực hiện bằng cách nhũ hóa pha dầu với pha nước đồng thời duy trì quá trình trộn liên tục ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 60°C. Theo một phương án, bước (c) được thực hiện khi nhiệt độ của pha dầu thu được ở bước (a) gần bằng nhiệt độ của pha nước thu được ở bước (b). Thuật ngữ “nhiệt độ của pha dầu gần bằng nhiệt độ của pha nước” có nghĩa là trị số nhiệt độ là “xấp xỉ” do sai số đo. Cần hiểu rằng “gần bằng” tương ứng với trị số nhiệt độ cụ thể $\pm 10^\circ\text{C}$. Độ biến thiên của các trị số là do độ nhạy vốn có của phương pháp.

Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế có thể được bào chế bằng quy trình đơn giản trong các điều kiện vừa phải và không cần bước đồng nhất ở áp suất cao. Các phương pháp liên quan đến quy trình năng lượng cao (ví dụ áp suất cao và siêu âm) có thể ảnh hưởng bất lợi đến thời hạn sử dụng của hoạt chất và độ ổn định của dạng bào chế cuối cùng. Do đó, quy trình bào chế chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế là có lợi cho độ ổn định của hoạt chất.

Theo một phương án, khi chế phẩm nhũ tương nano là chế phẩm vô trùng, thì quy trình theo sáng chế cũng bao gồm bước vô trùng. Theo một phương án, bước khử trùng được thực hiện sau bước (a); bước (b); bước (c); bước (d) hoặc bước (e). Theo một phương án, bước khử trùng được thực hiện sau bước (e). Bước khử trùng có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Theo một phương án, bước khử trùng được thực hiện bằng phương pháp được chọn từ nhóm bao gồm phương pháp lọc, phương pháp hấp, phương pháp gia nhiệt, phương pháp chiếu xạ, và tổ hợp của chúng; tốt hơn nếu bước khử trùng được thực hiện bằng phương pháp lọc. Theo một phương án, quy trình theo sáng chế cũng bao gồm bước lọc khử trùng. Do kích cỡ giọt trung bình và độ linh động của nó, nên chế phẩm nhũ tương nano có thể được khử trùng bằng phương pháp lọc, là có lợi do sử dụng các điều kiện vừa phải và không cần quy trình nhiệt độ cao hoặc bức xạ có thể ảnh hưởng bất lợi đến độ ổn định của hoạt chất. Do đó, quy trình bào

chế chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế bao gồm bước lọc khử trùng là có lợi cho độ ổn định của hoạt chất và chế phẩm nhũ tương nano.

Toàn bộ các phương án được bộc lộ nêu trên đối với chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng được áp dụng cho quy trình bào chế chế phẩm này.

Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế có thể được xác định theo quy trình bào chế như nêu trên, do đó chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế có thể thu được bằng quy trình theo sáng chế là phương án được xem xét theo sáng chế. Theo sáng chế, thuật ngữ “có thể thu được”, “thu được” và các thuật ngữ tương đương được sử dụng thay thế cho nhau, và trong trường hợp bất kỳ, thuật ngữ “có thể thu được” bao gồm thuật ngữ “thu được”.

Toàn bộ các phương án được bộc lộ nêu trên đối với chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế, cũng như quy trình bào chế chế phẩm này cũng có thể được áp dụng cho chế phẩm nhũ tương nano có thể thu được bằng quy trình bào chế nêu trên.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm nhũ tương nano như nêu trên để sử dụng làm thuốc.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm nhũ tương nano như nêu trên để sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm hoặc tình trạng viêm. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm nhũ tương nano như nêu trên để sản xuất thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm hoặc tình trạng viêm. Sáng chế cũng mô tả phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị cho động vật có vú bị, hoặc dễ bị bệnh viêm hoặc tình trạng viêm, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú sử dụng chế phẩm nhũ tương nano như nêu trên chứa lượng hữu hiệu điều trị của clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó cùng với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dụng.

Theo một phương án, bệnh viêm hoặc tình trạng viêm được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm hoặc tình trạng viêm mắt, bệnh viêm hoặc tình trạng viêm tai, và bệnh viêm hoặc tình trạng viêm miệng hầu.

Theo một phương án, bệnh viêm hoặc tình trạng viêm là bệnh viêm hoặc tình trạng viêm mắt. Theo một phương án, bệnh viêm hoặc tình trạng viêm mắt được chọn từ nhóm

bao gồm bệnh viêm và đau sau phẫu thuật mắt; bệnh viêm màng bồ đào ví dụ bệnh viêm màng bồ đào trước (bệnh viêm móng mắt và bệnh viêm móng mắt và thể mi) hoặc bệnh viêm màng bồ đào giữa (bệnh viêm thể mi); hội chứng viêm nội nhãn cấp tính sau phẫu thuật đoạn trước; bệnh tăng nhãn áp kịch phát hoặc bệnh viêm màng bồ đào trước do tăng huyết áp ví dụ hội chứng posner-Schlossman; bệnh viêm mắt đồng cảm ví dụ bệnh viêm màng bồ đào hai bên thể hạt thứ phát do phẫu thuật nội nhãn hoặc vết thương xuyên thấu; bệnh tự miễn ở mắt ví dụ hội chứng Cogan hoặc hội chứng Reiter; bệnh viêm kết mạc dị ứng ví dụ bệnh viêm kết mạc dị ứng theo mùa, bệnh viêm kết mạc dị ứng kinh niên, bệnh viêm kết mạc-giác mạc mùa xuân và bệnh viêm kết mạc-giác mạc dị ứng; bệnh viêm bờ mi; bệnh viêm giác mạc kẽ; bệnh viêm giác mạc bờ (viêm loét chảy dịch); bệnh viêm kết mạc do vi khuẩn, virus, hoặc vi nấm; và bệnh khô mắt nghiêm trọng.

Theo một phương án, bệnh viêm hoặc tình trạng viêm là an bệnh viêm hoặc tình trạng viêm tai. Theo một phương án, bệnh viêm hoặc tình trạng viêm tai được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm tai ngoài ví dụ bệnh viêm tai lan tỏa, khu trú hoặc thể chàm; bệnh viêm tai giữa ví dụ bệnh viêm tai giữa cấp tính hoặc mãn tính; bệnh viêm da tạng dị ứng ở ống tai.

Theo một phương án, bệnh viêm hoặc tình trạng viêm là bệnh viêm hoặc tình trạng viêm miệng hầu. Theo một phương án, bệnh viêm hoặc tình trạng viêm miệng hầu được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm họng; bệnh viêm nắp thanh quản cấp tính; bệnh viêm thanh quản dị ứng; bệnh viêm thanh quản cấp tính không nhiễm trùng; bệnh lichen phẳng; bệnh viêm miệng áp tơ và bệnh bỏng nước.

Toàn bộ các phương án được bộc lộ nêu trên đối với chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng được áp dụng cho chế phẩm nhũ tương nano được giới hạn bởi việc sử dụng của nó.

Trong toàn bộ phần mô tả và bộ yêu cầu bảo hộ thuật ngữ “bao gồm” và các biến thể của thuật ngữ này, không có ý định loại trừ các dấu hiệu kỹ thuật, chất bổ trợ, thành phần, hoặc bước khác. Hơn nữa, thuật ngữ “bao gồm” bao gồm trường hợp “cấu thành từ”. Các mục đích, ưu điểm và dấu hiệu bổ sung theo sáng chế sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi xem xét phần mô tả hoặc có thể được hiểu bằng cách thực hành theo sáng chế. Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết thông qua các ví

dụ sau, nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này. Hơn nữa, sáng chế cũng bao gồm toàn bộ các tổ hợp có thể của các phương án ưu tiên và cụ thể theo sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

1. Nhũ tương nano dầu trong nước

1.1. Chế phẩm

A. Chế phẩm theo sáng chế

Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế chứa clobetasol propionat có công thức (I) được mô tả trong ví dụ 1-22.

Thành phần của chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ 1-22 nằm trong phạm vi của sáng chế được thể hiện trong Bảng 1A-1C, trong đó hàm lượng của các thành phần được tính theo tỷ lệ phần trăm (%) khối lượng mỗi thành phần so với tổng khối lượng của chế phẩm. Ngoài ra, độ thẩm thấu của chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ 1-22 nằm trong khoảng từ 100 đến 500mOsm/Kg, kích cỡ giọt trung bình được đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động nằm trong khoảng từ 1nm đến 500nm và độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,0.

Bảng 1A

Ví dụ	1	2	3	4	5	6	7
Clobetasol propionat	0,010	0,101	0,050	0,050	0,051	0,050	0,050
Polysorbat 80	-	-	-	-	-	5,000	-
Cremophor®EL	2,053	5,040	2,000	5,000	5,008	-	5,010
Dầu thầu dầu	2,017	0,501	-	-	-	-	1,008
Triglyxerit mạch trung bình	-	1,514	-	-	-	0,500	-
Triisononanoïn	-	-	0,104	-	-	-	-
Isopropyl isostearat	-	-	-	0,411	-	-	-
Isopropyl myristat	-	-	-	-	0,516	-	-
Benzalkonium clorua	-	-	0,020	-	-	0,010	0,010
EDTA	-	-	0,103	-	-	0,100	0,100
Povidon	-	-	-	-	-	5,002	5,010
Natri hidroxít 1N	-	0,338	-	-	-	0,312	-
Tris(hydroxymetyl)amino-metan hydroclorua	0,839	-	-	0,860	-	-	0,661
Tris(hydroxymetyl)amino-metan	0,053	-	-	0,118	-	-	0,154
Trinatri xitrat dihydrat	-	0,821	-	-	-	0,822	-
Dinatri hydro xitrat sesquihydrat	-	0,252	-	-	-	0,250	-

Glycerin	0,950	-	2,079	-	8,009	0,735	1,083
Nước	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%

Bảng 1B

Ví dụ	8	9	10	11	12	13	14
Clobetasol propionat	0,027	0,053	0,049	0,050	0,049	0,050	0,050
Polysorbat80	4,507	5,035	5,034	5,002	4,942	-	-
Span®85	0,507	-	-	-	-	-	-
Cremophor®EL	-	-	-	-	2,000	5,001	5,010
Dầu thầu dầu	-	-	-	-	1,028	1,031	1,268
Triglyxerit mạch trung bình	0,505	0,503	0,509	0,502	0,548	-	1,270
Benzalkonium clorua	0,020	-	0,012	0,010	-	0,010	-
EDTA	-	-	0,100	0,100	-	-	0,052
Povidon	-	-	5,016	5,004	-	-	-
Natri hidroxit 1N	4,901	-	-	-	-	-	5,131
Axit xitric	0,500	-	-	-	-	-	0,502
Tris(hydroxymetyl)amino- metan hydroclorua	-	-	0,666	0,838	-	0,860	-
Tris(hydroxymetyl)amino- metan	-	-	0,147	0,053	-	0,116	-
Manitol	0,182	-	-	-	-	-	-
Natri clorua	0,545	-	-	-	-	-	0,607
Glycerin	-	-	0,648	0,884	-	1,109	-
Nước	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%

Bảng 1C

Ví dụ	15	16	17	18	19	20	21	22
Clobetasol propionat	0,102	0,050	0,050	0,050	0,030	0,010	0,050	0,050
Polysorbat80	2,075	2,030	2,000	5,003	3,505	1,503	7,013	6,997
Span®20	-	-	-	-	0,499	-	-	-
Cremophor®EL	5,035	5,027	8,050	-	-	-	-	-
Cremophor®RH40	-	-	-	-	-	0,502	-	-
Dầu thầu dầu	1,279	2,509	4,002	-	-	0,262	-	-
Triglyxerit mạch trung bình	1,302	2,498	4,038	0,500	0,401	0,256	0,501	0,501
Benzalkonium clorua	-	-	-	0,011	0,010	0,010	0,020	0,050
EDTA	-	0,050	-	-	0,010	0,010	0,101	0,202
Povidon	5,001	-	-	-	2,005	2,003	2,010	2,005
Natri hidroxit 1N	-	5,064	-	-	6,175	4,791	-	-
Axit xitric	-	0,500	-	-	0,501	0,402	-	-
Tris(hydroxymetyl)amino- metan hydroclorua	-	-	-	0,861	-	-	0,666	0,836
Tris(hydroxymetyl)amino- metan	-	-	-	0,119	-	-	0,150	0,054
Manitol	-	0,203	-	-	0,202	0,501	-	-
Natri clorua	-	0,500	-	-	0,500	0,654	-	-
Glycerin	-	-	-	1,097	-	-	0,678	1,000
Nước	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%

B. Chế phẩm so sánh

Chế phẩm không theo sáng chế chứa clobetasol propionat có công thức (I) được mô tả trong ví dụ 22-33.

Thành phần của chế phẩm so sánh theo ví dụ 23-33, trong đó hàm lượng của các thành phần được tính theo tỷ lệ phần trăm (%) khối lượng mỗi thành phần so với tổng khối lượng của chế phẩm được thể hiện trong Bảng 1D-1E.

Đặc biệt là, chế phẩm so sánh 24, 25, 26 và 29 không theo sáng chế do tỷ lệ khối lượng giữa các thành phần dầu và tổng hàm lượng của các thành phần dầu và chất hoạt động bề mặt bằng 0,7 cao hơn giới hạn đề xuất bằng 0,5. Hơn nữa, tỷ lệ phần trăm của các dầu và chất hoạt động bề mặt cao hơn tỷ lệ phần trăm của các dầu và chất hoạt động bề mặt tương ứng với chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế. Chế phẩm so sánh 30 và 31 là nhũ tương nano với tỷ lệ khối lượng giữa chất hoạt động bề mặt và clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó cao hơn 200:1. Chế phẩm so sánh 23 và 27 không theo sáng chế do các chế phẩm này không phải là nhũ tương nano. Chế phẩm 23 và 27 là các dung dịch mixen không có hoạt tính tác động của các thành phần dầu, và chế phẩm 23 cũng chứa tỷ lệ phần trăm cao của rượu như các chế phẩm chứa clobetasol đã biết. Chế phẩm 28 là hỗn dịch, do đó clobetasol propionat không được hòa tan thích hợp. Chế phẩm 32 và 33 là các chế phẩm giả được sử dụng cho các nghiên cứu dược học.

Bảng 1D

Ví dụ	23	24	25	26	27
Clobetasol propionat	0,522	0,050	0,036	0,029	0,050
Polysorbat21	-	20,997	15,000	12,351	-
D- α -tocopheryl polyetylen glycol succinat (TPGS)					5,000
Isopropyl myristat	-	48,963	35,000	28,802	-
Etanol	9,533	-	-	-	-
Polyme liên lợp trên cơ sở polyetylen glycol, polyvinyl axetat và polyvinylcaprolactam (PVAc-PVCap-PEG)	4,510	-	-	-	-
Gôm gellam	-	-	-	-	0,350
Glycerin	-	-	-	-	2,100
Nước	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%

Bảng 1E

Ví dụ	28	29	30	31	32	33
Clobetasol propionat	0,100	0,052	0,050	0,050	-	-

Polysorbat80	-	-	7,512	-	5,000	5,008
Polysorbat21	-	12,756	29,988	40,022	-	-
Cremophor®RH40	-	-	-	-	-	-
Dầu khoáng	-	-	12,501	-	-	-
Isopropyl myristat	-	29,045	-	-	-	-
Isopropyl palmitat-	-	-	-	10,024	-	-
Triglycerit mạch trung bình	-				0,504	0,522
Petrolatum	vừa đủ 100%	-	-	-	-	-
Benzalkonium clorua	-	-	-	-	0,010	0,010
EDTA	-	-	-	-	0,100	0,100
Povidon	-	-	-	-	5,000	5,009
Tris(hydroxymetyl)amino- metan hydroclorua	-	-	-	-	0,839	0,661
Tris(hydroxymetyl)amino- metan	-	-	-	-	0,052	0,148
Glycerin	-	-	-	-	0,958	1,062
Nước	-	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%	vừa đủ 100%

C. Các dung dịch đệm so sánh

Các dung dịch đệm so sánh là chế phẩm không theo sáng chế chứa clobetasol propionat có công thức (I). Các dung dịch đệm so sánh này được sử dụng trong thử nghiệm độ ổn định (phần cf. 1.3.)

Thành phần của các dung dịch đệm so sánh ở độ pH = 6,0, độ pH = 6,8 và độ pH = 7,4, trong đó hàm lượng của các thành phần được tính theo đơn vị gam so với thể tích cuối cùng của dung dịch được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

Các dung dịch đệm so sánh		Độ pH		
Thành phần	Đơn vị	Độ pH = 6,0	Độ pH = 6,8	Độ pH = 7,4
Clobetasol propionat	g	0,05	0,05	0,05
Natri dihydro phosphat monohydrat	g	1,30	0,98	0,53
Dinatri hydro phosphat dihydrat	g	0,11	0,51	1,10
Axetonitril/nước (tỷ lệ thể tích 1:1)	mL	vừa đủ 100	vừa đủ 100	vừa đủ 100

1.2. Quy trình bào chế

A. Chế phẩm theo sáng chế

Chế phẩm theo ví dụ 1-22 theo sáng chế được bào chế theo quy trình sau:

Bước 1 (pha dầu): clobetasol propionat, các dầu và chất hoạt động bề mặt được trộn trong thiết bị phản ứng thích hợp để thu được hỗn hợp đồng nhất.

Bước 2 (pha nước): Nước được bổ sung vào thiết bị phản ứng riêng.

Bước 3: Pha nước được bổ sung từng giọt vào pha dầu kết hợp khuấy cho đến khi thu được nhũ tương nano. Nhiệt độ của pha nước và pha dầu được duy trì không đổi khoảng 25°C.

Bước 4: Các tá dược hoặc chất mang khác được bổ sung vào pha nước, pha dầu hoặc nhũ tương nano phụ thuộc vào độ hòa tan của chúng.

B. Chế phẩm so sánh

Chế phẩm so sánh theo ví dụ 23 theo sáng chế được bào chế theo quy trình như mô tả dưới đây:

Bước 1. Trong thiết bị phản ứng thích hợp clobetasol và etanol được khuấy cho đến khi hòa tan hoàn toàn.

Bước 2. Trong đồ chứa thích hợp, PVAc-PVCap-PEG được hòa tan trong nước.

Bước 3. Dung dịch clobetasol được bổ sung từng giọt vào dung dịch polyme kết hợp khuấy liên tục cho đến khi thu được chế phẩm đồng nhất.

Chế phẩm so sánh theo ví dụ 24 - 26 và 29 - 33 theo sáng chế được bào chế theo quy trình sau

Bước 1 (pha dầu): Clobetasol propionat, các dầu và chất hoạt động bề mặt được trộn trong thiết bị phản ứng thích hợp để thu được pha đồng nhất.

Bước 2 (pha nước): Các tá dược không được bao gồm trong pha dầu được hòa tan trong nước.

Bước 3: Pha nước được bổ sung từng giọt vào pha dầu kết hợp khuấy cho đến khi thu được nhũ tương nano.

Chế phẩm so sánh theo ví dụ 27 theo sáng chế được bào chế theo quy trình sau:

Bước 1. Trong thiết bị phản ứng thích hợp clobetasol và D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat (TPGS) được khuấy cho đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất.

Bước 2. Trong đồ chứa thích hợp, gôm gellan được hòa tan trong nước.

Bước 3. Dung dịch nước được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp chất hoạt động bề mặt và clobetasol kết hợp khuấy liên tục cho đến khi thu được chế phẩm đồng nhất.

Bước 4. Glycerin được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy cho đến khi thu được chế phẩm đồng nhất.

Chế phẩm so sánh theo ví dụ 28 theo sáng chế được bào chế theo quy trình sau:

Bước 1. Trong thiết bị phản ứng thích hợp clobetasol và petrolatum được khuấy cho đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất.

C. Các dung dịch đệm so sánh

Dung dịch đệm so sánh được bào chế theo quy trình sau:

Natri dihydro phosphat monohydrat và dinatri hydro phosphat dihydrat được hòa tan trong axetonitril/nước (tỷ lệ thể tích 1:1) và ngay sau đó clobetasol propionat được hòa tan trong môi trường thu được.

1.3. Thử nghiệm độ ổn định

Độ ổn định hóa học của clobetasol propionat trong chế phẩm nhũ tương nano được so sánh với các dung dịch đệm ở cùng độ pH để đánh giá tác dụng bảo vệ của chế phẩm nhũ tương nano.

A. Các mẫu

Các mẫu thử: Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế theo ví dụ 11 được điều chỉnh đến độ pH bằng 6,0, 6,8 và 7,4.

Các mẫu dung dịch đệm so sánh được bộc lộ trong phần 1.2.

B. Phương pháp

Các mẫu được bọc lọ trong phần A được phân tích riêng theo phương pháp phân tích các tạp chất hữu cơ được mô tả trong USP <18334> monograph Clobetasol Propionat có sẵn trên trang web của dược điển (http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m18334.html#usp29nf24s0_m18334_on June 2017).

Hệ thống sắc ký được sử dụng bao gồm hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Agilent 1290 bao gồm bộ phận phát hiện tia cực tím ở bước sóng bằng 240nm. Cột Kromasil C₁₈ (150 x 4,6mm, 5µm) được sử dụng để phân tách các tạp chất.

Các mẫu được điều chế bằng cách pha loãng khoảng 1g mỗi chế phẩm bằng nước/axetonitril ở tỷ lệ thể tích/thể tích bằng 1:1 đến thể tích cuối cùng bằng 5mL.

C. Điều kiện

Các mẫu được duy trì ở nhiệt độ 70°C trong 24 giờ ở độ pH tương ứng bằng 6,0, 6,8 và 7,4. Sau đó, các mẫu được phân tích.

D. Kết quả

Tỷ lệ phần trăm của tổng hàm lượng của các sản phẩm phân hủy and sản phẩm phân hủy riêng biệt bất kỳ được phát hiện sau khi duy trì các mẫu trong điều kiện được bọc lọ trong phần B được thể hiện trong Bảng 3. Đặc biệt là, lượng của sản phẩm phân hủy riêng biệt bất kỳ cũng như tổng hàm lượng của các sản phẩm phân hủy được tính theo tỷ lệ phần trăm khối lượng (%) cũng được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

Các sản phẩm phân hủy (%)	Độ pH	Mẫu thử: Nhũ tương nano theo ví dụ 11 được điều chỉnh ở các độ pH khác nhau	Các dung dịch đệm so sánh phần 1.1.C
Sản phẩm phân hủy riêng biệt bất kỳ	6,0	0,29	1,0
	6,8	0,26	3,2
	7,4	0,34	15,8
Các sản phẩm phân hủy tổng số	6,0	0,49	3,4
	6,8	0,47	6,8
	7,4	1,0	53,5

Kết quả được thể hiện trên Bảng 3 cho thấy clobetasol propionat có mặt trong chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế ổn định hơn nhiều ở toàn bộ các độ

pH thử nghiệm hơn clobetasol propionat được chứa trong dung dịch đệm phosphat so sánh.

Đặc biệt là, ở độ pH = 6,0, hàm lượng của các sản phẩm phân hủy trong dung dịch so sánh cao gấp 7 lần hàm lượng của các sản phẩm phân hủy trong chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế. Ngoài ra, ở độ pH = 6,8, hàm lượng của các sản phẩm phân hủy cao gấp 14 lần hàm lượng của các sản phẩm phân hủy trong dung dịch so sánh và ở độ pH = 7,4, hàm lượng của các sản phẩm phân hủy cao gấp 53 lần hàm lượng của các sản phẩm phân hủy trong chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế.

Do đó, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cải thiện độ ổn định của clobetasol propionat khi so với các dung dịch, hơn nữa chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế cũng đáp ứng các yêu cầu nghiêm ngặt về quy định của tiêu chuẩn ICH Harmonised Tripartite Guideline Impurities in New Drug Products Q3B(R2).

1.4. Thử nghiệm giải phóng dược chất *in vitro*

Mục đích của thử nghiệm đặc tính đối với chế phẩm dùng qua đường khu trú là đo dược chất giải phóng ra khỏi dạng bào chế. Hệ thống buồng khuếch tán theo chiều dọc (buồng khuếch tán VDC hoặc Franz) là phương tiện đơn giản, độ tin cậy, và độ lặp lại cao để đo dược chất giải phóng ra khỏi dạng bào chế thể keo.

Quá trình giải phóng dược chất có thể được mô tả bằng các mô hình toán học dựa trên các phương trình khuếch tán, như mô hình được công bố bởi Higuchi, thường được sử dụng. Mô hình này mô tả quá trình giải phóng dược chất dưới dạng hàm số của căn bậc hai của thời gian (độ dốc $\mu\text{g}/\text{giờ}^{1/2}$) khi điều kiện ngâm được duy trì. Độ dốc có thể được xem là tỷ lệ giải phóng hoạt chất ra khỏi chế phẩm được thử nghiệm.

A. Các mẫu

Các mẫu thử: Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế theo ví dụ 7, 11 và 22.

Các mẫu so sánh: Chế phẩm so sánh theo ví dụ 26, 28 và 29.

B. Phương pháp

Quá trình tiếp xúc khuếch tán giữa hệ phân phối và bể chứa được thực hiện thông qua màng đỡ trợ, có tính thấm cao (màng polysulfan Tuffryn 0,45 μ m). Màng duy trì này chế phẩm và môi trường tiếp nhận riêng biệt và khác biệt. Màng này được chọn để tạo ra lực cản khuếch tán ít nhất có thể và không kiểm soát tỷ lệ.

C. Điều kiện

Thử nghiệm tỷ lệ giải phóng được thực hiện ở nhiệt độ 32°C $\pm$ 1°C. Để đạt được điều kiện ngâm, môi trường tiếp nhận là dung dịch nước TPGS 5%. Các mẫu thử và các mẫu so sánh được đặt lên màng được bố trí trong buồng khuếch tán Franz có khe hở với đường kính bằng 15mm. Quá trình lấy mẫu được thực hiện trong 4 giờ, và thể tích hút bỏ được thay bằng môi trường tiếp nhận mới. Lượng của clobetasol propionat trong môi trường tiếp nhận được xác định cho mọi buồng giải phóng ở mọi thời điểm lấy mẫu theo phương pháp phân tích các tạp chất hữu cơ được mô tả trong chuyên luận clobetasol propionat USP có sẵn trên trang web của dược điển http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m18334.html#usp29nf24s0_m18334_on June 2017).

Lượng hoạt chất tích lũy trung bình được giải phóng (μ g) được tính toán đối với các chế phẩm khác nhau được thử nghiệm, và hàm tuyến tính được thiết lập bằng cách sử dụng căn bậc hai của thời gian làm biến độc lập. Độ dốc là hệ số chính để đánh giá tỷ lệ giải phóng được chất ra khỏi các chế phẩm khác nhau.

D. Kết quả

Quá trình giải phóng của clobetasol propionat ra khỏi chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế và chế phẩm so sánh được bộc lộ theo sáng chế, được hiệu chỉnh tối ưu theo mô hình khuếch tán toán học tuyến tính. Đã kiểm chứng được rằng hệ số (R^2) gần bằng 1 như được thể hiện trong Bảng 4.

Độ dốc (μ g/giờ^{1/2}) và hệ số R^2 được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

Ví dụ	Độ dốc (μ g/giờ ^{1/2})	Hệ số R^2
-------	---------------------------------------	-------------

Ví dụ 7	38,3	0,9973
Ví dụ 11	42,1	0,9945
Ví dụ so sánh 28	0,7	0,9924
Ví dụ so sánh 29	6,5	0,9977
Ví dụ 22	29,1	0,9916
Ví dụ so sánh 26	4,8	0,9973

Tuy nhiên, chỉ chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế phân phối nhanh hoạt chất, trong khi đó chế phẩm so sánh phân phối không hoàn toàn và phân phối chậm clobetasol ra khỏi chế phẩm. Độ dốc cao thể hiện sự phân phối nhanh clobetasol trong chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế (ví dụ 7,11 và 22) trong khi đó chế phẩm so sánh (Ví dụ 26, 28 và 29) có độ dốc thấp tương ứng với quá trình phân phối chậm và không hoàn toàn.

Đặc biệt là, hoạt chất được chứa trong chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế được giải phóng vào môi trường tiếp nhận ở hàm lượng và tỷ lệ cao hơn so với các mẫu so sánh. Tuy nhiên, hoạt lực của chế phẩm so sánh bị giảm do clobetasol thâm nhập hạn chế vào các mô đích, trong khi đó chế phẩm nhũ tương nano cho phép giải phóng chính xác hoạt chất. Đặc tính này đặc biệt thích hợp để sử dụng qua đường mắt, mũi hoặc khoang miệng ở đó thời gian lưu hạn chế là thách thức và hoạt chất phải được phân phối theo cách thức nhanh hơn và hiệu quả hơn.

1. Nghiên cứu hoạt tính dược học

A. Độ dung nạp

A.1. Độ dung nạp *in vitro*

A.1.1. Nghiên cứu độ dung nạp *in vitro* trên mô hình tế bào giác mạc (phương pháp STE)

Các mẫu

Các mẫu thử: Nhũ tương nano theo ví dụ 2, 4, 8, 11, 14, 16, 19 và 20.

Các mẫu so sánh: Nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 24, 25, 26, 30 và 31.

Vật liệu và phương pháp

Phương pháp thử nghiệm STE (OECD TG 491) là phương pháp *in vitro* đánh giá khả năng gây nguy hiểm cho mắt của hóa chất thử nghiệm (các hợp chất và hỗn hợp) dựa trên khả năng gây độc tế bào của nó. Mục đích của thử nghiệm này là để đánh giá tác dụng gây độc tế bào của clobetasol propionat trong nhũ tương nano dùng qua đường mắt.

Các tế bào giác mạc của thỏ SIRC (Statens Serum Institut Rabbit Cornea-SIRC) được tạo mầm trong các đĩa vi lọc 96 giếng vô trùng và duy trì trong môi trường nuôi cấy cho đến khi hợp lưu. Các chế phẩm thử nghiệm được pha loãng trong dung dịch nước muối sinh lý (PBS) ở nồng độ xác định và môi trường nuôi cấy được thay bằng nhũ tương nano chứa clobetasol trong 5 phút. Sau đó, khả năng sống sót của tế bào được xác định bằng thử nghiệm MTT. Tỷ lệ tế bào chết được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm và được tính toán đối với mỗi nồng độ thử nghiệm so với dung dịch nước muối sinh lý đối chứng.

Kết quả

Nhũ tương nano thử nghiệm theo sáng chế không có tác dụng gây độc tế bào ở các nồng độ thử nghiệm, do đó các chế phẩm này được phân loại là kích ứng tối thiểu theo điểm số STE, tức là không gây nguy hiểm cho mắt. Tuy nhiên, chế phẩm theo ví dụ so sánh có tác dụng gây độc tế bào.

Do đó, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế không có khả năng gây nguy hiểm cho mắt và phải được xem là dung nạp tốt trong mắt trong khi đó chế phẩm so sánh sẽ gây kích ứng và không thích hợp để sử dụng qua đường mắt.

A.1.2. Nghiên cứu độ dung nạp *in vitro* trên mô hình tế bào tai trong

Các mẫu

Các mẫu thử: Nhũ tương nano theo ví dụ 2, 4, 8, 11, 14, 16 và 20.

Các mẫu so sánh: Nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 24, 30 và 31.

Vật liệu và phương pháp

Dòng tế bào HEI-OC1 (House Ear Institute-Organ of Corti-1) là một trong số các dòng tế bào thính giác được sử dụng nhiều nhất có sẵn cho mục đích nghiên cứu. Tế bào HEI-OC1 biểu hiện một số chỉ thị phân tử đặc trưng của cơ quan tế bào cảm giác vỏ não

(cf. Kalinec GM, et al., “*A cochlear cell line as an in vitro system for drug ototoxicity screening*”. *Audiol. Neurotol.* 2003; vol. 8, pp.177-89).

Mục đích của thử nghiệm này là để đánh giá khả năng gây độc dây thần kinh sọ thứ VIII của nhũ tương nano chứa clobetasol propionat để sử dụng qua đường tai.

Các tế bào HEI-OC1 được cấy trải trong các đĩa vi lọc 96 giếng vô trùng và sau 24 giờ được xử lý với nhũ tương nano chứa clobetasol được pha loãng trong dung dịch nước muối sinh lý (PBS) ở nồng độ bằng 5% và 0,05% trong 5 phút. Sau đó, khả năng sống sót của tế bào được xác định bằng thử nghiệm MTT. Tỷ lệ tế bào chết được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm và được tính toán đối với mỗi nồng độ thử nghiệm so với dung dịch nước muối sinh lý đối chứng.

Kết quả

Nhũ tương nano thử nghiệm theo sáng chế không có tác dụng gây độc tế bào. Tuy nhiên, chế phẩm so sánh thể hiện tỷ lệ tế bào chết cao ở nồng độ bằng 5%.

Do đó, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế có khả năng gây kích ứng tai thấp trong khi đó các chế phẩm so sánh không thích hợp để sử dụng qua đường tai.

A.2. Nghiên cứu độ dung nạp *in vivo* qua đường mắt

Các mẫu

Mẫu thử: Nhũ tương nano theo ví dụ 11 theo sáng chế.

Mẫu so sánh: Chế phẩm so sánh theo ví dụ 27.

Các mẫu đối chứng: tá dược dẫn thuốc theo ví dụ 32.

Vật liệu và phương pháp

- Mục đích của nghiên cứu này để đánh giá khả năng gây kích ứng mắt của các chế phẩm khác nhau chứa clobetasol propionat.

- Các thỏ đực New Zealand được sử dụng để thử nghiệm.

- Quy trình được sử dụng là dựa trên TG405: Quy chế OCDE để thử nghiệm các hóa chất: Tình trạng kích ứng/gây giết cấp tính (2012).

- Các thử được chia thành các nhóm khác nhau bao gồm nhóm đối chứng và nhóm thử nghiệm. Cả hai mắt của mỗi thử nghiệm đều được điều trị 7 lần mỗi ngày với mẫu đối chứng, mẫu thử và mẫu so sánh như nêu trên. Do đó, mỗi mẫu được đặt vào túi dưới kết mạc sau khi kéo nhẹ nhàng mí mắt dưới ra xa cầu mắt. Sau khi đặt, các mí mắt được đóng lại và giữ nhẹ nhàng với nhau để ngăn ngừa hiện tượng rơi mẫu. Kết mạc, giác mạc, mí mắt và móng mắt được kiểm tra bằng đèn có khe theo phân loại tổn thương mắt từ TG405: Quy chế OCDE để thử nghiệm các hóa chất: Tình trạng kích ứng/gây giết cấp tính (2012) mỗi ngày trước khi được điều trị và 30 phút sau khi được điều trị. Các thử đối chứng không được điều trị được sử dụng làm mẫu đối chiếu.

Kết quả

Không quan sát thấy các bất thường (đục, đỏ hoặc sưng) ở giác mạc, mí mắt, móng mắt hoặc kết mạc trên các mắt thử nghiệm được điều trị sau khi sử dụng của chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế. Do đó, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế phải được xem là không kích ứng ở cấp độ mắt. Tuy nhiên, kết quả thu được với mẫu so sánh, như nêu trên, thể hiện tình trạng kích ứng và không thích hợp để sử dụng qua đường mắt.

B. Nghiên cứu tác dụng đến áp lực nội nhãn (IOP)

Các mẫu

Các mẫu thử: Nhũ tương nano theo ví dụ 7 và 10.

Các mẫu đối chứng: Mẫu đối chứng dương: dexamethasone 0,1%.

Mẫu đối chứng âm: dung dịch nước muối natri clorua 0,9%

Vật liệu và phương pháp

- Các động vật thử nghiệm được sử dụng là các thỏ New Zealand bạch tạng có huyết áp bình thường. Các thử được cho thích nghi với các chu kỳ sáng/tối (12/12 giờ) cần được điều chỉnh và duy trì ổn định chu kỳ hàng ngày của áp lực nội nhãn (IOP).

- Các thử được chia thành các nhóm khác nhau: nhóm đối chứng dương (mẫu đối chứng dương), nhóm đối chứng âm (mẫu đối chứng âm) và hai nhóm thử nghiệm (hai mẫu thử).

- Dexamethasone được tiêm vào khoang trước của mắt, trong khi đó đối với các nhóm còn lại; mỗi thử được nhỏ tại chỗ, trong mỗi mắt với mẫu đối chứng hoặc chế phẩm thử nghiệm 4 lần mỗi ngày trong 15 ngày.

- Áp lực nội nhãn của các nhóm được đo hai lần một ngày. Sau khi nhỏ các chế phẩm vào mắt của mỗi thử, khả năng gây tác dụng không mong muốn của hợp chất tương ứng trên bề mặt mắt được quan sát.

Kết quả

Kết quả thử nghiệm cho thấy chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế (Ví dụ 7 và 10) không làm thay đổi đáng kể áp lực nội nhãn trong thời gian thử nghiệm 15 ngày. Đặc biệt là, sau khi sử dụng chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ 7 áp lực nội nhãn không tăng đáng kể và có ý nghĩa về mặt thống kê. Trong khi đó, không quan sát được các thay đổi sau khi sử dụng chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ 10.

Mặt khác, các thử được điều trị bằng dexamethasone qua đường trong mắt (nhóm đối chứng dương) bị tăng đáng kể áp lực nội nhãn và có ý nghĩa về mặt thống kê.

Hơn nữa, các mẫu thử nghiệm đều không gây ra tác dụng không mong muốn trên bề mặt mắt kể cả các thay đổi nhỏ hoặc quan sát có ý nghĩa thống kê đã đề cập được quan sát thử nghiệm bất kỳ trên mắt.

Do đó, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế được xem là an toàn trong điều trị (tức là trong khoảng thời gian nhỏ vào mắt là 15 ngày). Các mẫu so sánh không thích hợp để thử nghiệm trên mô hình thử do kết quả bất lợi thu được trong thử nghiệm độ dung nạp *in vitro*.

C. Nghiên cứu hoạt lực chống viêm

C.1. Nghiên cứu hoạt lực chống viêm *in vitro*

Mẫu

Các mẫu thử: Nhũ tương nano theo ví dụ 2, 6, 7, 10, 11, 16, 21 và 22.

Vật liệu và phương pháp

Dòng tế bào THP-1 là dòng tế bào bạch cầu đơn nhân bất tử của người có nguồn gốc từ đối tượng bị bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính. Các tế bào THP-1 được cấy trải, tình trạng viêm được cảm ứng bằng LPS và IFN γ và các tế bào được ủ trong 24 giờ. Sau đó, các tế bào được điều trị bằng các mẫu thử. Các chế phẩm thử nghiệm được pha loãng bằng môi trường nuôi cấy và quá trình nuôi cấy được thực hiện trong 24 giờ nữa. Nồng độ protein được đo bằng phương pháp ELISA, bằng cách sử dụng thiết bị BDOptEIA Human TNF α Elisa (BD 555212). Tỷ lệ ức chế nồng độ xytokin được tính toán liên quan đến nhóm được kích thích đã được thiết lập đến mức độ biểu hiện bằng 100%.

Kết quả

Nhũ tương nano chế phẩm theo sáng chế có hoạt tính chống viêm và làm giảm biểu hiện protein TNF α , với tỷ lệ phần trăm ức chế gần bằng 100%. Các kết quả này kiểm chứng quá trình giải phóng hoạt chất vào môi trường nuôi cấy và hoạt tính chống viêm đặc hiệu.

C.2. Nghiên cứu hoạt lực chống viêm *in vivo*

C.2.1.i) Mô hình thỏ bị viêm cấp tính sau phẫu thuật (chích hút)

Các mẫu

Các mẫu thử: chế phẩm theo ví dụ 10 và 18

Mẫu so sánh: Ví dụ 23

Các mẫu đối chứng: Mẫu đối chứng âm 1: dung dịch nước muối

Mẫu đối chứng âm 2: tá dược dẫn thuốc theo ví dụ 33

Vật liệu và phương pháp

Thử nghiệm hoạt tính chống viêm được thực hiện trên mô hình thỏ bị viêm cấp tính sau phẫu thuật được tạo ra bằng cách chích hút khoang trước của mắt.

Các thử được chích hút được chia thành các nhóm khác nhau: nhóm đối chứng âm (các mẫu đối chứng âm), nhóm thử nghiệm so sánh (mẫu so sánh) và hai nhóm thử nghiệm (các mẫu thử). Thủ thuật chích hút khoang trước của mắt được thực hiện bằng kim tiêm được gắn vào bơm tiêm và mẫu thủy dịch được loại bỏ. Sau 2 giờ từ thủ thuật chích hút lần thứ nhất, thủ thuật chích hút lần thứ hai được thực hiện để thu thập thủy dịch để phân tích sinh hóa. Nồng độ prostaglandin E2 (PGE₂) trong thủy dịch được phân tích bằng phương pháp ELISA (Hệ thống R&D SKGE004B).

Kết quả

Mục đích của nghiên cứu này là để đánh giá hoạt tính chống viêm của clobetasol propionat của chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế.

Nhũ tương nano theo sáng chế đã làm giảm đáng kể nồng độ của PGE₂ trong thủy dịch so với đối chứng. Tuy nhiên, việc sử dụng chế phẩm so sánh không có tác dụng bất kỳ đến chỉ thị sinh học PGE₂, và rõ ràng không có hoạt tính chống viêm.

Do đó, chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế được xem là hữu hiệu để điều trị bệnh viêm hoặc tình trạng viêm mắt.

2. Ví dụ so sánh

Chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 được bộc lộ dưới đây là các chế phẩm được bào chế lại của các nhũ tương chứa clobetasol propionat được mô tả trong Mohammad Sajid Ali et al (cf. “mohammad Sajid Ali et al. “*accelerated Stability Testing of a Clobetasol propionate Loaded nanoemulsion as per ICH Guideline*”. Scientia Pharmaceutica, 2013, vol. 81, no,4, pp. 1089-1100).

3.1. Chế phẩm so sánh

Thành phần của chế phẩm so sánh theo ví dụ 34 và 35, trong đó lượng của clobetasol propionat được tính theo nồng độ khối lượng so với tổng thể tích của chế phẩm (khối lượng/thể tích); trong khi đó lượng của các thành phần còn lại của chế phẩm được tính theo tỷ lệ phần trăm (%) thể tích so với tổng thể tích của chế phẩm (thể tích/thể tích) được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh 34	Ví dụ so sánh 35
Clobetasol propionat	0,05% khối lượng/thể tích	0,05% khối lượng/thể tích
Dầu bạch đàn	15% (thể tích/thể tích)	15% (thể tích/thể tích)
Tween 20: rượu etylic (1:1)	35% (thể tích/thể tích)	-
Tween 20: rượu etylic (1:2)	-	35% (thể tích/thể tích)
Nước	vừa đủ 100,0% (thể tích/thể tích)	vừa đủ 100,0% (thể tích/thể tích)

3.2. Quy trình bào chế

3.2.1. Ví dụ so sánh 34

Chế phẩm nhũ tương nano chứa clobetasol theo ví dụ so sánh 34 có tỷ lệ trộn sơ bộ giữa tween 20 và rượu etylic bằng 1:1 được bào chế theo quy trình được bộc lộ bởi Mohamed Sajid Ali ở trang 1092 phần “bào chế nhũ tương nano chứa clobetasol propionat”. Nội dung của phần này được thể hiện dưới đây:

“[...] Nhũ tương nano tối ưu được bào chế bằng cách hòa tan 0,05% khối lượng/thể tích của clobetasol propionat (CP) trong 15% (thể tích/thể tích) dầu bạch đàn, sau đó 35% (thể tích/thể tích) hỗn hợp của Tween 20 và rượu etylic (1:1 thể tích/thể tích) được bổ sung từ từ vào pha dầu. Sau đó, lượng còn lại của nước cất được bổ sung từ từ vào để thu được chế phẩm cuối cùng có hàm lượng bằng 100% (thể tích/thể tích). Thiết bị trộn xoáy được sử dụng để lắc kỹ hỗn hợp (dầu, trộn sơ bộ, và nước) [...]”

3.2.2. Ví dụ so sánh 35

Chế phẩm nhũ tương nano chứa clobetasol theo ví dụ so sánh 35 có tỷ lệ trộn sơ bộ giữa tween 20 và rượu etylic bằng 1:2 (cf. trang 1092 dòng 16) được bào chế theo quy trình được bộc lộ bởi Mohamed Sajid ở trang 1092 phần “bào chế nhũ tương nano chứa clobetasol propionat” được bộc lộ nêu trên như thay đổi tỷ lệ của tween 20 và rượu etylic nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:2.

3.3. Hình dạng bên ngoài và đo kích cỡ giọt trung bình

3.3.1. Đánh giá bằng mắt thường

Kết quả đánh giá bằng mắt thường các chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 (ngay sau khi bào chế) cho thấy rằng các chế phẩm này là các chế phẩm lỏng đục (không trong suốt) có độ nhớt thấp.

3.3.2. Đo kích cỡ giọt trung bình bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS)

Kích cỡ giọt trung bình của các chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 được phân tích bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS). Thiết bị tán xạ ánh sáng động xác định độ đa phân tán cao của mẫu cho thấy kích cỡ giọt trung bình cao hơn 6000nm.

3.3.3. Bàn luận

Các chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 có đặc tính không trong suốt cho thấy rằng kích cỡ giọt của chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 được bộc lộ trong Mohammad Sajid Ali et al cao hơn rất nhiều so với kích cỡ giọt của nhũ tương nano (không trong suốt). Hơn nữa, do kích cỡ giọt được đo bằng phương pháp DLS cho thấy độ phân tán cao và kích cỡ giọt cao hơn 6000nm, có nghĩa là kích cỡ giọt của chế phẩm so sánh không tương ứng với khoảng kích cỡ giọt trung bình của nhũ tương nano (1 - 500nm).

Do đó, toàn bộ các kết quả thử nghiệm nêu trên, được hiểu rằng kích cỡ giọt của chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 cao hơn 6000nm (là điểm phát hiện cao của DLS) không nằm trong khoảng kích cỡ theo sáng chế, do đó các chế phẩm này phải được xem là chế phẩm nhũ tương chứ không phải nhũ tương nano.

3.4. Thử nghiệm độ ổn định

Chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 không ổn định và bị phân lớp thành ba pha khác nhau thay vì duy trì hình dạng bên ngoài đồng nhất. Các nghiên cứu được thực hiện ở nhiệt độ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ /độ ẩm tương đối $60 \pm 5\%$, và các thay đổi được quan sát 1 tuần trước khi bảo quản.

Do đó, chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 không có độ ổn định keo.

3.5. Thử nghiệm độ thẩm thấu

3.5.1. Các mẫu

Mẫu thử: chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35

3.5.2. Vật liệu và phương pháp

Độ thẩm thấu được xác định bằng phép đo mức độ suy giảm nhiệt độ kết đông của mẫu bằng thiết bị đo áp suất thẩm thấu.

3.5.3. Kết quả

Độ thẩm thấu của chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 cao hơn khoảng trị số theo sáng chế (tức là nằm trong khoảng từ 100 đến 500mOsm/Kg). Cụ thể là, cả hai chế phẩm so sánh có độ thẩm thấu cao hơn 2500mOsm/Kg. It is specially remarkable that chế phẩm so sánh 34 có độ thẩm thấu bằng 2716mOsm/Kg. (USP General Chapter <771>Ophthalmic Products, see osmolality and osmolarity <785>: ophthalmic products may be tolerated from 171 mOsm/kg to about 1711 mOsm/kg). Độ thẩm thấu của chế phẩm so sánh cao hơn nhiều so với độ thẩm thấu dung nạp được để sử dụng qua đường mắt, nằm trong khoảng từ 171 đến 1711mOsm/kg.

Do đó, chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 không thích hợp để sử dụng qua đường mắt. Chế phẩm dùng qua đường mũi và tai cũng cần đăng trưng hoặc hơi ưu trưng hoặc hơi nhược trưng do độ nhạy cảm của các mô mũi và mô tai. Theo đó, chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 không thích hợp để sử dụng qua đường mũi hoặc tai.

3.6. Nghiên cứu độ dung nạp *in vitro* trên mô hình tế bào giác mạc (phương pháp STE)

3.6.1. Các mẫu, vật liệu và phương pháp

Thử nghiệm này được thực hiện như được bộc lộ trong phần A.1.1. nhưng sử dụng các mẫu thử là chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35.

3.6.2. Kết quả

Chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 có hoạt tính gây độc tế bào ở các nồng độ thử nghiệm, do đó các chế phẩm này được phân loại là chế phẩm độc theo điểm số STE.

Do đó, chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 không thích hợp để sử dụng qua đường mắt.

3.7. Nghiên cứu độ dung nạp *in vitro* trên mô hình tế bào tai trong

3.7.1. Các mẫu, vật liệu và phương pháp

Thử nghiệm này được thực hiện như được bộc lộ trong phần A.1.2. nhưng sử dụng các mẫu thử là chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35.

3.7.2. Kết quả

Hoạt tính gây độc tế bào được quan sát đối với chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35. Đặc biệt là, quá trình ủ bằng chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 thể hiện tỷ lệ tế bào chết cao ở nồng độ thử nghiệm bằng 5%.

Do đó, chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 và 35 không thích hợp để sử dụng qua đường tai.

3.8. Thử nghiệm kích ứng mắt (HET-CAM)

3.8.1. Vật liệu và phương pháp

HET-CAM là phương pháp bắt chước các thay đổi mạch máu trong màng đệm, tương tự như kết mạc, có thể được sử dụng để xác định khả năng gây kích ứng của hợp chất thử nghiệm. Phương pháp này là dựa trên phương pháp được mô tả trong ICCVAM-Recommended Test Method Protocol: Hen's Egg Test - Chorioallantoic Membrane (HET-CAM) Test Method. NIH Publication No. 10-7533- Published 2010.

Các trứng gà White Leghorn đã thụ tinh không chứa tác nhân gây bệnh đặc hiệu được ủ ở nhiệt độ 37°C và độ ẩm 60% trong thời gian lên đến 10 ngày. Sau khi xác định khả năng sống sót của phôi, cửa sổ hình chữ nhật được lấy ra khỏi vỏ trực tiếp trên buồng khí và màng trứng được làm ẩm từ từ bằng dung dịch nước muối 0,9% (2-3mL). Sau khi đưa trở lại thiết bị ủ trong 30 phút, màng trong được loại bỏ và hợp chất thử nghiệm được phủ lên màng CAM bằng pipet. Các trứng được quan sát liên tục trong 5 phút về sự xuất hiện của tình trạng phân giải, xuất huyết và/hoặc đông tụ và điểm số kích ứng (IS) được

xác định theo ICCVAM-Recommended Test Method Protocol (NIH Publication No. 10-7553-Published 2010) guideline.

Điểm số kích ứng (IS) là như sau:

-Không kích ứng: $0 \leq IS \leq 0,9$

-kích ứng nhẹ: $1 \leq IS \leq 4,9$

-kích ứng vừa phải: $5 \leq IS \leq 9,9$

-kích ứng mạnh: $10 \leq IS \leq 21$

3.8.2. Kết quả

Thử nghiệm kích ứng mắt HET-CAM được bộc lộ nêu trên được thực hiện và các hình ảnh tương ứng của các mẫu thử nghiệm được chụp lại (cf. Fig.1).

Cụ thể là, các hình ảnh chụp được cho thấy rằng chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế không hoạt hóa quá trình phân giải, xuất huyết hoặc đông tụ, trong khi đó các hình ảnh chụp được cho thấy rằng chế phẩm nhũ tương nano theo ví dụ so sánh 34 gây kích ứng.

Hơn nữa, điểm số kích ứng (IS) của chế phẩm theo ví dụ 7 và 11 và chế phẩm theo ví dụ so sánh 34 cũng được xác định. Các điểm số kích ứng (IS) của các chế phẩm này được thể hiện trong Bảng sau.

Ví dụ	IS	
Ví dụ 7 và 11	0,07	Không kích ứng
Chế phẩm so sánh 34	14,46	Kích ứng mạnh

Do đó, các kết quả nêu trên cho thấy rằng chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế không gây kích ứng trong khi đó chế phẩm so sánh được bộc lộ trong Mohammad Sajid Ali et al gây kích ứng, do đó không thích hợp để sử dụng làm thuốc theo mục đích sử dụng của sáng chế.

3.9. Bàn luận

Chế phẩm được bộc lộ trong Mohammad Sajid Ali et al. là nhũ tương không trong suốt có kích cỡ giọt trung bình cao hơn 6,000nm và độ thẩm thấu cao hơn 2500

mOsm/kg. Hơn nữa, tỷ lệ dầu/clobetasol bằng 272 và tỷ lệ chất hoạt động bề mặt/clobetasol bằng 385, đều cao hơn khoảng trị số được yêu cầu bảo hộ trong chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo sáng chế.

Ngoài ra, các chế phẩm được bộc lộ trong Mohammad Sajid Ali et al. không có độ ổn định keo và các chế phẩm này gây kích ứng, do đó không thích hợp để sử dụng làm thuốc.

Tài liệu tham khảo

1. 491 OECD Guideline for the testing of chemicals. Short Time Exposure in vitro test method for identifying i) Chemical inducing serious eye damage and ii) Chemicals not requiring classification for eye irritation or serious eye damage (2015). Available in the website <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9715201e.pdf?expires=1515680383&id=id&accname=guest&checksum=623490053F1D25E26DB7B437B0669A4B> on July 2015.
2. Hassan, P. et al, "Making sense of Brownian motion: colloid characterization by dynamic light scattering", *Langmuir*, 2015, vol. 31, pp.3-12.
3. ICH Harmonised Tripartite Guideline Impurities in New Drug Products Q3B(R2). Available in the website <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/impurities-in-new-drug-products.html> on June 2017.
4. Kalinec GM, Webster P, Lim DJ, Kalinec F: A cochlear cell line as an in vitro system for drug ototoxicity screening. *Audiol. Neurotol.* 2003; 8:177-89.
5. TG405: OCDE Guideline for testing of chemicals: Acute Eye Irritation/Corrosion (2012). Available in the website <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9712201e.pdf?expires=1515680005&id=id&accname=guest&checksum=E0DCF0095196C8D17EBEBE86CAF3D3DA> on October 2012.
6. USP <18334> monograph Clobetasol Propionate. Available in the website http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m18334.html#usp29nf24s0_m18334 on June 2017.

7. Patent Châu Âu số EP0844001.

8. WO2017037663.

9. ICCVAM-Recommended Test Method Protocol: Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane (HET-CAM) Test Method (NIH Publication No. 10-7553-Published 2010) guideline. Available in the website <https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/docs/protocols/ivocular-hetcam.pdf> on december 2017.

10. Mohammad Sajid Ali et al. “Accelerated Stability Testing of a Clobetasol propionate Loaded nanoemulsion as per ICH guideline”. Scientia Pharmaceutica, 2013, vol. 81, no.4, pp. 1089-1100).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước có pha nước liên tục và các giọt dầu được phân tán, trong đó chế phẩm nhũ tương nano này chứa: a) lượng hữu hiệu điều trị của clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó; b) một hoặc nhiều thành phần dầu; và (c) một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt; cùng với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dụng, trong đó: độ thẩm thấu của chế phẩm nhũ tương nano này nằm trong khoảng từ 100 đến 500mOsm/Kg; kích cỡ giọt trung bình nằm trong khoảng từ 1nm đến 500nm được đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động; tỷ lệ khối lượng giữa các thành phần dầu và tổng hàm lượng của các thành phần dầu và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5; tỷ lệ khối lượng giữa thành phần dầu và clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó nằm trong khoảng từ 1:1 đến 200:1; và tỷ lệ khối lượng giữa chất hoạt động bề mặt và clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó nằm trong khoảng từ 2:1 đến 200:1.
2. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa clobetasol propionat ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% khối lượng.
3. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,0.
4. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa các thành phần dầu và tổng hàm lượng của các thành phần dầu và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,4.
5. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa thành phần dầu và clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó nằm trong khoảng từ 1:1 đến 100:1.
6. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa chất hoạt động bề mặt và clobetasol hoặc muối được dụng hoặc este của nó nằm trong khoảng từ 2:1 đến 190:1.
7. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm nhũ tương nano này chứa etanol ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 3% khối lượng.

8. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó thành phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu; glyceryl monostearat; etyl oleat; decyl oleat; isopropyl miristat; isopropyl palmitat; isopropyl isostearat; isostearyl isostearat; myristyl lactat; dầu khoáng; dầu khoáng nhẹ; dầu thực vật; monoeste, dieste hoặc trieste của glycerin và (C_6 - C_{12}) alkyl béo; và hỗn hợp của chúng.

9. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó chất hoạt động bề mặt là chất hoạt động bề mặt dạng không ion được chọn từ nhóm bao gồm dẫn xuất sorbitan este etoxylat, dẫn xuất sorbitan este, poly(etylen oxit)-poly(propylen oxit) copolyme, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 40, polyoxyl 40 stearat, octoxynol 40, D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat (TPGS), và hỗn hợp của chúng.

10. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó chế phẩm này còn chứa chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit boric, axit sorbic, axit xitric, natri phosphat, dibazơ natri phosphat, monobazơ natri phosphat, kali dihydro phosphat, axit hydrocloric, natri hydroxit, natri thiosulfat, natri sulfua, natri sulphat, tris(hydroxymetyl)aminometan, tris(hydroxymetyl)aminometan hydroclorua, natri hydro carbonat, natri borat, natri axetat, natri bisulphat, natri benzoat, natri xitrat và hỗn hợp của chúng.

11. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó chế phẩm này còn chứa chất đẳng trương được chọn từ nhóm bao gồm natri clorua, glycerin, glucoza, manitol, sorbitol, propylen glycol và hỗn hợp của chúng.

12. Chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó chế phẩm này được bào chế ở dạng chế phẩm dùng qua đường mắt, chế phẩm dùng qua đường mũi, chế phẩm dùng qua đường tai hoặc chế phẩm dùng qua đường khoang miệng.

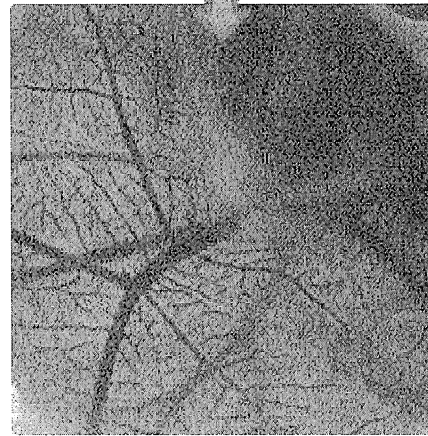
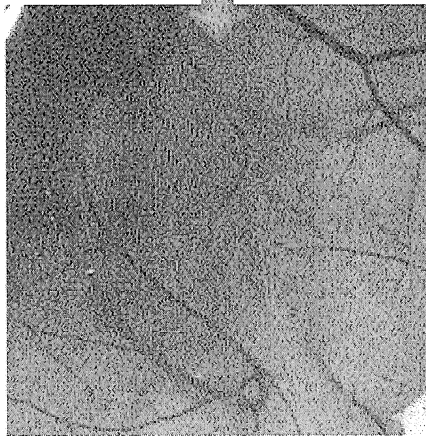
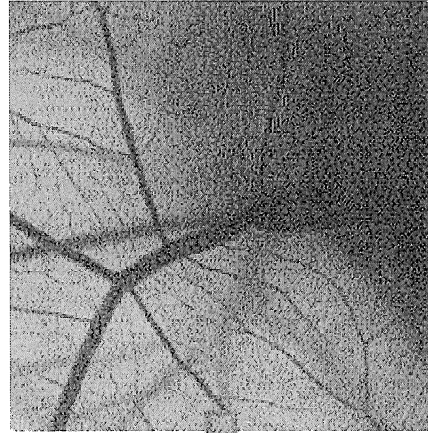
13. Quy trình bào chế chế phẩm nhũ tương nano dầu trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, bao gồm các bước: (a) điều chế pha dầu bằng cách trộn clobetasol với các thành phần dầu và các chất hoạt động bề mặt; (b) điều chế pha nước; (c) nhũ hóa pha dầu thu được ở bước (a) trong pha nước thu được ở bước (b); (d) tùy ý,

điều chỉnh độ pH; độ thẩm thấu; độ pH và độ thẩm thấu sau bước (a), bước (b) hoặc bước (c); và (e) tùy ý, bổ sung một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dùng trong bước (a), bước (b) hoặc bước (c).

A



B

**Fig.1**