



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

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

(11)



1-0036096

(51)⁷ A61K 31/568; A61K 31/57

(13) B

(21) 1-2019-00015

(22) 02/06/2017

(86) PCT/IB2017/053288 02/06/2017

(87) WO2017/208209 07/12/2017

(30) 62/345,369 03/06/2016 US

(45) 26/06/2023 423

(43) 25/06/2019 375A

(73) M ET P PHARMA AG (CH)

Schynweg 7, P.O. Box 138, 6376 Emmetten, Switzerland

(72) Claudia MATTERN (CH).

(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG MŨI CHỨA TÁ DƯỢC XỐP VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường mũi chứa tá dược xốp và hoạt chất, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này, và trong đó dược phẩm này được làm thích ứng để sử dụng qua đường mũi. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm dùng qua đường mũi.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất được phẩm dùng qua đường mũi chứa tá dược xốp và hoạt chất, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này, và trong đó dược phẩm này được làm thích ứng để sử dụng qua đường mũi. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế và sử dụng dược phẩm dùng qua đường mũi.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc cung cấp hoạt chất qua đường trong mũi bị hạn chế do các đặc điểm sinh lý của khoang mũi, đặc tính hóa lý của hoạt chất, và các yếu tố dược phẩm như thể tích sử dụng bị hạn chế. Thể tích theo độ tan của liều dùng, khi tính đến độ tan của hoạt chất theo liều dùng của nó, đặc biệt rất kém trong dược phẩm chứa hoạt chất ít tan hoặc không tan trong dung dịch sinh lý. Ngoài ra, việc đưa các chất phụ gia bổ sung vào như chất tạo hỗn dịch, đồng dung môi, chất làm thay đổi điện tích, chất ức chế enzym thoái biến, chất chống oxy hóa, chất ổn định, chất làm tăng độ thấm qua màng, chất nhũ hóa, chất thấm ướt, chất kết dính, chất làm tăng độ nhớt, và/hoặc chất che vị làm tăng thêm thể tích của các dược phẩm này. Thể tích lớn là vấn đề cần giải quyết, đặc biệt là trong ngữ cảnh dược phẩm giải phóng qua đường mũi. Do đó, trong lĩnh vực này, cần có dược phẩm mới dùng qua đường mũi để cung cấp hữu hiệu lượng có tác dụng điều trị của hoạt chất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được dược phẩm mới dùng qua đường mũi khắc phục được các vấn đề liên quan đến các dược phẩm truyền thống dùng qua đường mũi, như được bàn luận dưới đây.

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm dùng qua đường mũi chứa tá dược xốp và hoạt chất, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này, và trong đó dược phẩm này được làm thích ứng để sử dụng qua đường mũi.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một số phương án, sáng chế đề xuất tá dược xốp chứa chất được chọn từ nhóm bao gồm chất xốp vô cơ, thể lai chất hữu cơ-chất vô cơ, polyme hữu cơ, và chất tạo phức. Theo các phương án cụ thể, tá dược xốp là chất xốp vô cơ được chọn từ nhóm bao gồm silic oxit vi xốp, silic oxit có độ xốp trung bình, silic oxit có độ xốp lớn, hợp chất polysiloxan hữu cơ, đất sét loại dùng cho ngành dược phẩm, ống nano silic dioxit, silicagel, magie nhôm silicat, canxi phosphat khan, và canxi cacbonat. Theo các phương án cụ thể, tá dược xốp là silic dioxit dạng keo. Theo các phương án cụ thể, tá dược xốp là thể lai chất hữu cơ-chất vô cơ, là khung kim loại-chất hữu cơ. Theo các phương án cụ

thể, tá dược xốp là polyme hữu cơ được tạo ra bằng phản ứng liên hợp cacbon-cacbon, trong đó thể lai chất hữu cơ-chất vô cơ chứa các nguyên tố phi kim loại. Theo các phương án cụ thể, tá dược xốp là chất tạo phức, chất này là nhựa trao đổi ion được chọn từ nhóm bao gồm silic oxit xốp trên cơ sở β -xyclodextrin, silic oxit xốp trên cơ sở α -xyclodextrin, silic oxit xốp trên cơ sở hydroxypropyl- β -xyclodextrin, và các chất xốp trên cơ sở nhựa trao đổi ion khác.

Theo một số phương án, tá dược xốp chứa các lỗ xốp có đường kính dài nhất theo chiều bất kỳ tối đa là 2nm.

Theo một số phương án, tá dược xốp được tải hoạt chất được bao bằng polyme. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó polyme tạo thành lớp vỏ bao quanh tá dược xốp. Theo một số phương án, polyme được chọn từ nhóm bao gồm polyme mạch thẳng, polyme chứa xenluloza, copolyme, polyme liên kết ngang, polyme chứa collagen, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên. Theo các phương án cụ thể, polyme mạch thẳng được chọn từ nhóm bao gồm polyvinylpyrrolidon, axit hyaluronic, chitosan, xanthan, alginat, polyvinyl axetat, natri tinh bột glycolat, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên. Theo các phương án cụ thể, polyme chứa xenluloza là natri carboxymetylxenluloza. Theo các phương án cụ thể, copolyme được chọn từ nhóm bao gồm polyvinylpyrrolidon/polyvinyl axetat, polyvinylpyrrolidon/rượu polyvinyl, rượu polyvinyl/PEG, polyvinyl caprolactam/polyvinyl axetat/polyetylen glycol, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên. Theo các phương án cụ thể, polyme liên kết ngang được chọn từ nhóm bao gồm polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, natri carboxymetylxenluloza liên kết ngang, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên. Theo các phương án cụ thể, polyme chứa collagen là gelatin. Theo một số phương án, các lỗ xốp trong tá dược xốp được tải hoạt chất được phủ bằng lớp bao.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm aripiprazol, quetiapin, paliperidon, duloxetine, dopamin, testosterone, glatirameraxetat, interferon beta-1a, interferon beta-1b, fingolimod, natalizumab, dimetylfumarat, pregnenolon, memantin, rivastigmin, donepezil, desvenlafaxin, progesteron, eszopiclon, eszopiclon, atomoxetin, guanfaxin, metylphenidat, lisdexamfetamin, chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp (recombinant tissue plasminogen activator - rt-PA), metotrexat, raltitrexed, 5-flouraxil, chất ức chế telomeraza, kháng thể đơn dòng, midazolam, lacosamit, levetiracetam, lamotrigin, axit valproic, oxycodon, pregabalin, buprenorphin, hydrocodon, fentanyl, safinamit, ropinirol, pramipexol, L-DOPA, selegilin, cabergolin, istradefylin, và các hỗn hợp của hai hoặc thành phần của chúng. Theo một số phương án, dược phẩm là vacxin, và hoạt chất chứa chất sinh miễn dịch. Theo một số phương án, hoạt chất ở dạng vô định hình.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hoạt chất. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 50% (trọng lượng) so với trọng lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng gel. Theo một số phương án, tá dược xốp đã tải được phân tán trong gel. Theo một số phương án, gel chứa chất dẫn thuốc, chất dẫn thuốc này chứa dầu hoặc hỗn hợp các dầu. Theo các phương án cụ thể, chất dẫn thuốc chứa dầu.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường mũi chứa: (a) tá dược xốp và hoạt chất, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này; (b) chất dẫn thuốc ưa chất béo hoặc ưa chất béo một phần; và (c) chất điều chỉnh độ nhớt.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường mũi chứa: (a) tá dược xốp và hoạt chất, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này; (b) lớp vỏ được lắng phủ trên tá dược xốp, trong đó lớp vỏ chứa hoạt chất giống hoặc khác với hoạt chất được tải lên tá dược xốp; (c) chất dẫn thuốc ưa chất béo hoặc ưa chất béo một phần; (d) chất điều chỉnh độ nhớt; và (e) chất hoạt động bề mặt. Theo một số phương án, chất dẫn thuốc ưa chất béo hoặc ưa chất béo một phần chứa hoạt chất.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường mũi chứa: (a) tá dược là silic oxit có độ xốp trung bình và hoạt chất, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của silic oxit có độ xốp trung bình nằm trong các lỗ xốp của silic oxit có độ xốp trung bình này; (b) ít nhất một chất dẫn thuốc ưa chất béo hoặc ưa chất béo một phần; và (c) ít nhất một chất điều chỉnh độ nhớt.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường mũi chứa: (a) tá dược là silic oxit có độ xốp trung bình với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 50% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm; (b) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 40% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của silic oxit có độ xốp trung bình nằm trong các lỗ xốp của silic oxit có độ xốp trung bình này; (b) dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 90% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm; và (c) hỗn hợp của các hợp chất oleoyl macrogolglyxerit với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 6% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường mũi chứa: (a) tá dược là silic oxit có độ xốp trung bình với lượng khoảng 8% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm; (b) hoạt chất với lượng khoảng 5% trọng lượng, so với trọng lượng

của dược phẩm, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của silic oxit có độ xốp trung bình nằm trong các lỗ xốp của silic oxit có độ xốp trung bình này; (c) dầu thầu dầu với lượng khoảng 80% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm; và (d) silic dioxit dạng keo với lượng khoảng 10% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường mũi chứa: (a) tá dược là silic oxit có độ xốp trung bình với lượng khoảng 8% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm; (b) hoạt chất với lượng khoảng 5% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của silic oxit có độ xốp trung bình nằm trong các lỗ xốp của silic oxit có độ xốp trung bình này; (c) dầu thầu dầu với lượng khoảng 80% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm; và (d) hỗn hợp của các hợp chất oleoyl macrogolglyxerit với lượng khoảng 4% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm.

Trong một số dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất là testosterone. Trong một số dược phẩm, hoạt chất là progesteron.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp cung cấp hoạt chất qua đường trong mũi, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng dược phẩm như được mô tả ở đây qua đường mũi.

Sáng chế còn bộc lộ phương pháp chủng ngừa cho đối tượng để phòng bệnh bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng dược phẩm qua đường mũi, trong đó hoạt chất chứa chất sinh miễn dịch, trong đó: (a) bệnh này là bệnh cúm, và hoạt chất là virus cúm còn sống đã bị làm giảm độc tính, virus đã làm mất hoạt tính, hoặc kháng nguyên của virus; bệnh là bệnh viêm gan B, và hoạt chất là virus viêm gan B (HBV), kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBsAg), và/hoặc kháng nguyên nhân của virus viêm gan B (core hepatitis B antigen: HBcAg); hoặc (c) bệnh là bệnh viêm màng não, và hoạt chất là vaccin polysacarit của não mô cầu (MPSV4, polysacarit từ bề mặt của vi khuẩn não mô cầu), vaccin tiếp hợp não mô cầu (MCV4, polysacarit được liên kết hóa học với protein) và/hoặc vaccin nhóm huyết thanh B của não mô cầu (MenB, chứa bốn protein thu được từ vi khuẩn *Neisseria meningitidis* nhóm B). Theo các phương án cụ thể, virus cúm còn sống đã bị làm giảm độc tính được chọn từ nhóm bao gồm chủng A/California/7/2009 (H1N1), chủng tương tự A/California/7/2009 (H1N1), chủng A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2), chủng tương tự A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2), chủng B/Phuket/3073/2013, chủng tương tự B/Phuket/3073/2013 (chuỗi thể hệ B/Yamagata), chủng B/Brisbane/60/2008, chủng tương tự B/Brisbane/60/2008 (virus vaccin chuỗi thể hệ B/Victoria), và các hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chủng virus này. Theo các phương án cụ thể, các kháng nguyên được chọn từ nhóm bao

gồm các kháng nguyên từ virus cúm A/Panama/2007/99 (H3N2), B/Guangdong/2000, và/hoặc A/Duck/Singapore/97 (H5N3).

Sáng chế còn đề xuất được phẩm để chủng ngừa tình trạng bệnh, trong đó hoạt chất chứa chất sinh miễn dịch, trong đó: (a) bệnh là bệnh cúm, và hoạt chất là virus cúm còn sống đã bị làm giảm độc tính, virus đã làm mất hoạt tính, hoặc kháng nguyên của virus; (b) bệnh là bệnh viêm gan B, và hoạt chất là virus viêm gan B (HBV), kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBsAg), và/hoặc kháng nguyên nhân của virus viêm gan B (HBcAg); hoặc (c) bệnh là bệnh viêm màng não, và hoạt chất là vaccin polysaccharit của não mô cầu (MPSV4, polysaccharit từ bề mặt của vi khuẩn não mô cầu), vaccin tiếp hợp não mô cầu (MCV4, polysaccharit được liên kết hóa học với protein) và/hoặc vaccin nhóm huyết thanh B của não mô cầu (MenB, chứa bốn protein thu được từ vi khuẩn *Neisseria meningitidis* nhóm B).

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dùng để bào chế vaccin cho tình trạng bệnh, trong đó hoạt chất chứa chất sinh miễn dịch, trong đó: (a) bệnh là bệnh cúm, và hoạt chất là virus cúm còn sống đã bị làm giảm độc tính, virus đã làm mất hoạt tính, hoặc kháng nguyên của virus; (b) bệnh là bệnh viêm gan B, và hoạt chất là virus viêm gan B (HBV), kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBsAg), và/hoặc kháng nguyên nhân của virus viêm gan B (HBcAg); hoặc (c) bệnh là bệnh viêm màng não, và hoạt chất là vaccin polysaccharit của não mô cầu (MPSV4, polysaccharit từ bề mặt của vi khuẩn não mô cầu), vaccin tiếp hợp não mô cầu (MCV4, polysaccharit được liên kết hóa học với protein) và/hoặc vaccin nhóm huyết thanh B của não mô cầu (MenB, chứa bốn protein thu được từ vi khuẩn *Neisseria meningitidis* nhóm B).

Sáng chế còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng được phẩm như được mô tả ở đây qua đường mũi, trong đó: (a) bệnh này là chứng giảm chức năng tuyến sinh dục, chứng rối loạn chức năng sinh dục ở nữ giới, rối loạn hưng phấn ở nữ giới, chứng rối loạn cực khoái, hoặc rối loạn giảm ham muốn tình dục, và hoạt chất là testosterone; (b) bệnh là tình trạng tổn thương não, và hoạt chất là progesteron; (c) bệnh này là chứng tâm thần phân liệt, và hoạt chất là aripiprazol, aripiprazin, hoặc paliperidon; (d) bệnh là rối loạn lo âu, và hoạt chất là duloxetine hoặc dopamin; (e) bệnh là bệnh xơ cứng rải rác, và hoạt chất là testosterone, glatiramer acetate, interferon beta-1a, interferon beta-1b, fingolimod, natalizumab, hoặc dimethyl fumarate; (f) bệnh là bệnh Alzheimer, và hoạt chất là pregnenolon, memantine, rivastigmine, hoặc donepezil; (g) bệnh là bệnh trầm cảm, và hoạt chất là desvenlafaxine, duloxetine, hoặc dopamin; (h) bệnh là chứng mất ngủ, và hoạt chất là progesteron, eszopiclone hoặc eszopiclon; (i) bệnh là rối loạn tăng động thiếu chú ý, và hoạt chất là tomoxetine, guanfacine, methylphenidate, lisdexamfetamine, hoặc dopamin; (j) bệnh là tình

trạng tổn thương não do chấn thương, và hoạt chất là progesteron hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp (rt-PA); (k) bệnh là khối u não, và hoạt chất là metotrexat, raltitrexed, 5-flouraxil, chất ức chế telomeraza, hoặc kháng thể đơn dòng; (l) bệnh là bệnh động kinh, và hoạt chất là midazolam, lacosamit, levetiraxetam, lamotrigin, hoặc axit valproic; (m) bệnh là tình trạng đau và hoạt chất là oxycodon, pregabalin, buprenorphin, hydrocodon, hoặc fentanyl; hoặc (n) bệnh là bệnh Parkinson, và hoạt chất là safinamit, ropinirol, pramipexol, dopamin, L-DOPA, selegilin, cabergolin, hoặc istradefylin.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dùng để điều trị bệnh, trong đó: (a) bệnh này là chứng giảm chức năng tuyến sinh dục, chứng rối loạn chức năng sinh dục ở nữ giới, rối loạn hưng phấn ở nữ giới, chứng rối loạn cực khoái, hoặc rối loạn giảm ham muốn tình dục, và hoạt chất là testosterone; (b) bệnh là tình trạng tổn thương não, và hoạt chất là progesteron; (c) bệnh là chứng tâm thần phân liệt, và hoạt chất là aripiprazol, aetiapiin, hoặc paliperidon; (d) bệnh là rối loạn lo âu, và hoạt chất là duloxetine hoặc dopamin; (e) bệnh là bệnh xơ cứng rải rác, và hoạt chất là testosterone, glatirameracetat, interferon beta-1a, interferon beta-1b, fingolimod, natalizumab, hoặc dimethylfumarat; (f) bệnh là bệnh Alzheimer, và hoạt chất là pregnenolon, memantin, rivastigmin, hoặc donepezil; (g) bệnh là bệnh trầm cảm, và hoạt chất là desvenlafaxin, duloxetine, hoặc dopamin; (h) bệnh là chứng mất ngủ, và hoạt chất là progesteron, eszopiclon hoặc eszopiclon; (i) bệnh là rối loạn tăng động thiếu chú ý, và hoạt chất là tomoxetin, guanfacin, methylphenidat, lisdexamfetamin, hoặc dopamin; (j) bệnh là tình trạng tổn thương não do chấn thương, và hoạt chất là progesteron hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp (rt-PA); (k) bệnh là khối u não, và hoạt chất là metotrexat, raltitrexed, 5-flouraxil, chất ức chế telomeraza, hoặc kháng thể đơn dòng; (l) bệnh là bệnh động kinh, và hoạt chất là midazolam, lacosamit, levetiraxetam, lamotrigin, hoặc axit valproic; (m) bệnh là tình trạng đau và hoạt chất là oxycodon, pregabalin, buprenorphin, hydrocodon, hoặc fentanyl; hoặc (n) bệnh là bệnh Parkinson, và hoạt chất là safinamit, ropinirol, pramipexol, dopamin, L-DOPA, selegilin, cabergolin, hoặc istradefylin.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dùng để bào chế thuốc để điều trị bệnh, trong đó: (a) bệnh này là chứng giảm chức năng tuyến sinh dục, chứng rối loạn chức năng sinh dục ở nữ giới, rối loạn hưng phấn ở nữ giới, chứng rối loạn cực khoái, hoặc rối loạn giảm ham muốn tình dục, và hoạt chất là testosterone; (b) bệnh là tình trạng tổn thương não, và hoạt chất là progesteron; (c) bệnh là chứng tâm thần phân liệt, và hoạt chất là aripiprazol, aetiapiin, hoặc paliperidon; (d) bệnh là rối loạn lo âu, và hoạt chất là duloxetine hoặc dopamin; (e) bệnh là bệnh xơ cứng rải rác, và hoạt chất là testosterone, glatirameracetat, interferon beta-1a, interferon beta-1b, fingolimod, natalizumab, hoặc dimethylfumarat; (f) bệnh là bệnh

Alzheimer, và hoạt chất là pregnenolon, memantin, rivastigmin, hoặc donepezil; (g) bệnh là bệnh trầm cảm, và hoạt chất là desvenlafaxin, duloxetine, hoặc dopamin; (h) bệnh là chứng mất ngủ, và hoạt chất là progesteron, eszopiclon hoặc eszopiclon; (i) bệnh là rối loạn tăng động thiếu chú ý, và hoạt chất là tomoxetin, guanfaxin, metylphenidat, lisdexamfetamin, hoặc dopamin; (j) bệnh là tổn thương não do chấn thương, và hoạt chất là progesteron hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp (rt-PA); (k) bệnh là khối u não, và hoạt chất là metotrexat, raltitrexed, 5-flouraxil, chất ức chế telomeraza, hoặc kháng thể đơn dòng; (l) bệnh là bệnh động kinh, và hoạt chất là midazolam, lacosamit, levetiracetam, lamotrigin, hoặc axit valproic; (m) bệnh là tình trạng đau và hoạt chất là oxycodon, pregabalin, buprenorphin, hydrocodon, hoặc fentanyl; hoặc (n) bệnh là bệnh Parkinson, và hoạt chất là safinamit, ropinirol, pramipexol, dopamin, L-DOPA, selegilin, cabergolin, hoặc istradefylin.

Theo một số phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị chứng xung huyết mũi bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng dược phẩm, trong đó hoạt chất chứa một hoặc nhiều thành phần trong số chất kháng histamin ở mũi và chất làm giảm xung huyết. Theo một số phương án, chứng xung huyết mũi do một hoặc nhiều nguyên nhân bao gồm mũi khô/lớp vảy khô, cảm lạnh thông thường, cảm mạo, dị ứng đường hô hấp trên, và độ tuổi. Theo một số phương án, hoạt chất chứa một hoặc nhiều thành phần trong số corticosteroid, naphazolin, oxymetazolin, adrenalin, phenylephrin, khí dung dung dịch nước muối qua đường mũi, brompheniramin, clopheniramin, clemastin, diphenhydramin, desloratadin, fexofenadin, loratadin, cromolyn, ectoin, và chất có nguồn gốc thực vật và/hoặc do người tạo ra.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị chứng xung huyết mũi. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để bào chế thuốc để điều trị chứng xung huyết mũi. Theo một số phương án, chứng xung huyết mũi do một hoặc nhiều nguyên nhân bao gồm mũi khô/lớp vảy khô, cảm lạnh thông thường, cảm mạo, dị ứng đường hô hấp trên, và độ tuổi. Theo một số phương án, hoạt chất chứa một hoặc nhiều thành phần trong số corticosteroid, naphazolin, oxymetazolin, adrenalin, phenylephrin, khí dung dung dịch nước muối qua đường mũi, brompheniramin, clopheniramin, clemastin, diphenhydramin, desloratadin, fexofenadin, loratadin, cromolyn, ectoin, và chất có nguồn gốc thực vật và/hoặc do người tạo ra.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của các dược phẩm được sấy phun khác nhau như được mô tả ở đây chứa progesteron và hạt SYLOID® 72FP.

Fig.2 thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của các dược

phẩm được sấy phun khác nhau như được mô tả ở đây chứa progesteron và hạt SYLOID® 244FP.

Fig.3 thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của các được phẩm được sấy phun như được mô tả ở đây chứa hạt SYLOID® 72FP và hạt 244FP.

Fig.4 thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của progesteron được sấy phun.

Fig.5 thể hiện các kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân của progesteron được sấy phun, SYLOID® 72FP được sấy phun, và SYLOID® 244FP được sấy phun.

Fig.6 thể hiện các kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân của các được phẩm được sấy phun như được mô tả ở đây chứa progesteron và SYLOID® 244FP.

Fig.7 thể hiện các kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân của các được phẩm được sấy phun như được mô tả ở đây chứa progesteron và SYLOID® 72FP.

Fig.8 thể hiện nhiệt độ đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân của các được phẩm như được mô tả ở đây chứa progesteron được tải lên silic oxit có độ xốp trung bình có cấu trúc trật tự OSM-7.

Fig.9 thể hiện nhiệt độ đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân của các được phẩm như được mô tả ở đây có 20% và 40% progesteron được tải lên silic oxit có độ xốp trung bình có cấu trúc trật tự OSM-7.

Fig.10 thể hiện sự phân bố kích thước lỗ xốp của hạt OSM-7 có và không có progesteron được hấp thụ vào OSM-7.

Fig.11 thể hiện nhiệt độ đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân của các được phẩm như được mô tả ở đây có testosterone được tải lên silic oxit có độ xốp trung bình có cấu trúc trật tự OSM-7.

Fig.12 thể hiện nhiệt độ đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân của các được phẩm như được mô tả ở đây chứa 20% và 40% testosterone được tải lên silic oxit có độ xốp trung bình có cấu trúc trật tự OSM-7.

Fig.13 thể hiện sự phân bố kích thước lỗ xốp của hạt OSM-7 có và không có testosterone được hấp thụ vào OSM-7.

Fig.14 thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của testosterone được sấy phun.

Fig.15 (các hình vẽ từ Fig.15A đến Fig.15C) thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của các được phẩm được sấy phun như được mô tả ở đây có testosterone và polylactit.

Fig.16 thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của các dược phẩm được sấy phun như được mô tả ở đây có testosterone và chitosan.

Fig.17 (Fig.17A và Fig.17B) thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của các dược phẩm được sấy phun như được mô tả ở đây có testosterone và gelatin.

Fig.18 thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của các dược phẩm sấy phun như được mô tả ở đây có testosterone, gelatin, và chất nhũ hóa.

Fig.19 (các hình vẽ từ Fig.19A đến Fig.19E) thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của hạt gelatin được phun trong hỗn hợp etanol/nước với các tỷ lệ etanol:nước khác nhau.

Fig.20 (Fig.20A và Fig.20B) thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của hạt silic oxit có độ xốp trung bình được sấy phun.

Fig.21 (các hình vẽ từ Fig.21A đến Fig.21E) thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của hạt silic oxit có độ xốp trung bình được sấy phun, một số hạt trong số chúng được tải testosterone như được mô tả ở đây.

Fig.22 thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của các dược phẩm như được mô tả ở đây có testosterone và SYLOID® 244FP.

Fig.23 thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của các dược phẩm như được mô tả ở đây có testosterone và AEROSIL® 200.

Fig.24 thể hiện hình ảnh của các dược phẩm khác nhau như được mô tả ở đây có testosterone và các hạt silic oxit có độ xốp trung bình, và thể hiện cấu trúc liên quan đến các dược phẩm khác nhau.

Fig.25 thể hiện hình ảnh của các dược phẩm khác nhau như được mô tả ở đây có testosterone và các hạt silic oxit có độ xốp trung bình, và thể hiện cấu trúc liên quan đến các dược phẩm khác nhau.

Fig.26 (Fig.26A và Fig.26B) thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của hạt silic oxit có độ xốp trung bình, một số hạt trong số chúng được tải testosterone, và được sấy phun bằng vòi phun hai chất lỏng.

Fig.27 (Fig.27A và Fig.27B) thể hiện ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của hạt silic oxit có độ xốp trung bình, một số hạt trong số chúng được tải testosterone, và được sấy phun bằng ba vòi phun chất lỏng.

Fig.28 thể hiện ảnh chụp chứng minh thử nghiệm que được tiến hành để đánh giá đặc tính chảy của các dược phẩm khác nhau.

Fig.29 thể hiện số liệu về độ tan liên quan đến các dược phẩm testosterone khác nhau như được mô tả ở đây, trong đó lượng dầu thầu dầu trong dược phẩm được duy trì không đổi.

Fig.30 thể hiện số liệu về độ tan liên quan đến các dược phẩm testosterone khác nhau như được mô tả ở đây trong đó lượng dầu thầu dầu trong dược phẩm được thay đổi.

Fig.31 thể hiện các kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân thu được với hai mẻ testosterone khác nhau.

Fig.32 thể hiện các kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân thu được với hai mẻ testosterone khác nhau được sấy phun trong etanol.

Fig.33 thể hiện các kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân thu được với các dược phẩm khác nhau chứa axit polylactic.

Fig.34 thể hiện các kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân thu được với các dược phẩm khác nhau chứa gelatin.

Fig.35 thể hiện các kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân thu được với các dược phẩm chứa hạt SYLOID® 244FP.

Fig.36 thể hiện các kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân thu được với các dược phẩm chứa hạt SYLOID® 244FP được tạo lớp vỏ gelatin.

Fig.37 thể hiện các kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân thu được với các dược phẩm chứa hạt AEROSIL® 200.

Fig.38 thể hiện các kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân thu được với các dược phẩm chứa hạt SYLOID® XDP6035.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế, trừ khi được định nghĩa theo cách khác. Việc viện dẫn ở đây đến các phương pháp khác nhau là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các chất và/hoặc phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể được sử dụng để thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, các chất và phương pháp cụ thể được mô tả. Các chất, chất phản ứng và chất tương tự được viện dẫn trong phần mô tả và các ví dụ sau đây có thể thu được từ các nguồn thương mại, trừ khi được lưu ý theo cách khác. Các tài liệu công bố và tài liệu khác mô tả các phương pháp đã biết đó được đưa toàn bộ nội dung vào đây bằng cách viện dẫn như thể chúng được nêu đầy đủ.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các dạng số ít “một”, và “nó” thể hiện cả nghĩa số ít và số nhiều, trừ khi được nêu rõ là chỉ thể hiện nghĩa số ít.

Thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là chữ số được hiểu theo nghĩa không giới hạn bởi số chính xác được nêu ở đây, và được dự định để chỉ các số gần bằng số được nêu trong khi vẫn

nằm trong phạm vi của sáng chế. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và sẽ thay đổi ở mức độ nhất định trong ngữ cảnh mà nó được sử dụng. Nếu việc sử dụng thuật ngữ này là không rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này do ngữ cảnh mà nó được sử dụng, thuật ngữ “khoảng” sẽ có nghĩa là cộng hoặc trừ 10% giá trị cụ thể.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đối tượng” để chỉ động vật có vú bất kỳ cần sử dụng liệu pháp có hoạt chất, kể cả người. Ví dụ, đối tượng có thể mắc bệnh hoặc có nguy cơ phát triển bệnh có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng hoạt chất, hoặc có thể sử dụng hoạt chất cho mục đích duy trì sức khỏe.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị” và “nồng độ hữu hiệu” có nghĩa là liều lượng của hoạt chất hoặc nồng độ trong huyết tương ở đối tượng tương ứng để tạo ra hiệu quả được lý cụ thể mà hoạt chất được sử dụng ở đối tượng cần điều trị. Cần nhấn mạnh rằng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hoặc nồng độ hữu hiệu của một hoạt chất sẽ không luôn luôn hữu hiệu trong việc điều trị tình trạng/bệnh được mô tả ở đây, mặc dù liều lượng này được cho là lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Để thuận tiện, các liều lượng làm ví dụ, lượng cung cấp hoạt chất, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị và nồng độ hữu hiệu được đưa ra dưới đây để tham khảo cho các đối tượng là người trưởng thành. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể điều chỉnh các lượng này theo thực hành chuẩn khi cần để điều trị cho đối tượng và/hoặc tình trạng/bệnh cụ thể.

Thuật ngữ “tải lượng lý thuyết” của hoạt chất có nghĩa là tỷ lệ % trọng lượng của hoạt chất trong dược phẩm hoặc tá dược xấp nếu hoạt chất được đưa vào dược phẩm hoặc tá dược xấp này với hiệu suất 100%. Do đó, tải lượng lý thuyết của hoạt chất lên tá dược xấp có thể được tính toán bằng cách sử dụng công thức sau: $\text{tải lượng lý thuyết} = 100 \times (\text{trọng lượng của hoạt chất được thêm vào (g)}) / (\text{trọng lượng của hoạt chất (g)} + \text{tá dược xấp (g)})$.

Thuật ngữ “tải lượng thực tế” của hoạt chất có nghĩa là lượng thực tế của hoạt chất được đưa vào dược phẩm hoặc tá dược xấp. Do đó, tải lượng thực tế của hoạt chất lên tá dược xấp có thể được tính toán bằng cách sử dụng công thức sau: $100 \times (\text{trọng lượng của hoạt chất (g) trong 1g tá dược xấp được tải}) / (1\text{g tá dược xấp được tải})$.

Thuật ngữ “hiệu suất tải” có thể được tính toán theo công thức sau: $\text{hiệu suất tải} = 100 \times (\text{tổng lượng hoạt chất trong hiệu suất (g)}) / (\text{lượng thực tế của hoạt chất được thêm vào trong quá trình tải})$.

Hoạt chất

Hoạt chất có thể bao gồm một hoặc nhiều chất điều trị bất kỳ có thể được sử dụng qua

đường mũi cho hiệu quả điều trị. Theo một số phương án, hoạt chất chứa hormon như testosterone, progesteron, pregnenolon, hoặc tiền dược chất hoặc dẫn xuất của chất bất kỳ của các chất này. Theo một số phương án, hoạt chất chứa chất dẫn truyền thần kinh, như dopamin, L-DOPA, hoặc serotonin. Theo một số phương án, hoạt chất chứa thuốc giảm đau nhóm opioit, như fentanyl hoặc hydromorphon. Theo một số phương án, hoạt chất chứa benzodiazepin, như midazolam. Theo một số phương án, hoạt chất chứa protein, như insulin hoặc hormon sinh trưởng (ví dụ, hormon sinh trưởng của người). Theo một số phương án, hoạt chất chứa chất ức chế cholinesteraza, như donepezil, rivastigmin, hoặc galantamin. Theo một số phương án, hoạt chất chứa chất kháng histamin qua đường mũi và/hoặc chất làm giảm xung huyết, như corticosteroid, naphazolin, oxymetazolin, adrenalin, phenylephrin, khí dung dung dịch nước muối qua đường mũi, brompheniramin, clopheniramin, clemastin, diphenhydramin, desloratadin, fexofenadin, loratadin, cromolyn, ectoin, hoặc các chất có nguồn gốc thực vật và do người tạo ra. Theo một số phương án, hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm aripiprazol, quetiapin, paliperidon, duloxetine, dopamin, testosterone, glatirameracetat, interferon beta-1a, interferon beta-1b, fingolimod, natalizumab, dimethylfumarat, pregnenolon, memantin, rivastigmin, donepezil, desvenlafaxin, progesteron, eszopiclon, eszopiclon, atomoxetine, guanfacin, methylphenidat, lisdexamfetamin, chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp (rt-PA), metotrexat, raltitrexed, 5-fluoraxil, chất ức chế telomerase, kháng thể đơn dòng, midazolam, lacosamid, levetiracetam, lamotrigin, axit valproic, oxycodon, pregabalin, buprenorphin, hydrocodon, fentanyl, safinamid, ropinirol, pramipexol, L-DOPA, selegilin, cabergolin, istradefylin, và các hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại nêu trên.

Theo một số phương án, dược phẩm này có thể dùng làm vaccin, và hoạt chất chứa chất sinh miễn dịch, như vaccin phòng bệnh cúm, vaccin phòng bệnh viêm gan B, hoặc vaccin phòng bệnh viêm màng não. Theo các phương án trong đó dược phẩm hữu ích dùng làm vaccin phòng bệnh cúm, hoạt chất được tải lên tá dược xốp có thể là chất sinh miễn dịch phòng bệnh cúm. Các hoạt chất làm ví dụ được tải lên tá dược xốp khi dược phẩm này hữu ích dùng làm vaccin phòng bệnh cúm bao gồm virus cúm còn sống đã bị làm giảm độc tính (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chủng A/California/7/2009 (H1N1) hoặc chủng tương tự A/California/7/2009 (H1N1); chủng A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) hoặc chủng tương tự A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2); chủng B/Phuket/3073/2013 hoặc chủng tương tự B/Phuket/3073/2013 (chuỗi thể hệ B/Yamagata); chủng B/Brisbane/60/2008 hoặc chủng tương tự B/Brisbane/60/2008 (virus vaccin chuỗi thể hệ B/Victoria)). Theo một số phương án trong đó dược phẩm hữu ích dùng làm vaccin phòng bệnh cúm, hoạt chất được

tải lên tá dược xốp chứa virus đã làm mất hoạt tính hoặc kháng nguyên của virus (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, các kháng nguyên từ virus cúm A/Panama/2007/99 (H3N2), B/Guandong/2000, và/hoặc chủng gia cầm như A/Duck/Singapore/97 (H5N3)).

Theo các phương án, khi được phẩm có thể dùng làm vaccin phòng bệnh viêm gan B, thì hoạt chất được tải lên tá dược xốp có thể bao gồm, ví dụ, virus viêm gan B (HBV), kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBsAg), và/hoặc kháng nguyên nhân của virus viêm gan B (HBcAg).

Theo các phương án, khi được phẩm có thể dùng làm vaccin phòng bệnh viêm màng não, thì hoạt chất được tải lên tá dược xốp có thể bao gồm, ví dụ, vaccin polysacarit của não mô cầu (MPSV4, polysacarit từ bề mặt của vi khuẩn não mô cầu), vaccin tiếp hợp não mô cầu (MCV4, polysacarit được liên kết hóa học với protein) và/hoặc vaccin nhóm huyết thanh B của não mô cầu (MenB, chứa bốn protein thu được từ vi khuẩn *Neisseria meningitidis* nhóm B).

Theo một số phương án, dược phẩm có thể dùng để điều trị chứng xung huyết mũi, như có thể do các nguyên nhân bao gồm tình trạng mũi khô/lớp vảy khô, cảm lạnh thông thường, cảm mạo, dị ứng đường hô hấp trên, hoặc độ tuổi. Theo các phương án cụ thể hữu ích để điều trị chứng xung huyết mũi, hoạt chất chứa chất kháng histamin qua đường mũi và/hoặc chất làm giảm xung huyết, như corticosteroid, naphazolin, oxymetazolin, adrenalin, phenylephrin, khí dung dung dịch nước muối qua đường mũi, brompheniramin, clopheniramin, clemastin, diphenhydramin, desloratadin, fexofenadin, loratadin, cromolyn, ectoin, hoặc chất có nguồn gốc thực vật và do người tạo ra.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hoạt chất ở dạng vô định hình. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hoạt chất ở dạng tinh thể. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hoạt chất ở cả dạng vô định hình và dạng tinh thể. Ví dụ, hoạt chất ở dạng vô định hình có thể được tải lên tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này, và hoạt chất ở dạng tinh thể có thể được đưa vào lớp bao và/hoặc được tạo ra trong chất dẫn thuốc của dược phẩm, như được hòa tan, tạo hỗn dịch, hoặc được phân tán trong chất dẫn thuốc của dược phẩm.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hoạt chất ở dạng tinh thể với lượng nhỏ hơn khoảng 0,1%, nhỏ hơn khoảng 0,5%, nhỏ hơn khoảng 1%, hoặc nhỏ hơn khoảng 5%, như nhỏ hơn 0,1%, nhỏ hơn 0,5%, nhỏ hơn 1%, hoặc nhỏ hơn 5%. Theo một số phương án, dược phẩm gần như không chứa dạng tinh thể của hoạt chất.

Theo một số phương án, hoạt chất có thể được sử dụng ở dạng không thường được sử dụng, như dạng đa hình hoặc muối có thể không có độ ổn định thỏa đáng trong các dạng sản

phẩm thông thường. Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là lượng tải hoạt chất lên tá dược xốp như được mô tả ở đây có thể làm ổn định hoạt chất, cả đối với các phản ứng hóa học và đối với các cải biến lý học (như chuyển hóa thành dạng đa hình). Theo một số phương án, tá dược xốp được chọn và/hoặc điều chế cho mục đích này, như bằng cách sử dụng lượng nhất định của silic dioxide để làm ổn định hoạt chất có vấn đề.

Dược phẩm dùng qua đường mũi

Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường mũi chứa tá dược xốp và hoạt chất. Sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế và sử dụng dược phẩm dùng qua đường mũi chứa tá dược xốp và hoạt chất.

Cụm từ “dược phẩm dùng qua đường mũi” được dùng để chỉ các dược phẩm thích hợp, hoặc được làm thích ứng, để cung cấp qua đường mũi, kể cả cung cấp qua đường trong mũi. Không có giới hạn về dạng cụ thể của dược phẩm dùng qua đường mũi. Theo một số phương án, dược phẩm dùng qua đường mũi ở dạng dung dịch, hỗn dịch, hệ phân tán, nhũ tương, hoặc gel. Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng chất lỏng dạng dầu. Theo một số phương án, dược phẩm này không phải hệ nước hoặc không chứa nước. (Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “không chứa nước” có nghĩa là dược phẩm được bào chế không chứa nước, tuy nhiên lượng nhỏ nước có thể có mặt). Theo một số phương án, dược phẩm này chứa pha nửa lỏng không chứa nước. Theo một số phương án, dược phẩm là gel ưa nước hoặc gel nhũ tương (nghĩa là nhũ tương được kết hợp vào nền gel). Theo một số phương án, dược phẩm là gel kỵ nước, như gel dầu hoặc gel hữu cơ. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa gel nhót đàn hồi ba chiều có chất điều chỉnh hữu cơ và/hoặc chất gel hóa polyme có trọng lượng phân tử nhỏ. Theo một số phương án, dược phẩm này có thể phân tán.

Dược phẩm dùng qua đường mũi được mô tả ở đây chứa (a) hoạt chất và (b) tá dược xốp, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này. Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa chất dẫn thuốc. Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa chất điều chỉnh độ nhót. Theo một số phương án, tá dược xốp được tạo lớp vỏ, vỏ này có thể chứa (hoặc có thể không chứa) hoạt chất (chất này có thể giống hoặc khác với hoạt chất được tải lên tá dược xốp). Theo một số phương án, dược phẩm này chứa chất hoạt động bề mặt. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa tá dược xốp được gắn trong mạng lưới gel, như gel kỵ nước.

Theo một số phương án, ít nhất một phần tá dược xốp được tải hoạt chất ở dạng các hạt. Theo một số phương án, khoảng 10% các hạt có đường kính dài nhất theo chiều bất kỳ nhỏ hơn khoảng $0,2\mu\text{m}$, hoặc nhỏ hơn khoảng $0,1\mu\text{m}$. Theo một số phương án, khoảng 90%

các hạt có đường kính dài nhất nhỏ hơn khoảng 15,5 μm , nhỏ hơn khoảng 7,5 μm , hoặc nhỏ hơn khoảng 4,2 μm . Theo một số phương án, khoảng 50% các hạt có đường kính dài nhất nhỏ hơn khoảng 5,2 μm , nhỏ hơn khoảng 2 μm , hoặc nhỏ hơn khoảng 0,9 μm .

Theo một số phương án, hoạt chất có mặt trong dược phẩm dùng qua đường mũi với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng đến 70% trọng lượng, kể cả lượng nằm trong khoảng từ 0,5% trọng lượng đến 40% trọng lượng, từ khoảng 5% trọng lượng đến 40% trọng lượng, từ khoảng 10% trọng lượng đến 30% trọng lượng, và từ khoảng 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của dược phẩm, và lượng nằm giữa các giá trị bất kỳ của các giá trị này, bao gồm khoảng 0,1%, khoảng 0,5%, khoảng 1% trọng lượng, khoảng 5% trọng lượng, khoảng 10% trọng lượng, khoảng 15% trọng lượng, khoảng 20% trọng lượng, khoảng 25% trọng lượng, khoảng 30% trọng lượng, khoảng 35% trọng lượng, khoảng 40% trọng lượng, khoảng 45% trọng lượng, khoảng 50% trọng lượng, khoảng 55% trọng lượng, khoảng 60% trọng lượng hoặc khoảng 70% trọng lượng. Theo một số phương án, hoạt chất có mặt trong dược phẩm dùng qua đường mũi với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng đến 70% trọng lượng, kể cả lượng nằm trong khoảng từ 0,5% trọng lượng đến 40% trọng lượng, từ 5% trọng lượng đến 40% trọng lượng, từ 10% trọng lượng đến 30% trọng lượng, và từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của dược phẩm. Theo một số phương án, hoạt chất có mặt với lượng 0,1%, 0,5%, 1% trọng lượng, 5% trọng lượng, 10% trọng lượng, 15% trọng lượng, 20% trọng lượng, 25% trọng lượng, 30% trọng lượng, 35% trọng lượng, 40% trọng lượng, 45% trọng lượng, 50% trọng lượng, 55% trọng lượng, 60% trọng lượng hoặc 70% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa ít nhất khoảng 1 μg hoạt chất trong 150mg dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm chứa khoảng từ 1 μg đến 100mg hoạt chất trong 150mg dược phẩm, hoặc chứa khoảng từ 1mg đến 50mg hoạt chất trong 150mg dược phẩm, hoặc chứa khoảng từ 5mg đến 20mg hoạt chất trong 150mg dược phẩm, hoặc khoảng từ 50 μg đến 250 μg hoạt chất trong 150mg dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm chứa khoảng 1 μg , khoảng 10 μg , khoảng 20 μg , khoảng 50 μg , khoảng 100 μg , khoảng 250 μg , khoảng 500 μg , khoảng 1mg, khoảng 2mg, khoảng 5mg, khoảng 5,5mg, khoảng 7mg, khoảng 8mg, khoảng 9mg, khoảng 10mg, khoảng 15mg, khoảng 20mg, khoảng 25mg, hoặc khoảng 50mg hoạt chất trong 150mg dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm chứa 1 μg , 10g, 20 μg , 50 μg , 100 μg , 250 μg , 500 μg , 1mg, 2mg, 5mg, 5,5mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg, hoặc 50mg hoạt chất trong 150mg dược phẩm.

Dược phẩm có thể được làm thích ứng để sử dụng qua đường mũi với lượng thích hợp

bất kỳ của dược phẩm, cần lưu ý đến giới hạn thể tích của dạng sử dụng qua đường mũi. Theo một số phương án, dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng khoảng từ 0,1ml đến 1ml/lỗ mũi ngoài, như từ khoảng 0,1ml đến 0,3ml, khoảng từ 0,15ml đến 0,25ml, hoặc khoảng từ 0,175 đến 0,225ml/lỗ mũi ngoài. Theo một số phương án, dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng từ 0,1ml đến 1ml/lỗ mũi ngoài, như từ 0,1ml đến 0,3ml, từ 0,15ml đến 0,25ml, hoặc từ 0,175 đến 0,225ml/lỗ mũi ngoài. Theo một số phương án, dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng khoảng 0,1ml, khoảng 0,15ml, khoảng 0,2ml, khoảng 0,25ml, hoặc khoảng 0,3ml/lỗ mũi ngoài. Theo một số phương án, dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng 0,1ml, 0,15ml, 0,2ml, 0,25ml, hoặc 0,3ml/lỗ mũi ngoài. Theo một số phương án, dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng khoảng 0,2ml/lỗ mũi ngoài hoặc lượng ít hơn. Theo một số phương án, dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng 0,2ml/lỗ mũi ngoài hoặc lượng ít hơn.

Theo một số phương án, dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng mỗi ngày một lần/lỗ mũi ngoài, cho một hoặc cả hai lỗ mũi ngoài. Theo một số phương án, dược phẩm được làm thích ứng để sử dụng mỗi ngày hai lần/lỗ mũi ngoài, cho một hoặc cả hai lỗ mũi ngoài. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng ba, bốn, năm, hoặc sáu lần một ngày/lỗ mũi ngoài, cho một hoặc cả hai lỗ mũi ngoài.

Theo một số phương án, dược phẩm này ổn định (ví dụ, gần như không chứa các tạp chất liên quan đến sự thoái biến) trong ít nhất khoảng 1 tháng, ít nhất khoảng 2 tháng, ít nhất khoảng 3 tháng, hoặc ít nhất khoảng 6 tháng, sau khi bảo quản, ví dụ như ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%, ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm tương đối 65%, hoặc ở các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm trong phòng. Theo một số phương án, dược phẩm này ổn định trong ít nhất 1 tháng, ít nhất 2 tháng, ít nhất 3 tháng, hoặc ít nhất 6 tháng, sau khi bảo quản, ví dụ như ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%, ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm tương đối 65%, hoặc các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm trong phòng.

Tá dược xốp

Như đã nêu trên đây, các dược phẩm dùng qua đường mũi được mô tả ở đây chứa (a) hoạt chất và (b) tá dược xốp. Tá dược xốp có thể chất xốp bất kỳ mà hoạt chất có thể được tải lên đó. Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp, kể cả các bề mặt nằm bên trong các lỗ xốp của tá dược. Theo một số phương án, tá dược xốp có tác dụng làm nền cho hoạt chất. Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa hoạt chất không được tải lên tá dược xốp; ví dụ, dược phẩm có thể bao gồm hoạt chất, ngoài hoạt chất đã được tải lên tá dược xốp.

Tá dược xốp có thể gồm chất bất kỳ thích hợp để sử dụng trong dược phẩm dùng qua

đường mũi và hoạt chất có thể được tải lên đó theo phân mô tả ở đây. Ví dụ không làm giới hạn về các chất thích hợp được đưa ra dưới đây.

Theo một số phương án, chất xốp chứa chất xốp vô cơ, như silic dioxit dạng keo, silic dioxit vi xốp, silic dioxit có độ xốp trung bình, silic dioxit có độ xốp lớn, hợp chất polysiloxan hữu cơ, đất sét loại dùng cho ngành dược phẩm, ống nano silic dioxit, gel silic dioxit, magie nhôm silicat (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, sản phẩm VEEGUM® của công ty Vanderbilt Minerals, LLC), cacbon hoạt tính, canxi phosphat khan, canxi cacbonat, nhôm oxit, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên. Các chất xốp vô cơ làm ví dụ bao gồm silic dioxit xốp có bán trên thị trường với tên nhãn hiệu là SYLOID® từ công ty W.R. Grace & Co. (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, SYLOID® 244FP, 72FP, XDP6035 (còn được gọi là SILSOL™ 6035), XDP3050, XDP3150, AL-1FP, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên), silic dioxit xốp có bán trên thị trường với tên nhãn hiệu là AEROPERL® từ Evonik Industries, Corp. (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, AEROPERL® 300, có diện tích bề mặt nằm trong khoảng từ 260 đến 320 m²/g (như khoảng 300 m²/g), thể tích lỗ xốp nằm trong khoảng từ 1,5 đến 1,9 ml/g, và cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 20 đến 60µm), silic dioxit PARTECK® SLC từ công ty EMD Millipore, NEUSILIN® (dạng tổng hợp, vô định hình của magie nhôm metasilicat) từ công ty Fuji Chemical Industry, Zeolite Socony Mobil-5, Mobil Composition of Matter No. 41, SBA-15, FDU-11, OMS-7, OMS-Lemon-7, và IITM-56. Theo một số phương án, chất xốp chứa bột trên cơ sở silic, bột này có thể có tính kỵ nước hoặc ưa nước, ví dụ, tùy thuộc vào các nhóm được liên kết hóa học với bề mặt của chúng.

Để tham khảo, thông số kỹ thuật gần đúng của các chất xốp vô cơ SYLOID® khác nhau là như sau:

Đặc tính	AL-1FP	72FP	244FP	XDP3050	XDP3150	XDP6035
SiO ₂ (theo khối lượng chất khô) (%)	99,6	99,6	99,6	99,6	99,6	99,8
Cỡ hạt trung bình(µm)	7,5	6,0	3,5	50	150	37
Khả năng hấp phụ dầu (pao/100 bao)	80	220	300	300	300	
Mật độ khối (g/l)	566	112	70	275	275	420
Thể tích lỗ xốp trung bình (cm ³ /g)	0,4	1,2	1,6	1,7	1,7	0,98

Theo một số phương án, tá dược xốp chứa thể lai chất hữu cơ-chất vô cơ, như khung kim loại-chất hữu cơ (metal-organic framework: MOF). Các thể lai làm ví dụ có thể được tạo

ra bằng cách tự ghép phối tử có liên kết cầu đa càng và các điểm nối kim loại.

Theo một số phương án, tá dược xốp chứa các polyme hữu cơ, như các polyme hữu cơ vi xốp, polystyren, xenluloza, và/hoặc poly(metyl metacrylat). Theo một số phương án, các polyme hữu cơ vi xốp được tạo ra bằng phản ứng liên kết cacbon-cacbon và gồm các nguyên tố phi kim loại như cacbon, hydro, oxy, nitơ, và/hoặc bo. Theo một số phương án, các polyme hữu cơ được tạo ra bằng cách polyme hóa nhũ tương và siêu liên kết ngang, sau đó khắc ăn mòn hóa học nhân SiO_2 chống ăn mòn. Theo một số phương án, mạng lưới các polyme hữu cơ được tạo cấu trúc từ các khối hữu cơ thành phần nhỏ.

Theo một số phương án, tá dược xốp chứa chất xốp trên cơ sở chất tạo phức, như nhựa trao đổi ion (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, polystyren liên kết ngang) hoặc chất hấp phụ (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, silic oxit xốp trên cơ sở β -xyclodextrin, silic oxit xốp trên cơ sở α -xyclodextrin, silic oxit xốp trên cơ sở hydroxypopyl- β -xyclodextrin, và các chất xốp trên cơ sở các nhựa là chất hấp phụ khác).

Theo một số phương án, tá dược xốp chứa chất có độ xốp với kích thước có thể thay đổi ở mức cao và có hình dạng không đều, như chất chứa polylactit và/hoặc axit polylactic. Theo một số phương án, polylactit chứa polylactit có trên thị trường với tên nhãn hiệu là RESOMER® từ công ty Sigma-Aldrich (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, RESOMER® 202H (có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 10000 đến 18000 Da; độ nhớt nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24 dl/g; nhiệt độ T_g nằm trong khoảng từ 44 đến 48°C; và các nhóm cuối axit carboxylic tự do) và RESOMER® 202S (có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 10000 đến 18000 Da; độ nhớt nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24 dl/g; nhiệt độ T_g nằm trong khoảng từ 38 đến 42°C; và nhóm cuối được kết thúc bằng este)), và các hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại nêu trên. Theo một số phương án, chất xốp chứa polysacarit, như chitosan (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chitosan có mức độ loại axyl 95% và độ nhớt khoảng 200 mPa). Về điểm này, chitosan làm ví dụ là CHITOSCIENCE® Chitosan 95/200 từ công ty Heppe Medical Chitosan GmbH. Theo một số phương án, chất xốp chứa peptit và/hoặc protein, như gelatin (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, gelatin có chỉ số bloom loại F15, F20, F25, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần của chúng).

Theo một số phương án, tá dược xốp chứa các hạt xốp. Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là thậm chí cả các hạt nhỏ và lớn có thể có hiệu quả bằng cách cố định chúng trong mạng lưới gel bằng cách sử dụng các liên kết hóa học và/hoặc lý học, như liên kết H và lực Van der Waals. Theo các phương án bất kỳ trong đó tá dược xốp chứa các hạt xốp, các hạt này có thể có đường kính dài nhất theo chiều bất kỳ nằm trong khoảng từ 0,5 μm đến 350 μm , ví dụ như nằm trong khoảng từ 50 μm đến 300 μm , từ 100 μm đến 250 μm , từ

150 μ m đến 200 μ m, hoặc từ 3 μ m đến 35 μ m. Theo một số phương án, đường kính dài nhất nằm trong khoảng từ 0,5 μ m đến 350 μ m, như từ 50 μ m đến 300 μ m, từ 100 μ m đến 250 μ m, từ 150 μ m đến 200 μ m, hoặc từ 3 μ m đến 35 μ m. Theo một số phương án, các hạt có đường kính dài nhất khoảng 0,5 μ m, khoảng 0,8 μ m, khoảng 1 μ m, khoảng 2 μ m, khoảng 3 μ m, khoảng 5 μ m, khoảng 10 μ m, khoảng 35 μ m, khoảng 60 μ m, hoặc khoảng 150 μ m. Theo một số phương án, các hạt có đường kính dài nhất bằng 0,5 μ m, 0,8 μ m, 1 μ m, 2 μ m, 3 μ m, 5 μ m, 10 μ m, 35 μ m, 60 μ m, hoặc 150 μ m.

Theo một số phương án, các hạt có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 0,5 μ m đến 350 μ m, như từ 50 μ m đến 300 μ m, từ 100 μ m đến 250 μ m, từ 150 μ m đến 200 μ m, hoặc từ 3 μ m đến 35 μ m. Theo một số phương án, đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 0,5 μ m đến 350 μ m, như từ 50 μ m đến 300 μ m, từ 100 μ m đến 250 μ m, từ 150 μ m đến 200 μ m, hoặc từ 3 μ m đến 35 μ m. Theo một số phương án, đường kính trung bình của hạt trong được phẩm khoảng 0,5 μ m, khoảng 0,8 μ m, khoảng 1 μ m, khoảng 2 μ m, khoảng 3 μ m, khoảng 5 μ m, khoảng 10 μ m, khoảng 35 μ m, khoảng 60 μ m, hoặc khoảng 150 μ m. Theo một số phương án, đường kính trung bình của hạt trong được phẩm bằng 0,5 μ m, 0,8 μ m, 1 μ m, 2 μ m, 3 μ m, 5 μ m, 10 μ m, 35 μ m, 60 μ m, hoặc 150 μ m.

Đối với loại bất kỳ của tá dược xốp, tá dược xốp này có thể có các lỗ xốp có đường kính dài nhất theo chiều bất kỳ bằng 2nm hoặc nhỏ hơn (ví dụ, tá dược xốp chứa chất vi xốp). Theo một số phương án, tá dược xốp chứa các lỗ xốp có đường kính dài nhất nằm trong khoảng từ 2nm đến 50nm, như từ 20nm đến 50nm (ví dụ, tá dược xốp chứa chất có độ xốp trung bình). Theo một số phương án, tá dược xốp chứa các lỗ xốp có đường kính dài nhất bằng 50nm hoặc dài hơn (ví dụ, tá dược xốp chứa các chất có độ xốp lớn). Theo một số phương án, tá dược xốp chứa các lỗ xốp có đường kính dài nhất nằm trong khoảng từ 2nm đến 20nm, như từ 2nm đến 20nm. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 90% các lỗ xốp có đường kính nằm trong khoảng từ 5nm đến 6nm, từ 5nm đến 7,5nm, từ 5,5nm đến 7nm, từ 6nm đến 7,5nm, hoặc từ 6nm đến 8nm. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 90% các lỗ xốp có đường kính nằm trong khoảng từ 5nm đến 6nm, từ 5nm đến 7,5nm, từ 5,5nm đến 7nm, từ 6nm đến 7,5nm, hoặc từ 6nm đến 8nm. Theo một số phương án, các lỗ xốp có thể tích trung bình nằm trong khoảng từ 0,5ml/g đến 2ml/g, như khoảng 1ml/g, khoảng 1,6ml/g, hoặc khoảng 1,75ml/g. Theo một số phương án, các lỗ xốp có thể tích trung bình nằm trong khoảng từ 0,5ml/g đến 2ml/g, như 1ml/g, 1,6ml/g, hoặc 1,75ml/g. Theo một số phương án, các lỗ xốp có thể tích trung bình lớn hơn khoảng 0,9ml/g, hoặc lớn hơn khoảng 0,9ml/g. Theo một số phương án, các lỗ xốp có diện tích bề mặt khoảng 300m²/g hoặc lớn hơn, hoặc nằm trong khoảng từ 320 đến 1000m²/g. Theo một số phương án, các lỗ xốp có diện tích bề mặt

bằng $300\text{m}^2/\text{g}$ hoặc lớn hơn, hoặc nằm trong khoảng từ 320 đến $1000\text{m}^2/\text{g}$. Theo một số phương án, các lỗ xốp có diện tích bề mặt bằng $1000\text{m}^2/\text{g}$ hoặc lớn hơn.

Tá dược xốp có thể có các lỗ xốp có loại cấu trúc lỗ xốp bất kỳ. Ví dụ, mặt cắt ngang của lỗ xốp có thể có dạng hình học thông thường, như hình tròn, hình elip, hình chữ nhật, hoặc hình vuông, hoặc hình dạng không đều. Theo một số phương án, tá dược xốp chứa các lỗ xốp có hình dạng đều và các lỗ xốp có hình dạng không đều. Theo một số phương án, tá dược xốp chứa các lỗ xốp bổ sung hoặc theo cách khác có cấu trúc lỗ liên kết, các lỗ xốp có cấu trúc lỗ không liên kết, hoặc cả hai loại này. Theo một số phương án tá dược xốp chứa bổ sung hoặc theo cách khác đây các lỗ xốp có cấu trúc trật tự, đây các lỗ xốp có cấu trúc không theo trật tự, hoặc cả hai loại này.

Dược phẩm có thể chứa lượng thích hợp bất kỳ của tá dược xốp, như lượng bất kỳ có hiệu quả tạo ra liều dùng có hiệu quả điều trị của hoạt chất trong khi vẫn thích hợp để sử dụng qua đường mũi. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa tá dược xốp với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5g, như từ 0,01g đến 0,4g, từ 0,1g đến 0,25g, hoặc khoảng 0,05g, khoảng 0,1g, khoảng 0,15g, khoảng 0,2g, khoảng 0,25g, hoặc khoảng 0,3g tá dược xốp, trong đó trọng lượng này tương ứng với lượng tá dược xốp trước khi nạp hoạt chất. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa từ 0,01 đến 0,5g tá dược xốp, như từ 0,01g đến 0,4g tá dược xốp, từ 0,1g đến 0,25g, hoặc 0,05g, 0,1g, 0,15g, 0,2g, 0,25g, hoặc 0,3g tá dược xốp. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa tá dược xốp với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến 30% trọng lượng, từ khoảng 1% đến 20% trọng lượng, từ khoảng 5% đến 15% trọng lượng, hoặc từ khoảng 8% đến 10% trọng lượng, so với trọng lượng của tá dược xốp trước khi tải và tổng trọng lượng của dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa tá dược xốp với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 30% trọng lượng, từ 1% đến 20% trọng lượng, từ 5% đến 15% trọng lượng, hoặc từ 8% đến 10% trọng lượng, so với trọng lượng của tá dược xốp trước khi tải và tổng trọng lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên tá dược xốp với lượng nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 70% trọng lượng, bao gồm các lượng nằm trong khoảng từ 5% trọng lượng đến 40% trọng lượng, từ 10% trọng lượng đến 30% trọng lượng, và từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của tá dược xốp đã tải, và lượng nằm giữa các giá trị bất kỳ của các giá trị này, bao gồm 1% trọng lượng, 5% trọng lượng, 10% trọng lượng, 15% trọng lượng, 20% trọng lượng, 25% trọng lượng, 30% trọng lượng, 35% trọng lượng, 40% trọng lượng, 45% trọng lượng, 50% trọng lượng, 55% trọng lượng, 60% trọng lượng hoặc 70% trọng lượng.

Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của tá dược xốp với hoạt chất nằm trong

khoảng từ 1:1 đến 10:1, như nằm trong khoảng từ 1:1 đến 5:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của tá dược xốp với hoạt chất nằm trong khoảng từ 1:1 đến 10:1, như nằm trong khoảng từ 1:1 đến 5:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của tá dược xốp với hoạt chất bằng khoảng 1:1, khoảng 2:1, khoảng 3:1, khoảng 4:1, hoặc khoảng 5:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của tá dược xốp với hoạt chất bằng 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, hoặc 5:1.

Theo một số phương án, tá dược xốp có thể được chọn và/hoặc điều chế để làm thay đổi đặc tính giải phóng của hoạt chất từ dược phẩm này, ví dụ, tá dược xốp có thể được chọn và/hoặc điều chế để có đặc tính cải biến sự giải phóng của hoạt chất. Ví dụ, tá dược xốp có thể được chọn và/hoặc điều chế để tạo ra sự giải phóng chậm của hoạt chất, và/hoặc để kiểm soát sự giải phóng của hoạt chất, như tạo ra sự giải phóng hoạt chất với tỷ lệ định trước và/hoặc duy trì nồng độ điều trị không đổi của hoạt chất trong khoảng thời gian quy định, hoặc tạo ra chế độ giải phóng có kiểm soát khác bất kỳ. Theo một số phương án, tá dược xốp cho phép kiểm soát sự giải phóng hoạt chất (thậm chí có thể giải phóng hai pha), ví dụ, bằng cách thay đổi kích thước lỗ xốp và hình dạng của tá dược và/hoặc bằng cách chức hóa mặt phân cách bên trong hoặc bên ngoài, hoặc cả hai mặt phân cách này. Tài liệu của Martinez-Carmona và các đồng tác giả, *Nanomaterials*, 5: 1906-1937 (2015), tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo, và tài liệu của Vallet-Regi và các đồng tác giả, *BIOMEDICAL APPLICATIONS OF MESOPOROUS CERAMICS: DRUG DELIVERY, SMART MATERIALS AND BONE TISSUE ENGINEERING* (2013), mô tả các ví dụ về cách làm thay đổi đặc tính giải phóng của dược phẩm.

Các đánh giá về phương pháp làm thay đổi đặc tính giải phóng làm ví dụ được bàn luận trong tài liệu của Martinez-Carmona và các đồng tác giả, *Nanomaterials*, 5: 1906-1937 (2015), tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo, và tài liệu của Vallet-Regi và các đồng tác giả, *BIOMEDICAL APPLICATIONS OF MESOPOROUS CERAMICS: DRUG DELIVERY, SMART MATERIALS AND BONE TISSUE ENGINEERING* (2013), tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo.

Theo một số phương án, bề mặt của tá dược xốp - kể cả bề mặt lỗ xốp bên trong - có thể được chức hóa để gắn kết hoạt chất và/hoặc kiểm soát sự giải phóng của hoạt chất sau một khoảng thời gian nhất định hoặc đáp ứng với tác nhân kích thích. Chẳng hạn, theo các phương án làm ví dụ, hormon (ví dụ, testosterone) được gắn kết với tá dược xốp có thể là phối tử để cung cấp các chất đặc hiệu đích đến các vị trí dương tính với thụ thể androgen (androgen-receptor: AR), như các khối u dương tính với AR hoặc các cơ quan khác như tuyến tiền liệt, não hoặc tinh hoàn. Theo một số phương án, tá dược xốp có thể được chức hóa để kích thích sự hấp thu trong tế bào nhờ quá trình nhập nội bào. Theo một số phương án,

hoạt chất được giải phóng từ tá dược xốp sau khi có sự hấp thu trong tế bào của tá dược xốp. Theo một số phương án, tá dược xốp được chức hóa bằng một hoặc nhiều gốc hữu cơ. Theo một số phương án, tá dược xốp được chức hóa bằng các nhóm amin, alkyl amin bậc bốn, các mạch alkyl, alkoxysilan, silan hữu cơ được cải biến bằng florenylmetoxycarbonyl, nhóm kỵ nước, nhóm mercaptopropyl, nhóm aminopropyl, nhóm hydroxypropyl, nhóm phenyl, hoặc các hỗn hợp của hai hoặc nhiều nhóm này. Các nhóm chức hóa làm ví dụ được mô tả trong tài liệu của Vallet-Regi và các đồng tác giả, BIOMEDICAL APPLICATIONS OF MESOPOROUS CERAMICS: DRUG DELIVERY, SMART MATERIALS AND BONE TISSUE ENGINEERING (2013), tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo.

Tá dược xốp có thể dùng làm một hoặc nhiều chức năng trong ngữ cảnh của các dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ, tá dược xốp có thể dùng làm chất mang cho hoạt chất, có thể bảo vệ hoạt chất, và/hoặc có thể làm chậm và/hoặc kiểm soát sự giải phóng của hoạt chất. Ngoài ra hoặc theo cách khác, tá dược xốp có thể có thể tác động đến đặc tính hóa học, lý học, lý-hóa học, và/hoặc dược động học của dược phẩm, như được bàn luận chi tiết hơn dưới đây.

Theo một số phương án, tá dược xốp có tác dụng làm chất bảo vệ, nghĩa là nó bảo vệ hoạt chất khỏi bị oxy hóa và/hoặc thoái biến và/hoặc sự phản ứng với các thành phần khác của dược phẩm và/hoặc môi trường. Điều này đặc biệt có lợi đối với các hoạt chất dễ bị oxy hóa và/hoặc thoái biến như dopamin.

Theo một số phương án, tá dược xốp tác động đến các đặc tính hóa học, lý học, lý-hóa học và/hoặc dược động học của dược phẩm, như nhờ tác dụng làm chất gel hóa, chất tạo cấu trúc, chất hòa tan (ví dụ, chất làm tăng độ tan), chất làm thay đổi sự giải phóng, và/hoặc vị trí gắn kết của hoạt chất.

Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là theo một số phương án, hoạt chất được tải lên tá dược xốp ở trạng thái vô định hình ổn định, sao cho dung dịch nước quá bão hòa có thể được tạo ra ở vị trí sử dụng, điều này có thể làm cho khả năng vận chuyển qua biểu mô hoặc qua niêm mạc tăng lên. Cũng không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là số lượng nhóm hydroxyl trên tá dược xốp có thể sử dụng để tạo ra sự liên kết hydro giữa các phân tử và nội phân tử trong các dược phẩm theo sáng chế làm gia tăng sự hòa tan.

Theo một số phương án, tá dược xốp chứa hạt xốp (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, silic oxit có độ xốp trung bình có cấu trúc trật tự, hoặc hạt SYLOID® như AL-1FP, 244FP, XDP3050, 72FP, XDP6035, hoặc XDP3150) có thể được tải hoạt chất. Một số phương án bao gồm các hạt dược sấy phun có hoạt chất được tải lên hạt tá dược xốp. Theo một số phương án, hạt đã tải có mặt ở dạng bột khô. Theo một số phương án, hạt này có mặt ở dạng hạt.

Ngoài ra hoặc theo phương án khác để chọn lọc và/hoặc điều chế tá dược xốp và/hoặc lớp bao bất kỳ để tạo ra profin giải phóng mong muốn cho hoạt chất, toàn bộ được phẩm có thể được bào chế để tạo ra profin giải phóng mong muốn, ví dụ, profin giải phóng được làm chậm và/hoặc profin giải phóng có kiểm soát mong muốn. Ví dụ, sự giải phóng hoạt chất từ được phẩm có thể được điều chỉnh bằng cách thay đổi một hoặc nhiều lượng tá dược xốp được tải hoạt chất trong được phẩm này, lượng hoạt chất có mặt trong lớp bao bất kỳ, lượng hoạt chất có mặt trong chất dẫn thuốc của được phẩm, và/hoặc bằng cách đưa một hoặc nhiều chất làm thay đổi sự giải phóng vào được phẩm.

Theo một số phương án, các được phẩm có một hoặc nhiều ưu điểm sau đây so với các được phẩm không có hoạt chất được tải lên tá dược xốp: lượng tá dược hóa rắn giảm; độ sinh khả dụng được cải thiện; khả năng độc tính thấp hoặc không có độc tính; thời gian khởi phát tác dụng nhanh; thích hợp để tải nạp hoạt chất tương đối cao; có khả năng dùng cho thuốc có tác dụng kéo dài được giải phóng chậm; kiểm soát tốt hơn đối với sự giải phóng hoạt chất (thậm chí có thể giải phóng hai pha), ví dụ, bằng cách thay đổi kích thước lỗ xốp và hình dạng của tá dược và bằng cách chức hóa mặt phân cách bên trong hoặc bên ngoài, hoặc cả hai bề mặt này; không gặp phải các vấn đề liên quan đến hỗn dịch như hiện tượng làm chín Ostwald hoặc các vấn đề liên quan đến sự đồng nhất (nghĩa là sự phân tách); khả năng có hiệu quả điều trị với kích thước của hạt tá dược xốp thay đổi; hoạt chất ưa chất béo hoặc ưa nước, hoặc thậm chí cả hai chất này, có thể được đưa vào được phẩm; được phẩm này thích hợp cho các bệnh nhân dị ứng, ví dụ, do được phẩm có thể không có các tá dược gây đáp ứng dị ứng; quy trình sản xuất đơn giản và kinh tế; sự bảo vệ các hoạt chất nhạy với oxy hoặc độ ẩm; làm ổn định dạng vô định hình của thành phần hoạt tính; không có sự tái kết tinh của các thành phần hoạt tính; sự lựa chọn để tạo ra sự giải phóng nhanh của thành phần hoạt tính; có thể hướng đích sự tuần hoàn vòng lớn và/hoặc não và/hoặc tủy sống bằng cách chức hóa tá dược; được phẩm này có thể phân tán được (và do đó loại bỏ được các vấn đề liên quan đến việc đẩy hoạt chất vào vị trí cụ thể của khoang mũi và vị trí ở đầu, góc phun, và hình học dạng chùm); và bề mặt niêm mạc mũi có thể được che phủ tối đa.

Lớp bao

Theo một số phương án, tá dược xốp chứa lớp bao. Theo một số phương án, lớp bao này có độ xốp, trong khi theo các phương án khác, lớp bao không có độ xốp. Theo một số phương án, lớp bao bao quanh tá dược xốp mà hoạt chất đã được tải lên đó (ví dụ, tạo ra lớp vỏ quanh tá dược xốp đã tải). Theo một số phương án, lớp bao ở dạng màng. Theo một số phương án, lớp bao có tác dụng phủ các lỗ xốp đã tải. Theo một số phương án, lớp bao có tác dụng phủ các lỗ xốp nhưng không bao quanh hoàn toàn tá dược xốp này (ví dụ, các lỗ xốp

được phủ nhưng lớp vỏ không được tạo ra xung quanh toàn bộ tá dược xốp).

Theo một số phương án, lớp bao tạo ra sự giải phóng chậm của hoạt chất. Theo một số phương án, lớp bao cho phép sự giải phóng duy trì của hoạt chất. Theo một số phương án, lớp bao có tác dụng cải thiện độ sinh khả dụng của hoạt chất. Theo một số phương án, lớp bao có tác dụng bảo vệ hoạt chất được tải lên tá dược xốp. Theo một số phương án, lớp bao chứa hoạt chất (ví dụ, hoạt chất giống như hoạt chất được chứa trong các lỗ xốp hoặc hoạt chất khác).

Lớp bao có thể gồm chất bất kỳ thích hợp để sử dụng trong dược phẩm dùng qua đường mũi. Theo một số phương án, lớp bao chứa một hoặc nhiều polyme, polyme này có thể được chọn để tạo ra đặc tính mong muốn cho lớp bao (ví dụ, sự giải phóng chậm, sự giải phóng có kiểm soát, sự bảo vệ, v.v.). Theo một số phương án, lớp bao chứa các polyme tan trong dầu hoặc tan một phần trong dầu, trong khi theo các phương án khác, lớp bao chứa các polyme ít tan trong dầu hoặc không tan trong dầu.

Theo các phương án về lớp bao bất kỳ, lớp bao có thể bao gồm các polyme mạch thẳng, như polyvinylpyrrolidon, axit hyaluronic, xanthan, alginat, polyvinyl axetat, natri tinh bột glycolat, và các hỗn hợp hoặc copolyme của hai hoặc nhiều thành phần của chúng. Theo các phương án về lớp bao bất kỳ, lớp bao có thể bao gồm các polyme mạch nhánh, như polyetylen glycol mạch nhánh hoặc gồm acacia. Ngoài ra hoặc theo cách khác, lớp bao có thể bao gồm các polyme chứa xenluloza, như natri carboxymetylxenluloza. Ngoài ra hoặc theo cách khác, lớp bao có thể bao gồm các copolyme, như polyvinylpyrrolidon/polyvinyl axetat, polyvinylpyrrolidon/rượu polyvinyl, rượu polyvinyl/PEG, polyvinyl caprolactam/polyvinyl axetat/polyetylen glycol, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên. Ngoài ra hoặc theo cách khác, lớp bao có thể bao gồm polyvinylpyrrolidon liên kết ngang và/hoặc natri carboxymetylxenluloza liên kết ngang. Ngoài ra hoặc theo cách khác, lớp bao có thể bao gồm polylactit, như axit polylactic. Polylactit thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng, như polylactit chứa RESOMER® 202H, RESOMER® 202S, Lupon DEPOR®, PLENAXIS®, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên. Ngoài ra hoặc theo cách khác, lớp bao có thể bao gồm polysacarit, như chitosan (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chitosan 95/200). Ngoài ra hoặc theo cách khác, lớp bao có thể bao gồm các peptit và/hoặc protein. Ngoài ra hoặc theo cách khác, lớp bao có thể bao gồm gelatin (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, F15, F20, hoặc F25). Cần hiểu rằng lớp bao có thể bao gồm hỗn hợp của thành phần bất kỳ trong số hai hoặc nhiều thành phần nêu trên và/hoặc sự cải biến hóa học của thành phần bất kỳ trong số các thành phần nêu trên.

Theo một số phương án, lớp bao còn chứa hoạt chất (ví dụ, hoạt chất được tải vào

hoặc tải lên lớp bao), chất này có thể giống hoặc khác với hoạt chất được tải lên tá dược xốp. Do đó, theo một số phương án, hoạt chất có mặt trong các lỗ xốp của tá dược xốp và cũng có mặt trong lớp bao. Theo một số phương án, lớp bao không chứa hoạt chất.

Theo các phương án trong đó các lỗ xốp được phủ, lớp bao có thể bao gồm các chất, như hạt nano, được liên kết cộng hóa trị với miệng lỗ xốp. Các hạt nano làm ví dụ bao gồm các tinh thể nano cadimi sulfua (CdS), các hạt nano Fe_3O_4 , và xyclodextrin. Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là việc phủ các lỗ xốp đã tải có thể ức chế hoặc kiểm soát sự giải phóng hoạt chất ra khỏi các lỗ xốp này.

Do đó, theo một số phương án, dược phẩm này chứa tá dược xốp đã tải, để chứa hoạt chất được tải lên các hạt tá dược xốp (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, silic oxit có độ xốp trung bình có cấu trúc trật tự, hoặc hạt SYLOID® như 244FP, XDP3050, 72FP, XDP6035, hoặc XDP3150), trong đó các hạt được bao bằng chất được mô tả ở đây (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, gelatin). Theo một số phương án, các hạt được bao có hoạt chất được tải lên các hạt tá dược xốp được sấy phun, để thu được dạng bột khô.

Các thành phần khác

Như đã nêu trên đây, dược phẩm dùng qua đường mũi được mô tả ở đây có thể bao gồm, ngoài hoạt chất và tá dược xốp, chất dẫn thuốc và chất điều chỉnh độ nhớt (ví dụ, chất gel hóa).

Chất dẫn thuốc có thể là chất dẫn thuốc bất kỳ thích hợp làm chất dẫn thuốc cho dược phẩm dùng qua đường mũi. Theo một số phương án, chất dẫn thuốc dùng cho tá dược xốp là chất dẫn thuốc ưa nước. Theo một số phương án, chất dẫn thuốc là chất dẫn thuốc ưa chất béo hoặc ưa chất béo một phần, như chất dẫn thuốc chứa một hoặc nhiều chất béo, dầu, sáp, phospholipit, steroid (ví dụ, cholesterol), sphingolipit, xeramit, sphingosin, prostaglandin, và/hoặc vitamin chất béo-dầu. Theo một số phương án, chất dẫn thuốc chứa dầu hoặc hỗn hợp các dầu, như dầu thực vật, dầu thầu dầu, dầu thầu dầu hydro hóa, dầu đậu nành, dầu vừng, hoặc dầu lạc; các este của axit béo, như etyl- và oleyl-oleat, isopropylmyristat; triglycerit mạch trung bình; các este glyxerol của axit béo; polyetylen glycol; phospholipit; parafin mềm màu trắng; hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên.

Chất dẫn thuốc có thể có mặt với lượng thích hợp bất kỳ, như lượng hữu hiệu để tạo ra các đặc tính mong muốn cho việc sử dụng qua đường mũi, các đặc tính lý học mong muốn, đặc tính giải phóng mong muốn, đặc tính dược động học mong muốn, v.v.. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa chất dẫn thuốc với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 98% trọng lượng, từ 30 đến 98% trọng lượng, từ 50% đến 95% trọng lượng, từ 75% đến 95% trọng lượng, khoảng 80%, hoặc khoảng 90% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của dược

phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm chứa chất dẫn thuốc với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 98% trọng lượng, từ 30 đến 98% trọng lượng, từ 50% đến 95% trọng lượng, từ 75% đến 95% trọng lượng, 80%, hoặc 90% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, chất dẫn thuốc chứa hoạt chất, như chứa hoạt chất được hòa tan, tạo hỗn dịch hoặc phân tán trong chất dẫn thuốc. (Các) hoạt chất trong chất dẫn thuốc có thể giống hoặc khác với (các) hoạt chất được tải lên tá dược xốp.

Chất điều chỉnh độ nhót, nếu có mặt, có thể là chất điều chỉnh độ nhót bất kỳ thích hợp dùng làm chất điều chỉnh độ nhót trong dược phẩm dùng qua đường mũi. Theo một số phương án, chất điều chỉnh độ nhót chứa silic oxit có độ xốp trung bình (có thể được tải hoặc không được tải hoạt chất). Theo một số phương án, chất điều chỉnh độ nhót bao gồm xenluloza, chất chứa xenluloza, polysacarit, carbome, rượu polyvinyllic, povidon, silic dioxit dạng keo, rượu xetylic, axit stearic, sáp ong, vazolin vàng, triglyxerit, lanolin, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên. Theo một số phương án, chất điều chỉnh độ nhót chứa silic dioxit dạng keo (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, AEROSIL® 200 (Evonik) và/hoặc CAB-O-SIL® M5 (Cabot)). Theo một số phương án, chất điều chỉnh độ nhót chứa silic oxit tổng hợp, như SYLODENT® (silic oxit kết tủa có mật độ khối lèn chặt khoảng 110 kg/m³, diện tích bề mặt riêng khoảng 190 m²/g, và cỡ hạt trung bình khoảng 18µm) hoặc silic oxit SYLOBLANC® (silicagel xốp có thể tích lỗ xốp khoảng 1,6 ml/g và cỡ hạt trung bình khoảng 3µm) từ công ty W.R. Grace & Co. Theo một số phương án, chất điều chỉnh độ nhót chứa silic oxit ưa nước sinh nhiệt, như AEROSIL® 200 và/hoặc silic dioxit ưa chất béo, như AEROSIL® R972 (là silic oxit sinh nhiệt sau khi được xử lý bằng dimetyldiclosilan, và có diện tích bề mặt nằm trong khoảng từ 90 đến 130 m²/g). Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là silic oxit ưa nước sinh nhiệt có thể được sử dụng để điều chế dược phẩm dạng gel có tính sol-gel thuận nghịch với độ ổn định nhiệt cao so với gel tương đương được tạo ra với các chất điều chỉnh độ nhót khác.

Chất điều chỉnh độ nhót, nếu có mặt, có thể có mặt với lượng hữu hiệu để điều chỉnh độ nhót của dược phẩm đến mức mong muốn. Theo một số phương án, dược phẩm chứa chất điều chỉnh độ nhót với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20% trọng lượng, từ 0,5% đến 10% trọng lượng, từ 0,5% đến 7% trọng lượng, từ 1% đến 4% trọng lượng, khoảng 4% trọng lượng, hoặc khoảng 2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa chất điều chỉnh độ nhót với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20% trọng lượng, từ 0,5% đến 10% trọng lượng, từ 0,5% đến 7% trọng lượng, từ 1% đến 4% trọng lượng, 4% trọng lượng, hoặc 2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của

được phẩm.

Theo một số phương án, được phẩm có độ nhớt khi được xác định bằng nhớt kế kiểu quay nằm trong khoảng từ 2000mPa·s đến 10000mPa·s, như khoảng 2000mPa·s, khoảng 3000mPa·s, khoảng 4000mPa·s, khoảng 5000mPa·s, khoảng 6000mPa·s, khoảng 7000mPa·s, khoảng 8000mPa·s, khoảng 9000mPa·s, hoặc khoảng 10000mPa·s. Theo một số phương án, được phẩm có độ nhớt khi được xác định bằng nhớt kế kiểu quay nằm trong khoảng từ 2000mPa·s đến 10000mPa·s, như 2000mPa·s, 3000mPa·s, 4000mPa·s, 5000mPa·s, 6000mPa·s, 7000mPa·s, 8000mPa·s, 9000mPa·s, hoặc 10000mPa·s.

Theo một số phương án, tá được xốp chỉ có tác dụng làm chất điều chỉnh độ nhớt trong được phẩm. Do đó, theo một số phương án, được phẩm này không chứa chất điều chỉnh độ nhớt không phải tá được xốp. Ví dụ, tá được xốp có các nhóm silanol (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, silic oxit có độ xốp trung bình như SYLOID®) có thể có chức năng làm chất điều chỉnh độ nhớt. Theo một số phương án, tá được xốp có nhóm silanol mầm và/hoặc gần kề, được tách ra. Ngay cả khi tá được xốp chứa các nhóm silanol, chất điều chỉnh độ nhớt khác có thể được bổ sung hoặc không được bổ sung vào được phẩm này.

Được phẩm có thể chứa hoặc có thể không chứa các thành phần khác thích hợp để sử dụng làm được phẩm dùng qua đường mũi. Ví dụ, theo một số phương án, được phẩm này có thể độc lập chứa một hoặc nhiều chất trong số: chất hòa tan; đồng dung môi; chất làm thay đổi điện tích; chất kiểm soát độ pH; chất điều chỉnh sự thẩm thấu; chất ức chế enzym thoái biến; chất chống oxy hóa; chất ổn định; chất làm tăng khả năng thẩm qua màng; chất nhũ hóa; chất thấm ướt; chất tạo hỗn dịch; chất hoạt động bề mặt; chất kết dính; và/hoặc chất che vị. Theo một số phương án, được phẩm này độc lập không chứa một hoặc nhiều chất trong số (nghĩa là một hoặc nhiều chất sau đây không có mặt trong được phẩm): chất hòa tan; đồng dung môi, chất làm thay đổi điện tích; chất kiểm soát độ pH; chất điều chỉnh sự thẩm thấu; chất ức chế enzym thoái biến; chất chống oxy hóa; chất ổn định; chất làm tăng khả năng thẩm qua màng; chất nhũ hóa; chất thấm ướt; chất tạo hỗn dịch; chất hoạt động bề mặt; chất kết dính; và chất che vị. Các thành phần này, nếu có mặt, có thể có mặt với lượng hữu hiệu để có chức năng dự định của chúng và/hoặc tạo ra các đặc tính mong muốn cho được phẩm. Theo một số phương án, tá được xốp là tá được duy nhất trong được phẩm.

Chất hoạt động bề mặt, nếu có mặt, có thể là chất hoạt động bề mặt bất kỳ thích hợp dùng làm chất hoạt động bề mặt trong được phẩm dùng qua đường mũi. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt được chọn từ chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt cation, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, và chất hoạt động bề mặt không ion bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lexitin, các este của axit béo và rượu nhiều lần, các este của axit

béo và sorbitan, các este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan, các este của axit béo và polyoxyetylen, các este của axit béo và sucroza, các este của axit béo và polyglycerol, các hợp chất oleoyl polyoxylglyxerit (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, các este PEG-6 của dầu hạnh nhân), các hợp chất oleoyl macrogolglyxerit, và/hoặc các chất làm ẩm như sorbitol, glyxerin, polyetylen glycol, este của axit béo và macrogol glyxerol và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt chứa oleoyl macrogolglyxerit (như LABRAFIL® M 1944 CS (Gattefosse, Saint-Priest, Pháp)) hoặc hỗn hợp của các hợp chất oleoyl macrogolglyxerit.

Chất hoạt động bề mặt, nếu có mặt, có thể có mặt với lượng hữu hiệu để có các đặc tính của chất hoạt động bề mặt. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 20% trọng lượng, từ 1% đến 10% trọng lượng, từ 1% đến 5% trọng lượng, khoảng 4% trọng lượng, hoặc khoảng 2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 20% trọng lượng, từ 1% đến 10% trọng lượng, từ 1% đến 5% trọng lượng, 4% trọng lượng, hoặc 2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án làm ví dụ, dược phẩm này chứa (a) tá dược là silic oxit có độ xốp trung bình với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 50% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm; (b) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 40% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của silic oxit có độ xốp trung bình nằm trong các lỗ xốp của silic oxit có độ xốp trung bình này; (c) dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 90% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm; và (d) silic dioxit dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án làm ví dụ, dược phẩm này chứa (a) tá dược là silic oxit có độ xốp trung bình với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 50% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm; (b) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 40% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của silic oxit có độ xốp trung bình nằm trong các lỗ xốp của silic oxit có độ xốp trung bình; (c) dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 90% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm; và (d) oleoyl macrogolglyxerit với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 6% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án làm ví dụ, dược phẩm chứa (a) tá dược là silic oxit có độ xốp trung bình với lượng nằm trong khoảng từ 6% đến 11% trọng lượng, so với trọng lượng của

được phẩm; (b) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 30% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của silic oxit có độ xốp trung bình nằm trong các lỗ xốp của silic oxit có độ xốp trung bình này; và (c) dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ 70% đến 80% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm. Theo một số phương án làm ví dụ, dược phẩm này chứa chất điều chỉnh độ nhớt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20%, so với trọng lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án làm ví dụ, dược phẩm này chứa (a) tá dược là silic oxit có độ xốp trung bình với lượng khoảng 8% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm; (b) hoạt chất với lượng khoảng 2% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của silic oxit có độ xốp trung bình nằm trong các lỗ xốp của silic oxit có độ xốp trung bình này; (b) dầu thầu dầu với lượng khoảng 80% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm; và (c) silic dioxide dạng keo với lượng khoảng 10% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án làm ví dụ, dược phẩm chứa (a) gel dùng qua đường mũi chứa silic oxit có độ xốp trung bình không được tải và/hoặc được tải hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 50% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm và (b) các tá dược bổ sung với lượng cho đủ 100% trọng lượng, so với trọng lượng của dược phẩm này.

Phương pháp sản xuất

Sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm dùng qua đường mũi chứa tá dược xốp và hoạt chất, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này.

Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên tá dược xốp bằng một hoặc nhiều quy trình được chọn từ quy trình tẩm tầng sôi, quy trình làm bay hơi và thăng hoa tự phát, quy trình sấy phun, quy trình làm khô trong chân không, quy trình ép đùn thể nóng chảy nóng, quy trình làm đông đặc phun, quy trình nghiền đồng thời, quy trình tẩm ướt/lắng phủ dung môi, công nghệ phun điện tử, công nghệ lai hóa, quy trình polyme hóa nhũ tương, quy trình bao nang sol-gel, quy trình liên kết hóa học, quy trình tự giọt, và quy trình sol-gel.

Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên tá dược xốp theo phương pháp hấp phụ dầu. Theo các phương án cụ thể, tá dược xốp được trộn với hoạt chất đã hòa tan trong dầu, như một hoặc nhiều dầu bất kỳ trong số dầu thực vật, dầu động vật, và dầu khoáng. Các dầu làm ví dụ bao gồm dầu thực vật, dầu thầu dầu, dầu thầu dầu hydro hóa, dầu đậu nành, dầu vừng, dầu lạc, linalool, TRANSCUTOL® HP (ete dietylen glycol monoetyl tinh khiết EP/NF từ công ty Gattefosse), CAPRYOL™ PGMC (propylen glycol monocaprylat (loại I) NF từ Gattefosse), và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên. Theo một số phương án, dầu

(có hoạt chất đã hòa tan) và tá dược xốp được trộn với tỷ lệ thể tích của dầu:tá dược nhỏ hơn khoảng 3:1, như tỷ lệ của dầu:tá dược khoảng 2,5:1, tỷ lệ của dầu:tá dược khoảng 2:1, tỷ lệ của dầu:tá dược khoảng 1,5:1, hoặc tỷ lệ của dầu:tá dược khoảng 1:1. Theo một số phương án, dầu (có hoạt chất đã hòa tan) và tá dược xốp được trộn với tỷ lệ thể tích của dầu:tá dược nhỏ hơn 3:1, như tỷ lệ của dầu:tá dược bằng 2,5:1, tỷ lệ của dầu:tá dược bằng 2:1, tỷ lệ của dầu:tá dược bằng 1,5:1, hoặc tỷ lệ của dầu:tá dược bằng 1:1. Theo một số phương án, dầu và tá dược xốp được trộn với tỷ lệ của dầu:tá dược bằng khoảng 10:1, như tỷ lệ của dầu:tá dược bằng khoảng 8:1 hoặc tỷ lệ của dầu:tá dược bằng khoảng 5:1. Theo một số phương án, dầu và tá dược xốp được trộn với tỷ lệ của dầu:tá dược bằng 10:1, như tỷ lệ của dầu:tá dược bằng 8:1 hoặc 5:1.

Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên tá dược xốp bằng dung môi, như một hoặc nhiều chất trong số metylen clorua, diclometan, axeton, nước, và etanol. Theo các phương án cụ thể, tá dược xốp được trộn với hoạt chất đã hòa tan trong dung môi, như hỗn hợp etanol:nước. Theo một số phương án, hoạt chất được hòa tan trong hỗn hợp etanol:nước chứa etanol:nước với tỷ lệ khoảng 30:70 (theo thể tích), khoảng 40:60 (theo thể tích), khoảng 45:55 (theo thể tích), khoảng 50:50 (theo thể tích), khoảng 55:45 (theo thể tích), khoảng 60:40 (theo thể tích), hoặc khoảng 70:30 (theo thể tích). Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là tỷ lệ etanol:nước có thể được thay đổi thêm tùy theo hoạt chất được sử dụng và độ tan của nó trong etanol.

Theo một số phương án, chất làm thay đổi sự giải phóng được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tải hoạt chất lên tá dược xốp. Theo một số phương án, chất làm thay đổi sự giải phóng, hoặc dung dịch chứa chất làm thay đổi sự giải phóng, được bổ sung vào hỗn hợp hoạt chất (ví dụ, dầu hoặc dung môi chứa hoạt chất), và sau đó hoạt chất được tải lên tá dược xốp. Chất làm thay đổi sự giải phóng, nếu được sử dụng, có thể là chất làm thay đổi sự giải phóng bất kỳ thích hợp để sử dụng trong việc tải hoạt chất lên tá dược xốp. Theo một số phương án, chất làm thay đổi sự giải phóng chứa polyvinylpyrrolidon (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, PVP K25® từ công ty Ashland, Inc., có trọng lượng phân tử khoảng 24000 Da), ete xenluloza, axit hyaluronic, polyvinyl axetat (PVAc), rượu polyvinyl (PVA), natri tinh bột glycolat, polylactit, polysacarit, chất hòa tan (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG) hoặc Tween), hoặc các hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại nêu trên.

Theo một số phương án, dung dịch chứa chất làm thay đổi sự giải phóng chứa chất làm thay đổi sự giải phóng được trộn trong dầu (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều dầu trong số dầu thực vật, dầu thầu dầu, dầu thầu dầu hydro hóa, dầu đậu nành,

dầu vừng, dầu lạc, linalool, TRANSCUTOL® HP (ete dietylen glycol monoetyl tinh khiết EP/NF từ công ty Gattefosse), CAPRYOL™ PGMC (propylen glycol monocaprylat (loại I) NF từ công ty Gattefosse)) hoặc dung môi (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều chất trong số metylen clorua, diclometan, axeton, nước, và etanol). Theo một số phương án, dung dịch chứa chất làm thay đổi sự giải phóng với lượng khoảng 0,01%, khoảng 0,05%, khoảng 0,1%, khoảng 0,5%, 1%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 5%, khoảng 10%, khoảng 20%, hoặc khoảng 30% trọng lượng, như 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 2,5%, 3%, 5%, 10%, 20%, hoặc 30% trọng lượng. Theo một số phương án, dung dịch chất làm thay đổi sự giải phóng được bổ sung vào hỗn hợp hoạt chất với lượng khoảng 0,01%, khoảng 0,05%, khoảng 0,1%, khoảng 0,5%, khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 5%, hoặc khoảng 10%, như 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 2,5%, 3%, 5%, hoặc 10%.

Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên tá dược xốp với hiệu suất tải cao. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 60% hoạt chất được sử dụng trong quy trình này được tải lên tá dược xốp. Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên tá dược xốp với hiệu suất tải ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, bao gồm khoảng 60%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%. Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên tá dược xốp với hiệu suất tải ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, hoặc 100%, bao gồm 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc 100%. Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên tá dược xốp với hiệu suất ít nhất khoảng 95% hoặc ít nhất 95%.

Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này. Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này, mà không được tải lên mặt ngoài của tá dược xốp.

Một số phương án bao gồm sự thay đổi một phần hoặc hoàn toàn chất gel hóa (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, silic oxit sinh nhiệt) đối với chất bị hấp phụ là tá dược xốp (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất bị hấp phụ là silic oxit xốp). Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên tá dược xốp nhờ sự tương tác với hoạt chất được tải lên tá dược theo cách khác, chẳng hạn bằng lực mao dẫn và/hoặc sự tương tác Van der Waals (ví dụ, nhờ sự tương tác với phân tử của hoạt chất đã được tải lên tá dược xốp). Theo một số phương án, hoạt chất được tải lên tá dược xốp nhờ sự tương tác với các nhóm silanol trên bề mặt của tá dược này. Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là theo một số phương án (ví dụ, các phương án với hoạt chất phân cực) hoạt chất tương tác với nhóm silanol sẽ

được thay thế và giải phóng ra khỏi tá dược xốp khi tiếp xúc với các chất phân cực ở mức cao như dịch cơ thể.

Theo một số phương án, hoạt chất được hấp phụ với tá dược xốp. Theo một số phương án, hoạt chất được liên kết cộng hóa trị với tá dược xốp bằng các nhóm chức trên tá dược này. Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là hoạt chất được liên kết cộng hóa trị có thể được giải phóng đáp ứng lại tác nhân kích thích, như sự thay đổi độ pH, nhiệt độ, sự có mặt của các enzym, v.v..

Theo một số phương án, tá dược xốp được tổng hợp từ tiền chất, như tetraethyl orthosilicat hoặc (3-mercaptopropyl)trimetoxysilan.

Theo một số phương án, dược phẩm có thể được bào chế mà không cần tạo ra hỗn dịch tới hạn về mặt nhiệt động học.

Theo một số phương án, các dược phẩm được điều chế bằng cách sử dụng các chất vô khuẩn. Theo một số phương án, các dược phẩm được điều chế trong điều kiện vô khuẩn.

Theo một số phương án, hoạt chất và tá dược xốp được hòa tan độc lập trong dầu và/hoặc dung môi (như etanol, nước, metylen clorua, diclometan, axeton, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất này) và được trộn lẫn với nhau. Theo một số phương án, hoạt chất và tá dược xốp được trộn lẫn theo cách từng bước, như bằng cách bổ sung hoạt chất bằng bơm vào tá dược xốp đã khuấy. Theo một số phương án, hỗn hợp tạo thành được làm khô trong chân không (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C). Theo các phương án khác, dung dịch tạo thành được sấy phun để thu được tá dược xốp được tải hoạt chất. Theo một số phương án, hỗn hợp này được làm đồng nhất trước khi sấy phun. Theo một số phương án, các hạt đã sấy phun được sấy phun lần thứ hai sau khi trộn lẫn chúng với dung dịch thứ hai chứa hoạt chất đã hòa tan.

Theo một số phương án, hoạt chất được hòa tan trong dung môi, và sau đó tá dược xốp được trộn lẫn vào dung môi này. Theo một số phương án, hoạt chất và tá dược xốp được trộn lẫn theo cách từng bước, ví dụ như bằng cách bổ sung hoạt chất bằng bơm vào tá dược xốp đã khuấy. Theo một số phương án, hỗn hợp tạo thành được làm khô trong chân không (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C). Theo các phương án khác, hỗn hợp tạo thành được sấy phun. Theo một số phương án, hỗn hợp tạo thành được sấy phun sau khi hoạt chất đã hoàn toàn được đưa vào tá dược xốp (ví dụ, sau khi lượng tối đa của hoạt chất được tải lên tá dược xốp).

Theo một số phương án, tá dược xốp đã tải được trộn với các thành phần bổ sung, như chất dẫn thuốc, chất hoạt động bề mặt (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất nhũ hóa), hoạt chất không được tải, và chất làm giảm độ nhớt trước khi sấy phun. Chẳng hạn, theo một

số phương án, tá dược xốp đã tải được trộn với chất nhũ hóa. Chất nhũ hóa, nếu có mặt, có thể là chất nhũ hóa bất kỳ thích hợp để sử dụng làm chất nhũ hóa trong dược phẩm dùng qua đường mũi. Theo một số phương án, chất nhũ hóa chứa natri oleat, TWEEN® 20, Natriumoleat, LUTROL® F68, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên. Chất nhũ hóa, nếu có mặt, có thể có mặt với lượng hữu hiệu để nhũ hóa các thành phần của dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm chứa chất nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng đến 2% trọng lượng, từ 0,02% trọng lượng đến 1% trọng lượng, khoảng 0,03% trọng lượng, khoảng 0,04% trọng lượng, hoặc khoảng 0,08% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của hỗn hợp. Theo một số phương án, dược phẩm chứa chất nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng đến 2% trọng lượng, từ 0,02% trọng lượng đến 1% trọng lượng, 0,03% trọng lượng, 0,04% trọng lượng, hoặc 0,08% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của hỗn hợp.

Theo một số phương án, các phương pháp này tạo ra hiệu suất cao hơn 25%, như nằm trong khoảng từ 25% đến 100%, từ 50% đến 99%, từ 60% đến 98%, từ 70% đến 95%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 70%, khoảng 80%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, các phương pháp này tạo ra hiệu suất nằm trong khoảng từ 25% đến 100%, từ 50% đến 99%, từ 60% đến 98%, từ 70% đến 95%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, hoặc 99%.

Theo một số phương án, lớp bao được bổ sung vào tá dược xốp đã tải. Theo một số phương án, nguyên liệu được sử dụng để tạo ra lớp bao được hòa tan trong dung môi, và sau đó tá dược xốp đã tải được bổ sung vào dung dịch này. Theo một số phương án, hoạt chất và chất bao được hòa tan độc lập trong dầu và/hoặc dung môi (như etanol, nước, metylen clorua, diclometan, axeton, hoặc các hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất này), được trộn lẫn với nhau, và sau đó tá dược xốp đã tải được bổ sung vào dung dịch tạo thành. Sau đó, dung dịch có cả tá dược xốp đã tải và chất bao có thể được sấy phun. Theo một số phương án, chất bao và tá dược xốp đã tải được sấy phun cùng nhau mà không cần được trộn lẫn với nhau từ trước.

Theo một số phương án, tá dược xốp đã tải hoạt chất được bao như đã mô tả trên đây theo phương pháp sấy phun hoặc xử lý đồng thời với nhau bằng chất bao (ví dụ, các polyme không tan trong dầu hoặc các chất khác đã mô tả trên đây). Theo một số phương án, tá dược xốp đã tải và chất bao được sấy phun trong hệ một pha. Theo một số phương án, tá dược xốp đã tải và chất bao được sấy phun trong nhũ tương. Theo một số phương án, tá dược xốp đã bao được tải hoạt chất được trộn với các thành phần khác, như chất dẫn thuốc, chất hoạt động bề mặt, hoạt chất chưa được tải, và chất làm tăng độ nhớt.

Như đã bàn luận trên đây, theo một số phương án các lỗ xốp đã tải được phủ, ví dụ, để

ức chế hoặc kiểm soát sự giải phóng của hoạt chất từ các lỗ xốp này. Các lỗ xốp có thể được phủ theo phương pháp thích hợp bất kỳ, như bằng cách liên kết cộng hóa trị các tinh thể nano (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tinh thể nano cadimi sulfua) với miệng lỗ xốp. Các phương pháp làm ví dụ của phương pháp phủ lỗ xốp được bàn luận trong tài liệu của Lai và các đồng tác giả, J. Am. Soc. Chem. 125(15): 4451-4459 (2003) và tài liệu của Sun, "Mesoporous silica nanoparticles for applications in drug delivery and catalysis", Graduate Theses and Dissertations, Paper 12812 (2012) (2012), cả hai tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo.

Phương pháp sử dụng

Sáng chế còn đề xuất phương pháp cung cấp hoạt chất qua đường mũi cho đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, dược phẩm như được mô tả ở đây chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hoạt chất được sử dụng qua đường mũi cho đối tượng cần điều trị, như bằng cách sử dụng một lượng dược phẩm này cho khoang mũi hoặc sử dụng một lượng dược phẩm này vào khoang mũi. Dược phẩm này có thể được sử dụng từ dụng cụ bất kỳ thích hợp để sử dụng dược phẩm dùng qua đường mũi, như dụng cụ chứa nhiều liều hoặc dụng cụ chứa đơn liều.

Theo một số phương án, dược phẩm đạt được nồng độ điều trị của hoạt chất trong máu và/hoặc não trong thời gian tối đa 2 giờ sau khi sử dụng, tối đa 3 giờ sau khi sử dụng, tối đa 4 giờ sau khi sử dụng, tối đa 5 giờ sau khi sử dụng, hoặc tối đa 6 giờ sau khi sử dụng. Theo một số phương án, các dược phẩm đạt được nồng độ điều trị trong máu và/hoặc não trong 6 giờ hoặc lâu hơn.

Các tình trạng bệnh có thể được điều trị bằng cách sử dụng các dược phẩm theo sáng chế phụ thuộc vào (các) hoạt chất được sử dụng trong dược phẩm này. Sự cung cấp qua đường trong mũi có thể đặc biệt hữu ích để điều trị các rối loạn của hệ thần kinh trung ương (ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tật nứt đốt sống), các rối loạn ở não, và/hoặc các rối loạn ở tủy sống. Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế hữu ích trong phương pháp điều trị các rối loạn thần kinh hoặc tâm thần. Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế hữu ích trong phương pháp điều trị: các bệnh do các gen bị lỗi gây ra, như bệnh Huntington hoặc bệnh loạn dưỡng cơ; các bệnh thoái hóa, như bệnh Parkinson hoặc bệnh Alzheimer; các bệnh liên quan đến mạch máu, như đột quỵ; các tổn thương tủy sống và/hoặc não; các rối loạn động kinh, như bệnh động kinh; bệnh ung thư, như khối u não; và các bệnh nhiễm khuẩn như bệnh viêm màng não.

Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa testosterone hữu ích trong phương pháp điều trị chúng giảm chức năng tuyến sinh dục (như chúng giảm chức

năng tuyến sinh dục nguyên phát hoặc chứng giảm chức năng tuyến sinh dục thứ phát), chứng rối loạn chức năng sinh dục ở nữ giới, rối loạn hưng phấn ở nữ giới, chứng rối loạn cực khoái, hoặc rối loạn giảm ham muốn tình dục, bệnh xơ cứng rải rác (chứng xơ cứng rải rác: MS). Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa progesteron hữu ích trong phương pháp điều trị chứng mất ngủ và tổn thương não. Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa aripiprazol, aetipin, hoặc paliperidon hữu ích trong phương pháp điều trị chứng tâm thần phân liệt. Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa duloxetine hoặc dopamin hữu ích trong phương pháp điều trị bệnh trầm cảm và/hoặc rối loạn lo âu. Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa testosterone, glatirameracetat, interferon beta-1a, interferon beta-1b, fingolimod, natalizumab, hoặc dimethylfumarat hữu ích trong phương pháp điều trị bệnh xơ cứng rải rác. Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa pregnenolon, memantin, rivastigmin, hoặc donepezil hữu ích trong các phương pháp làm tăng cường trí nhớ hoặc điều trị bệnh Alzheimer. Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa desvenlafaxin, duloxetine, hoặc dopamin hữu ích trong phương pháp điều trị bệnh trầm cảm. Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa eszopiclon hoặc eszopiclon hữu ích trong phương pháp điều trị chứng mất ngủ. Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa tomoxetin, guanfacin, methylphenidat, lisdexamfetamin, hoặc dopamin hữu ích trong phương pháp điều trị chứng rối loạn tăng động thiếu chú ý. Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa progesteron hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp (rt-PA) hữu ích trong phương pháp điều trị tổn thương não do chấn thương. Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa metotrexat, raltitrexed, 5-fluoraxil, chất ức chế telomeraza, hoặc kháng thể đơn dòng hữu ích trong phương pháp điều trị khối u não. Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa midazolam, lacosamit, levetiracetam, lamotrigin, hoặc axit valproic hữu ích trong phương pháp điều trị bệnh động kinh. Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa oxycodon, pregabalin, buprenorphin, hydrocodon, hoặc fentanyl hữu ích trong phương pháp điều trị tình trạng đau. Theo các phương án cụ thể, các dược phẩm theo sáng chế chứa safinamit, ropinirol, pramipexol, dopamin, L-DOPA, selegilin, cabergolin, hoặc istradefylin hữu ích trong phương pháp điều trị bệnh Parkinson.

Theo một số phương án, các dược phẩm như được mô tả ở đây có thể được sử dụng để chủng ngừa cho đối tượng. Ví dụ, các dược phẩm như được mô tả ở đây có thể được sử dụng để chủng ngừa cho đối tượng phòng bệnh cúm, bệnh viêm gan B, hoặc bệnh viêm màng não.

Các ví dụ sau đây được đưa ra để minh họa các được phẩm theo sáng chế. Các ví dụ này không được dự định để giới hạn phạm vi của sáng chế. Các khía cạnh khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 – các hạt được tải testosterone: tải bằng cách sấy phun

Các hạt đã tải testosterone được sấy phun bằng cách áp dụng quy trình dưới đây.

Bước sấy phun thứ nhất

90ml etanol (tuyệt đối) được bổ sung vào 1,0g hạt SYLOID® 244FP có độ xốp trung bình, và hệ phân tán tạo thành được làm đồng nhất bằng máy khuấy từ vận hành ở tốc độ 500 vòng/phút. 10ml etanol (tuyệt đối) được bổ sung riêng rẽ vào 0,428g testosterone, và testosterone được hòa tan trên máy lắc rung vận hành ở tốc độ 900 vòng/phút. Sau khi testosterone được hòa tan, dung dịch testosterone được bổ sung vào hệ phân tán hạt, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 giờ ở tốc độ 500 vòng/phút.

Sau đó, hỗn hợp được sấy phun bằng cách sử dụng thiết bị sấy phun Mini B-290 (Büchi) có đường kính đầu vòi phun bằng 0,7mm, thiết bị này được vận hành ở chế độ vòng kín với nitơ làm khí phân tán (vòng tro B-295). Thiết bị được vận hành ở chế độ hút. Trong khi sấy phun, hệ phân tán được khuấy với tốc độ 500 vòng/phút. Các thông số sấy phun được thể hiện trong Bảng 1A:

Bảng 1A: Các thông số sấy phun cho bước sấy phun thứ nhất trong thử nghiệm tải testosterone

Thông số	Thiết lập	Tốc độ dòng
Nhiệt độ đầu vào T_{in} (°C)	81	-
Tỷ lệ nạp (%)	10	~ 3,3 ml/phút
Dòng máy hút (%)	100	35 m ³ /giờ
Dòng khí phun (lưu tốc kế kiểu quay) (mm)	45	536 lít/giờ
Thiết bị làm sạch vòi phun	1	-

Các hạt đã sấy phun được thu gom trong xyclon có hiệu suất cao, và sau đó được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 40°C và 10 mba trong sáu ngày.

Bước sấy phun thứ hai

0,250g testosterone được hòa tan trong 4ml etanol bằng cách sử dụng máy lắc rung ở tốc độ 900 vòng/phút. 1000g gelatin F15 được hòa tan trong 55ml nước bằng cách sử dụng máy rung nhiệt vận hành ở tốc độ 200 vòng/phút và nhiệt độ 37°C trong hai giờ. Dung dịch testosterone được bổ sung vào dung dịch gelatin, và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 500 vòng/phút. Sau đó, 0,500g hạt đã được sấy phun từ trước (nghĩa là hạt testosterone/244FP) được bổ sung vào dung dịch này, và được phân tán với tốc độ 500 vòng/phút. Trong một số

trường hợp, hệ phân tán được làm đồng nhất thêm bằng cách siêu âm.

Hệ phân tán được sấy phun bằng cách sử dụng thiết bị sấy phun Mini B-290 (Büchi) có vòi phun hai chất lỏng với đường kính đầu vòi phun bằng 0,7mm, thiết bị này được vận hành ở chế độ vòng kín với nitơ làm khí phân tán (vòng tro B-295). Thiết bị được vận hành ở chế độ hút. Trong khi sấy phun, hệ phân tán được khuấy với tốc độ 500 vòng/phút. Các thông số sấy phun được thể hiện trong Bảng 1B.

Bảng 1B: Các thông số sấy phun cho bước sấy phun thứ hai trong thử nghiệm tải testosterone

Thông số	Thiết lập	Tốc độ dòng
Nhiệt độ đầu vào T_{in} (°C)	135	-
Tỷ lệ nạp (%)	10	~ 3,3 ml/phút
Dòng máy hút (%)	100	35 m ³ /giờ
Dòng khí phun (lưu tốc kế kiểu quay) (mm)	45	536 lít/giờ
Thiết bị làm sạch vòi phun	1	-

Các hạt tải testosterone cuối được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 40°C và 10 mba. Các hạt có tải lượng testosterone theo lý thuyết bằng 22,9%.

Ví dụ 2 – các hạt đã tải testosterone: bột chảy tự do

Bột chảy tự do của hạt tải testosterone được tạo ra bằng cách áp dụng quy trình dưới đây.

0,2143g testosterone được bổ sung vào 1,5g dầu linalool và sau đó được trộn lẫn bằng cách sử dụng máy khuấy xoáy trong thời gian 10 phút. Sau đó, 0,5g hạt SYLOID® (cả loại 244FP và XDP3050 được sử dụng trong các thử nghiệm độc lập) được bổ sung vào 0,75g hỗn hợp testosterone đã hòa tan, sau đó hỗn hợp này được khuấy bằng máy khuấy từ với tốc độ 700 vòng/phút trong thời gian từ 10 phút đến 15 phút. Sau đó, hỗn hợp SYLOID®/testosterone được trộn lẫn bằng dao phết để đưa trở lại các phần của hỗn hợp bám dính vào thành của đồ chứa khi trộn, và sau đó được khuấy tiếp bằng máy khuấy từ trong thời gian từ 10 phút đến 15 phút. Các hạt có lượng tải testosterone theo lý thuyết bằng khoảng 7,5%.

Ví dụ 3 – các hạt được tải testosterone: bột chảy tự do, tải theo phương pháp hấp phụ dầu

Các hạt tải testosterone được tạo ra bằng cách áp dụng quy trình dưới đây.

0,2143g testosterone được bổ sung vào 1,5g dầu linalool và sau đó được trộn lẫn bằng cách sử dụng máy khuấy xoáy trong thời gian 10 phút. Sau đó, 0,5g hạt SYLOID® (cả loại 244FP và 72FP được sử dụng trong các thử nghiệm độc lập) được bổ sung vào 1,5g hỗn hợp testosterone đã hòa tan, sau đó hỗn hợp này được khuấy bằng máy khuấy từ với tốc độ 700 vòng/phút trong thời gian từ 10 phút đến 15 phút. Tiếp đó, hỗn hợp SYLOID®/testosterone được trộn bằng dao phết để đưa trở lại các phần hỗn hợp bám dính vào thành của đồ chứa khi

trộn, và sau đó được khuấy tiếp bằng máy khuấy từ trong thời gian từ 10 phút đến 15 phút. Các hạt có lượng tải testosterone theo lý thuyết bằng khoảng 9,4%.

Ví dụ 4 – các hạt tải progesteron: tải bằng cách sấy phun

Các hạt tải progesteron được sấy phun được tạo ra bằng cách áp dụng quy trình dưới đây.

60ml ethanol (tuyệt đối) được bổ sung vào 1,0g hạt SYLOID® 244FP có độ xốp trung bình, và hệ phân tán tạo thành được làm đồng nhất bằng máy khuấy từ vận hành ở tốc độ 500 vòng/phút. 40ml ethanol (tuyệt đối) được bổ sung riêng rẽ vào 0,666g progesteron, và progesteron được hòa tan trên máy lắc rung vận hành ở tốc độ 900 vòng/phút. Sau khi progesteron được hòa tan, dung dịch progesteron được bổ sung vào hệ phân tán hạt, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 giờ với tốc độ 500 vòng/phút.

Hỗn hợp được sấy phun bằng cách sử dụng thiết bị sấy phun Mini B-290 (Büchi) có vòi phun hai chất lỏng tiêu chuẩn với đường kính đầu vòi phun bằng 0,7mm, thiết bị này được vận hành ở chế độ vòng kín với nitơ làm khí phân tán (vòng tro B-295). Thiết bị được vận hành ở chế độ hút. Trong khi sấy phun, hệ phân tán được khuấy với tốc độ 500 vòng/phút. Các thông số sấy phun được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2: Các thông số sấy phun của thử nghiệm tải progesteron

Thông số	Thiết lập	Tốc độ dòng
Nhiệt độ đầu vào Tin (°C)	81	-
Tỷ lệ nạp (%)	10	~ 3,3 ml/phút
Dòng máy hút (%)	100	35 m ³ /giờ
Dòng khí phun (lưu tốc kế kiểu quay) (mm)	45	536 lít/giờ
Thiết bị làm sạch vòi phun	1	-

Các hạt đã sấy phun được thu gom trong xyclon có hiệu suất cao, và sau đó được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 40°C và 10 mba trong sáu ngày. Các hạt có lượng tải progesteron theo lý thuyết bằng khoảng 40%.

Ví dụ 5 – tải progesteron

Các hạt progesteron đã sấy phun được tạo ra bằng cách áp dụng quy trình đã nêu trong Ví dụ 4, nhưng với lượng thành phần được thay đổi để tạo ra các hạt có lượng tải progesteron theo lý thuyết bằng 30%, 40%, 50%, và 60%. Hiệu suất được xác định dựa trên khối lượng của dược phẩm sau khi sấy phun vào lọ nhỏ so với khối lượng kết hợp của progesteron và hạt SYLOID® trước khi sấy phun. Lượng ẩm còn dư được tính theo sự thay đổi khối lượng sau khi làm khô các hạt được sấy phun trong chân không.

Các dược phẩm progesteron được tạo ra với SYLOID® 72FP như được nêu trong

Bảng 3A.

Bảng 3A: Các dược phẩm được sấy phun chứa progesteron + SYLOID® 72FP

Mê	Lượng progesteron	Tỷ lệ nạp progesteron theo lý thuyết (%)	Hiệu suất (%)	Lượng ẩm còn lại (%)
MetP_111	0,428g	30	76,8	4,0
MetP_112	0,666g	40	73,6	3,1
MetP_113	1g	50	75,6	2,6
MetP_114	1,5g	60	74,4	1,8

Các ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của dược phẩm chứa progesteron + SYLOID® 72FP, được thể hiện trên Fig.1, thu được để đánh giá hình thái học và kích thước của hạt. Trong các hình vẽ nhỏ ở phía bên trái của Fig.1, vạch thể hiện khoảng cách 10µm, và trên các hình vẽ nhỏ ở phía bên phải của Fig.1, vạch thể hiện khoảng cách 1µm.

Các hạt đã sấy phun cũng được tạo ra bằng cách áp dụng quy trình tương tự, nhưng với SYLOID® 244FP thay cho SYLOID® 72FP. Các dược phẩm này được thể hiện trong Bảng 3B.

Bảng 3B: Các dược phẩm sấy phun chứa progesteron + SYLOID® 244FP.

Mê	Lượng progesteron	Tỷ lệ nạp progesteron theo lý thuyết (%)	Hiệu suất (%)	Lượng ẩm còn lại (%)
MetP_106	0,428g	30	58,5	3,1
MetP_107	0,666g	40	67,9	2,6
MetP_108	1 g	50	68,0	2,4
MetP_109	1,5g	60	72,1	1,8

Các ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của dược phẩm chứa progesteron + SYLOID® 244FP, được thể hiện trên Fig.2, thu được để đánh giá hình thái học và kích thước của hạt. Các ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét được chụp ở hai tiêu cự riêng biệt; trên các hình vẽ nhỏ ở phía bên trái của Fig.2, vạch thể hiện khoảng cách 10µm, và trên các hình vẽ nhỏ ở phía bên phải của Fig.2, vạch thể hiện khoảng cách 1µm.

Để so sánh, các dược phẩm chứa SYLOID® 72FP hoặc SYLOID® 244FP nhưng không chứa progesteron được điều chế bằng cách sấy phun. Các dược phẩm này được thể hiện trên Fig.3C.

Bảng 3C: Các dược phẩm so sánh được sấy phun chứa SYLOID® 72FP hoặc SYLOID® 244FP

Mẻ	Nguyên liệu	Lượng nguyên liệu	Thể tích	T _{in} (°C)	Hiệu suất (%)
MetP_46	SYLOID® 244FP	0,5g	50ml	110	60,1
MetP_110	SYLOID® 72FP	1g	100ml	81	91,2

Các ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của các dược phẩm so sánh, được thể hiện trên Fig.3, thu được để đánh giá hình thái học và kích thước của hạt. Các ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét được chụp ở hai tiêu cự riêng biệt; trên các hình vẽ nhỏ ở phía bên trái của Fig.3, vạch thể hiện khoảng cách 10µm, và trên các hình vẽ nhỏ ở phía bên phải của Fig.3, vạch thể hiện khoảng cách 1µm.

Để làm mẫu so sánh riêng biệt, progesteron được hòa tan trong etanol - nghĩa là không được tải lên hạt SYLOID® - được tạo ra bằng cách hòa tan 0,214g progesteron trong 50ml etanol. Dược phẩm tham chiếu chứa progesteron được sấy phun bằng thiết bị sấy phun Mini B-290 (Büchi) với vòi phun hai chất lỏng trong hệ vòng kín. Các thông số được thiết lập không đổi với tốc độ của máy hút ở mức 100%, dòng khí phun ở 45mm, tốc độ máy bơm ở mức 10%, thiết bị làm sạch vòi phun ở mức 1, và nhiệt độ T_{in} bằng 81°C. Hiệu suất được xác định bằng 17,3% bằng cách so sánh trọng lượng của lọ thủy tinh trống với lọ thủy tinh chứa các hạt sấy phun. Các ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét của dược phẩm tham chiếu chứa progesteron, được thể hiện trên Fig.4, thu được để đánh giá hình thái học và kích thước của hạt. Các ảnh chụp cấu trúc tế vi bằng kính hiển vi điện tử quét được chụp ở hai tiêu cự riêng biệt; trên hình vẽ nhỏ ở phía bên trái của Fig.4, vạch thể hiện khoảng cách 10µm, và trên hình vẽ nhỏ ở phía bên phải của Fig.4, vạch thể hiện khoảng cách 1µm.

Ví dụ 6 – xác định hàm lượng progesteron thực tế

Hàm lượng progesteron thực tế của hạt chứa progesteron + SYLOID® được sấy phun trong Ví dụ 5 ước xác định bằng cách theo dõi sự giải phóng progesteron trong khoảng 7 ngày (với giả thiết rằng 100% progesteron đã bao nang được giải phóng trong thời gian này). 3 x 10mg của mỗi mẻ hạt được tải progesteron được cân vào các lọ thủy tinh nhỏ, và 20ml nước etanol (45/55 (theo thể tích)) được bổ sung vào các lọ này. Các hệ phân tán được khuấy với tốc độ 400 vòng/phút và nhiệt độ trong phòng trong khoảng 7 ngày. Sau đó, các mẫu được ly tâm với tốc độ 15000 vòng/phút trong thời gian 10 phút và được pha loãng. Nồng độ khối lượng của các mẫu được xác định bằng cách sử dụng phương pháp quang phổ tử ngoại ở bước sóng 247nm. Hàm lượng progesteron thực tế và hiệu suất tải được tính toán và thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4: So sánh tải lượng lý thuyết và thực tế của progesteron ở hạt SYLOID®

Mê	SYLOID®	Tải lượng lý thuyết của progesteron (%)	Tải thực tế của progesteron (%)	Hiệu suất tải lượng (%)
MetP_106	244FP	30,0	24,8 ± 0,3	82,9
MetP_107	244FP	40,0	37,1 ± 0,5	92,8
MetP_108	244FP	50,0	47,4 ± 1,2	95,0
MetP_109	244FP	60,0	58,0 ± 0,6	96,7
MetP_111	72FP	30,0	21,4 ± 0,8	71,6
MetP_112	72FP	40,0	31,1 ± 0,4	77,8
MetP_113	72FP	50,0	42,1 ± 0,6	84,4
MetP_114	72FP	60,0	57,5 ± 1,0	95,8

Ví dụ 7 – Đặc tính nhiệt của progesteron được bao nang

Đặc tính nhiệt của hạt chứa progesteron + SYLOID® được sấy phun trong Ví dụ 5 được đánh giá theo phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân. Tất cả các mẫu được xác định hai lần ở nhiệt độ từ -50°C đến 180°C với tốc độ gia nhiệt và làm nguội là 10 K/phút, trên thiết bị DSC 200 F3 MAIA® (Netzch). Progesteron đã hòa tan trong etanol được sấy phun trong cùng điều kiện như các hạt progesteron + SYLOID®, và được sử dụng làm đối chứng. Cũng được sử dụng làm đối chứng là các hạt progesteron không được sấy phun, và hạt SYLOID® 72FP được sấy phun hoặc các SYLOID® 244FP không chứa progesteron.

Các đường cong DSC của các mẫu đối chứng được thể hiện trên Fig.5. Đối với các mẫu đối chứng chứa progesteron, điểm nóng chảy (nhiệt độ đỉnh), nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh (sự bắt đầu), và sự tái kết tinh (nhiệt độ đỉnh) của hai chu trình gia nhiệt được xác định và thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5: Đặc tính nhiệt của progesteron từ đường cong DSC thu được với các mẫu đối chứng

Progesteron	1. Gia nhiệt đến điểm nóng chảy (°C)	2. Gia nhiệt đến nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh (°C)	2. Gia nhiệt đến khi tái kết tinh (°C)	2. Gia nhiệt nóng chảy (°C)
không được sấy phun	133,1	7,7	59,2	126,3
được sấy phun	126	6,9	35,4	125,1

Đặc tính nhiệt của hạt progesteron + SYLOID® 244FP sấy phun được chứng minh bởi kết quả đo DSC được thể hiện trên Fig.6. Fig.6 cho thấy rằng trong các dược phẩm SYLOID® 244FP chứa tải lượng thực tế của progesteron bằng 37%, đỉnh nóng chảy bắt đầu xuất hiện ở ngay nhiệt độ dưới 100°C (MetP_107). Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết,

chắc chắn là đỉnh này thể hiện dạng vô định hình (ví dụ, dạng V) của progesteron. Fig.6 cũng cho thấy rằng khi tăng lượng progesteron, thì phát hiện được các đỉnh xuất hiện ở nhiệt độ 96,5°C (MetP_108) và 99,2°C (MetP_109).

Đặc tính nhiệt các hạt progesteron + SYLOID® 72FP sấy phun được chứng minh bởi kết quả đo DSC được thể hiện trên Fig.7. Fig.7 cho thấy rằng trong các dược phẩm chứa SYLOID® 72FP với tải lượng thực tế bằng 42% (MetP_113), xuất hiện mũi vai ở nhiệt độ thấp hơn 100°C. Fig.7 cũng thể hiện điểm nóng chảy bằng 125°C trong chu trình gia nhiệt thứ nhất và đỉnh ở nhiệt độ khoảng 100°C trong chu trình thứ hai với các dược phẩm có tải lượng progesteron thực tế bằng 57,5% (MetP_114). Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là hai điểm nóng chảy này là kết quả của các dạng tinh thể progesteron II và V.

Ví dụ 8 – silic oxit có độ xốp trung bình có cấu trúc trật tự được tải progesteron

Progesteron được tải lên bột silic oxit có độ xốp trung bình có cấu trúc trật tự (OMS-7) bằng cách sử dụng dung dịch progesteron 200 mg/ml trong metylen clorua hoặc dung dịch progesteron 100 mg/ml trong axeton để thu được tải lượng progesteron bằng 30%, 35%, và 40% (trọng lượng). Sau khi tải, bột silic oxit đã tải được làm khô trong chân không trong ít nhất 24 giờ ở nhiệt độ 40°C để loại bỏ dung môi dư. Hình thái học của các mẫu được đánh giá bằng cách sử dụng nhiệt độ đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân, được thể hiện trên Fig.8. Fig.8 cho thấy rằng các mẫu được điều chế với metylen clorua có dạng vô định hình, trong khi các mẫu được điều chế với axeton ở dạng tinh thể.

Trong thử nghiệm riêng biệt, progesteron được tải lên OMS-7 với nồng độ đích bằng 20% và 40% (trọng lượng) bằng cách sử dụng metylen clorua, và các mẫu được làm khô như mô tả trên đây. Hàm lượng progesteron thực tế được xác định tương ứng bằng $20,2 \pm 0,2\%$ (trọng lượng) ($n=3$) và $38,3 \pm 0,9\%$ (trọng lượng) ($n=3$). Nhiệt độ đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân cho thấy rằng progesteron trong tất cả các mẫu ở dạng vô định hình, như được thể hiện trên Fig.9.

Các thử nghiệm hấp phụ vật lý với nitơ đã khẳng định được rằng progesteron được hấp phụ vào các lỗ xốp của OMS-7. Cụ thể, các số liệu chứng minh sự giảm đều của thể tích lỗ xốp và diện tích bề mặt sau khi tải progesteron. Các kết quả này được tóm tắt trong Bảng 6, và được thể hiện trực quan trên Fig.10, trong đó “OMS-7 Lot 39” là OMS-7 không chứa progesteron, “Prog-OMS-7-20%” là OMS-7 chứa khoảng 20% progesteron, và “Prog-OMS-7-40%” là OMS-7 chứa khoảng 40% progesteron. Sự phân bố kích thước lỗ xốp được tính toán từ các nhánh giải hấp của đường đẳng nhiệt bằng cách sử dụng mô hình Barrett-Joyner-Halenda (BJH). Tổng diện tích bề mặt được tính toán theo mô hình Brunauer-Emmett-Teller (BET). Tổng thể tích lỗ xốp thu được trực tiếp từ đường đẳng nhiệt với tỷ lệ $p/p_0 = 0,95$. Các

số liệu cho thấy sự giảm dần về đường kính lỗ xốp khi tải, dấu hiệu của sự lắng phủ từng lớp progesteron lên bề mặt OMS-7. Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là progesteron tương tác với cả OMS-7 và cũng tương tác với các gốc progesteron khác, chẳng hạn bằng lực mao dẫn hoặc sự tương tác Van der Waals.

Bảng 6: Số liệu độ xốp thu được từ thử nghiệm hấp phụ vật lý khí nitơ

Mẫu	Tổng thể tích lỗ xốp (cm^3/g)	Tổng diện tích bề mặt (m^2/g)	Đường kính lỗ xốp trung bình (nm)
OMS-7 Lot 39	1,14	925	6,6
Prog-OMS-7-20%	0,80	509	6,2
Prog-OMS-7-40%	0,48	286	5,2

Ví dụ 9 – silic oxit có độ xốp trung bình có cấu trúc trật tự được tải testosterone

Testosterone được tẩm lên bột silic oxit có độ xốp trung bình có cấu trúc trật tự (OMS-7) bằng cách sử dụng dung dịch testosterone 200 mg/ml trong metylen clorua hoặc dung dịch testosterone 100 mg/ml trong etanol để thu được tải lượng testosterone bằng 30%, 35%, và 40% (trọng lượng). Sau khi tẩm, bột silic oxit đã tải được làm khô trong chân không trong ít nhất 24 giờ ở nhiệt độ 40°C để loại bỏ dung môi dư. Hình thái học của các mẫu được đánh giá bằng cách sử dụng các nhiệt độ đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân, được thể hiện trên Fig.11. Fig.11 cho thấy rằng các mẫu điều chế được với metylen clorua có dạng vô định hình, trong khi các mẫu điều chế được với etanol ở dạng tinh thể.

Trong thử nghiệm riêng biệt, testosterone được tải lên OMS-7 với nồng độ đích bằng 20% và 40% (trọng lượng) bằng cách sử dụng metylen clorua, và các mẫu được làm khô như mô tả trên đây. Hàm lượng testosterone thực tế được xác định tương ứng bằng $20,1 \pm 0,4\%$ (trọng lượng) ($n=3$) và $37,9 \pm 1,9\%$ (trọng lượng) ($n=3$). Nhiệt độ đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân cho thấy rằng testosterone trong tất cả các mẫu ở dạng vô định hình, như được thể hiện trên Fig.12.

Các thử nghiệm hấp phụ vật lý khí nitơ đã khẳng định được rằng testosterone được hấp phụ vào các lỗ xốp của OMS-7. Cụ thể, các số liệu chứng minh sự giảm đều của thể tích lỗ xốp và diện tích bề mặt sau khi tải progesteron. Các kết quả này được tóm tắt trong Bảng 7, và được thể hiện trực quan trên Fig.13, trong đó “OMS-7 Lot 39” là OMS-7 không chứa testosterone, “Test-OMS-7-20%” là OMS-7 chứa khoảng 20% testosterone, và “Test-OMS-7-40%” là OMS-7 chứa khoảng 40% testosterone. Sự phân bố kích thước lỗ xốp được tính toán từ các nhánh giải hấp của đường đẳng nhiệt bằng cách sử dụng mô hình Barrett-Joyner-Halenda (BJH). Tổng diện tích bề mặt được tính toán theo mô hình Brunauer-Emmett-Teller (BET). Tổng thể tích lỗ xốp thu được trực tiếp từ đường đẳng nhiệt với tỷ lệ $p/p_0 = 0,95$. Các

số liệu cho thấy sự giảm dần đường kính lỗ xốp trong khi tải, dấu hiệu của sự lắng phủ từng lớp testosterone lên bề mặt OMS-7.

Bảng 7: số liệu độ xốp thu được từ thử nghiệm hấp phụ vật lý khí nitơ

Mẫu	Tổng thể tích lỗ xốp (cm^3/g)	Tổng diện tích bề mặt (m^2/g)	Đường kính lỗ xốp trung bình (nm)
OMS-7 Lot 39	1,14	925	6,6
Test-OMS-7-20%	0,82	518	6,2
Test-OMS-7-40%	0,46	271	5,2

Ví dụ 10 – dược phẩm dạng gel chứa progesteron

Dược phẩm dạng gel chứa progesteron có progesteron đã bao nang được bào chế như được thể hiện trong Bảng 8. Trong dược phẩm 1, silic oxit khan dạng keo bổ sung được bổ sung vào để cải thiện độ nhớt, tạo ra dược phẩm có lượng thành phần lớn hơn 100% (tổng tỷ lệ % trọng lượng trong dược phẩm 1 bằng 102%).

Bảng 8: dược phẩm dạng gel chứa progesteron

	Dược phẩm 1	Dược phẩm 2	
Thành phần	Lượng thành phần (%)	Lượng thành phần (%)	Quy trình
Dầu thầu dầu	70,3	76,8	Trong khi sản xuất, tránh các bọt khí và làm ấm
Oleoyl Polyoxylglyxerit	4,0	4,0	Được bổ sung vào dầu thầu dầu và trộn lẫn trong 1 phút với tốc độ 13000 vòng/phút
Progesteron được micron hóa	6,4	4,6	Được bổ sung vào và trộn lẫn trong thời gian 2 phút với tốc độ 13000 vòng/phút
Progesteron-chất bị hấp phụ 40%	17,3	8,6	Được bổ sung vào và làm đồng nhất một chút bằng tay; trộn lẫn trong thời gian 2 phút với tốc độ 13000 vòng/phút
Silic oxit khan dạng keo	2,0	6,0	Được bổ sung vào và làm đồng nhất một chút bằng tay; trộn lẫn trong thời gian 10 phút với tốc độ 13000 vòng/phút

Ví dụ 11 – dược phẩm dạng gel chứa testosterone

Các dược phẩm dạng gel chứa testosterone có testosterone được bao nang được bào chế như được thể hiện trong Bảng 9.

Bảng 9: các dược phẩm dạng gel chứa testosterone

	Dược phẩm 1	Dược phẩm 2	
Thành phần	Lượng thành phần (%)	Lượng thành phần (%)	Quy trình
Dầu thầu dầu	76,08	83,56	Trong khi sản xuất, tránh các bọt khí và làm ấm
Chất bị hấp phụ testosterone 20%	15,92	-	Được bổ sung vào dầu thầu dầu và trộn lẫn trong thời gian 2 phút với tốc độ 13000 vòng/phút
Chất bị hấp phụ testosterone 40%	-	8,44	Được bổ sung vào dầu thầu dầu và trộn lẫn trong thời gian 2 phút với tốc độ 13000 vòng/phút
Oleoyl Polyoxylglyxerit	4,00	4,00	Được bổ sung vào và trộn lẫn trong thời gian 2 phút với tốc độ 13000 vòng/phút
Silic oxit khan dạng keo	4,00	4,00	Được bổ sung vào và làm đồng nhất một chút bằng tay; trộn lẫn trong thời gian 10 phút với tốc độ 13000 vòng/phút

Ví dụ 12 – sấy phun testosterone

Để thử nghiệm mức độ mà hoạt chất testosterone bị thay đổi do quá trình phun, chất này được sấy phun trong etanol tinh khiết. Tiếp đó, 0,214g testosterone được hòa tan trong 50ml etanol. Nồng độ này thể hiện cho việc sử dụng tải lượng testosterone bằng 30%. Các dung dịch được phun trong thiết bị sấy phun Mini bằng cách sử dụng hệ thống hút kín. Thiết lập công suất máy bơm bằng 10%, công suất máy hút bằng 100%, khí phân tán ở 45 mm và thiết bị làm sạch vòi phun được duy trì không đổi bằng 1. Các thông số thay đổi được thể hiện trong Bảng 10.

Bảng 10: Nhiệt độ đầu vào T_{in} của các thử nghiệm sấy phun với các mẻ testosterone tương ứng và hiệu suất của chúng

Testosterone	T_{in} (°C)	Hiệu suất (%)
cung cấp lần thứ nhất (MetP_99)	110	19,9
cung cấp lần thứ hai (MetP_103)	81	10,9

Hiệu suất của testosterone tinh khiết từ quá trình sấy phun là tương đối thấp, có thể là do lượng lớn testosterone được tìm thấy trong xyclon, nghĩa là không được lắng phủ vào bình thu gom sản phẩm. Các ảnh chụp bằng kính hiển vi điện tử quét (ảnh SEM) được thể hiện trên Fig.14, cho thấy rằng testosterone có mặt ở dạng hạt sau khi sấy phun. Trên hình vẽ này,

cụm từ “cung cấp lần 1” thể hiện mẻ testosterone thứ nhất, và “cung cấp lần 2” thể hiện mẻ testosterone thứ hai.

Ví dụ 13 – tải lượng testosterone trong chất nền polyme

Các dược phẩm được điều chế với testosterone được bao nang với sự có mặt của các polyme sau đây: polylactit, chitosan, hoặc gelatin.

Tải polylactit

Các polyme polylactit RESOMER® 202H và RESOMER® 202S (Evonik) được hòa tan trong diclometan, và testosterone được bổ sung vào với lượng 10% hoặc 30% trọng lượng so với tổng trọng lượng của testosterone + RESOMER®. Các dung dịch được phun trong thiết bị sấy phun Mini bằng cách sử dụng hai vòi phun chất lỏng trong hệ thống hút kín. Trong bước này, công suất của máy hút được duy trì không đổi ở mức 100%, khí phân tán ở 50mm và thiết bị làm sạch vòi phun ở mức 1. Nhiệt độ T_{in} theo nhiệt độ trong phòng hiện tại. Hiệu suất thu được với các thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 11.

Bảng 11: các thông số của thử nghiệm sấy phun với polylactit và hiệu suất thu được

Mẻ	Nguyên liệu	Lượng PLA (%) trong dung dịch diclometan	Tải lượng lý thuyết (testosterone) (%)	Tỷ lệ nạp (%)	T_{in} (°C)	Hiệu suất (%)
MetP_05	202H	1	-	14	50	4,8
MetP_02	202H	1	-	14	60	4,7
MetP_06	202S	1	-	14	50	3,6
MetP_07	202S	1	-	14	60	4,0
MetP_27	202H	5	-	14	50	10,2
MetP_28	202H	5	10	14	50	4,2
MetP_45	202H	10	-	14	50	25,3
MetP_60	202H	10	-	24	50	53,1
MetP_61	202H	10	-	14	25	63,8
MetP_74	202H	10	10	14	29	60,4
MetP_75	202H	10	30	14	28	52,2
MetP_85*	202H	10	30	14	38	44,1

*MetP_85 được điều chế theo cách tương tự với MetP_75, nhưng với kích thước mẻ gấp đôi.

Hiệu suất tăng từ 4,8% lên 25,3% bằng cách tăng lượng PLA được bổ sung vào, và từ 25,3% lên 63,8% bằng cách giảm thêm nhiệt độ đầu vào T_{in} . Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là mức độ lắng phủ các hạt trong xyclon tăng lên có thể xuất hiện do nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của polylactit thấp và nhiệt độ dư ban đầu. Mức giảm nhỏ hiệu suất

đến 52,2% là do việc cho thêm testosterone vào dung dịch polyme.

Hình thái học của hạt được thể hiện trên các ảnh SEM của các hình vẽ từ Fig.15A đến Fig.15C. Trong các thử nghiệm ban đầu, đã chứng minh được rằng có thể tạo ra các hạt đồng đều hơn, không bị kết tụ bằng cách sử dụng RESOMER® 202H (MetP_05/MetP_02) so với RESOMER® 202S (MetP_06/MetP_07), có thể là do nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh (T_g) khác nhau của hai polylactit dạng vô định hình. RESOMER® 202H, có nhiệt độ T_g cao hơn so với RESOMER® 202S, được sử dụng cho các thử nghiệm khác.

Việc tăng lượng PLA được bổ sung vào 5% (MetP_27) và 10% (MetP_45) làm tăng cỡ hạt và sự phân bố kích thước. Việc tăng tốc độ dung dịch phun được bơm (MetP_60) và giảm nhiệt độ đầu vào (MetP_61) làm ảnh hưởng không đáng kể đến hình thái học. Việc bổ sung testosterone (10%: MetP_74, 30%: MetP_75) vào cũng làm ảnh hưởng không đáng kể. Việc tăng gấp đôi lượng được phẩm được tạo ra (MetP_85) dường như làm tăng thêm cỡ hạt.

Tải lượng chitosan

Dung dịch chitosan được tạo ra bằng cách hòa tan 0,5g chitosan loại dùng trong ngành dược phẩm 95/200 (mức độ loại axetyl bằng 95%, độ nhớt trong axit axetic 1%: 151-350 mPa) trong 50ml axit axetic 2%. Đối với các thử nghiệm đối chứng, 50ml etanol được bổ sung vào dung dịch chitosan. Trong các được phẩm testosterone, 48ml etanol được bổ sung vào dung dịch chitosan; testosterone được hòa tan trong 2ml etanol, và sau đó được bổ sung vào dung dịch chitosan/etanol. Các dung dịch được sấy phun trong thiết bị sấy phun Mini bằng cách sử dụng vòi phun hai chất lỏng trong hệ thống hút kín và tốc độ khuấy bằng 200 vòng/phút. Thiết lập các thông số của thiết bị sấy là như sau: nhiệt độ đầu vào 140°C, công suất máy bơm 10%, công suất máy hút 100%, khí phân tán ở 50mm và thiết bị làm sạch vòi phun được duy trì không đổi bằng 1. Hiệu suất thu được với các thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 12.

Bảng 12: Các thông số của thử nghiệm sấy phun với chitosan và hiệu suất thu được của chúng

Mê	Tải lượng lý thuyết (testosterone)[%]	Hiệu suất [%]
MetP_40	-	72,4
MetP_41	10	60,0
MetP_42	30	68,6

Hiệu suất của hạt thu được nằm trong khoảng từ 60,0% đến 72,4%. Hình thái học của hạt được thể hiện trên các ảnh SEM của Fig.16, các ảnh này cho thấy các hạt có sự phân bố kích thước rộng hơn.

Trong các thử nghiệm riêng biệt, chitosan được tạo liên kết ngang tĩnh điện với tripolyphosphat (TPP) để làm tăng độ ổn định của nguyên liệu và nhờ đó tạo ra hiệu quả làm

chậm (nghĩa là hiệu quả giải phóng chậm). Nhằm mục đích này, dung dịch TPP 2% (axit axetic 2% và etanol với tỷ lệ 1:1, theo thể tích) được bổ sung vào dung dịch chitosan. Tuy nhiên, dung dịch chitosan bị kết tụ tức thì khi bổ sung TPP vào, không thể phun dung dịch này trong một pha bằng vòi phun hai chất lỏng.

Để khắc phục sự tạo liên kết ngang trước này, nỗ lực để tạo ra sự liên kết ngang tại chỗ, nghĩa là tạo liên kết ngang trong quá trình phun được tiến hành trong bước tiếp theo. Nhằm mục đích này, vòi phun ba chất lỏng được sử dụng để sấy phun để phun đồng thời chitosan và dung dịch TPP trong một vòi phun. Các thông số phun khác nhau được thay đổi nhằm mục đích này, nhưng không thể thiết lập được chúng trong khi nghiên cứu tính khả thi theo cách sao cho sự tạo liên kết ngang có thể được tiến hành bằng vòi phun ba chất lỏng.

Bao vi nang gelatin

Ba gelatin khác nhau thu được từ cá có chỉ số Bloom khác nhau, được sử dụng để bao nang testosterone: F15 (chỉ số Bloom: 150), F20 (chỉ số Bloom: 200), và F25 (chỉ số Bloom: 300).

Để tạo ra hạt gelatin không được tải, gelatin được hòa tan trong nước và được phun dưới dạng (i) một pha hoặc (ii) nhũ tương của nước và diclometan. Đối với các mẻ từ MetP_08 đến MetP_10 trong Bảng 13A, mỗi 0,5g gelatin được hòa tan trong 50ml nước; đối với các mẻ từ MetP_11 đến MetP_13 trong Bảng 13A, mỗi 0,5g gelatin được hòa tan trong 47,5ml nước. Các hỗn hợp này được khuấy trong máy ủ lắc ở nhiệt độ 37°C để đạt được sự hòa tan hoàn toàn và sau đó được cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng. Đối với các mẻ từ MetP_11 đến MetP_13, 0,175g TWEEN® 20 và 2,5ml diclometan cũng được bổ sung vào. Sau đó, các hỗn hợp được làm đồng nhất bằng rôto/stato vận hành trong thời gian 10 phút với tốc độ 30000 vòng/phút trong khi làm nguội hỗn hợp bằng nước đá.

Sau đó, các dung dịch gelatin và nhũ tương được phun trong thiết bị sấy phun Mini bằng cách sử dụng vòi phun hai chất lỏng trong hệ thống hút kín. Các thông số thiết lập được duy trì không đổi với công suất máy hút 100%, khí phân tán ở mức 45mm, thiết bị làm sạch vòi phun ở mức 1, công suất máy bơm ở mức 10%, và nhiệt độ đầu vào T_{in} bằng 135°C. Các thông số thay đổi được thể hiện trong Bảng 13A.

Bảng 13A: Tổng quan về hạt gelatin được sấy phun trong hệ thống một pha so với khi được sấy phun trong nhũ tương

Mê	Gelatin	Thử nghiệm	Hiệu suất [%]
MetP_08	F15	Một pha	73,2
MetP_09	F20	Một pha	71,5
MetP_10	F25	Một pha	79,1
MetP_11	F15	Nhũ tương	3,0
MetP_12	F20	Nhũ tương	4,3
MetP_13	F25	Nhũ tương	12,8

Các hiệu suất phụ thuộc vào loại hệ thống cần được phun; do đó, hiệu suất của hạt gelatin được phun trong nhũ tương là thấp hơn so với hạt gelatin được phun dưới dạng một pha. Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là sự giảm hàm lượng chất nhũ tương có thể dẫn đến làm tăng hiệu suất.

Hình thái học của hạt được thể hiện trên các ảnh SEM của Fig.17A và Fig.17B. Các hạt được phun dưới dạng một pha (dung dịch gelatin tinh khiết/nước) và các hạt được phun dưới dạng nhũ tương có hình thái học khác nhau. Cụ thể, sự tạo ra khối kết tụ từ các hạt sơ cấp nhỏ hơn dưới dạng nhũ tương trong quá trình sấy phun, trong khi các hạt riêng biệt có sự phân bố cỡ hạt tương đối rộng được tạo ra bằng cách phun một pha.

Các chất nhũ tương LUTROL® F68 và natri oleat được thử nghiệm làm chất thay thế cho TWEEN® 20 trong các được phẩm thu được với gelatin F25. Casein cũng được thử nghiệm làm chất nhũ tương, nhưng nó không tan trong nước cũng như diclometan. Các thông số của thiết bị sấy phun Mini được duy trì không thay đổi so với các thử nghiệm trước đó và các thông số thay đổi được thể hiện trong Bảng 13B.

Bảng 13B: các thông số của thử nghiệm sấy phun trong nhũ tương với chất nhũ tương thay đổi và lượng chất nhũ tương thay đổi và hiệu suất thu được

Mê	Gelatin	Chất nhũ hóa	Chất nhũ hóa (g)	Hiệu suất (%)
MetP_14	F15	TWEEN® 20	0,08	3,4
MetP_15	F15	TWEEN® 20	0,04	4,2
MetP_16	F20	TWEEN® 20	0,08	3,8
MetP_17	F20	TWEEN® 20	0,04	3,7
MetP_18	F25	TWEEN® 20	0,08	2,8
MetP_19	F25	TWEEN® 20	0,04	14,0
MetP_23	F25	Natri oleat	0,04	46,9
MetP_24	F25	LUTROL® F68	0,04	3,2

Trong khi hiệu suất thu được với natri oleat làm chất nhũ tương là tương đối cao, chất nhũ tương này được gel hóa chậm sau khi nhũ hóa. Sau khi phun, cũng có phần cặn được gel hóa trong bình thu gom. Đối với hầu hết các trường hợp, sự giảm lượng chất nhũ tương hoặc sự thay đổi chất nhũ tương được sử dụng làm thay đổi không đáng kể đến hiệu suất. Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là các hiệu suất trong Bảng 13 được tăng lên bằng cách sấy phun các dược phẩm trong một pha.

Việc làm giảm lượng TWEEN® 20 cũng không làm ảnh hưởng đến hình thái học của hạt. Hình thái học của hạt chứa natri oleat và LUTROL® được thể hiện trên các ảnh SEM của Fig.18.

Sấy phun một pha đối với dược phẩm testosterone

Để xác định hỗn hợp nước/etanol tối ưu cho việc phun một pha của cả testosterone và gelatin, hai chất có đặc tính độ tan khác nhau, các dược phẩm được phun trong các hỗn hợp etanol/nước khác nhau. Các dung dịch gelatin được phun trong hỗn hợp etanol/nước với tỷ lệ 40/60 (theo thể tích), 45/55 (theo thể tích), và 50/50 (theo thể tích). Tất cả các mẻ gelatin đều ổn định trong các hỗn hợp có tỷ lệ 40/60 và 45/55. Gelatin F15 cũng ổn định với tỷ lệ 50/50 (theo thể tích), nhưng gelatin F20 và F25 - được hòa tan trong nước từ trước - kết tủa ra khỏi dung dịch với tỷ lệ 50/50 (theo thể tích).

Mỗi thử nghiệm được tóm tắt trong Bảng 14 sử dụng 0,5g gelatin. Lượng nước khác nhau được bổ sung vào gelatin đối với các tỷ lệ trộn các nhau (20ml đối với tỷ lệ 40/60, 22,5ml đối với tỷ lệ 45/55, và 25ml đối với tỷ lệ 50/50). Sự hòa tan gelatin diễn ra ở nhiệt độ 37°C trong máy ủ lắc với tốc độ 200 vòng/phút trong khoảng thời gian ít nhất một giờ. Sau đó, dung dịch được cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng bằng cách khuấy trong máy khuấy từ với tốc độ 500 vòng/phút, và mỗi lượng etanol cần thiết để thiết lập tỷ lệ trộn đúng được bổ sung vào. Để tải testosterone, một lượng nhỏ etanol được bổ sung vào dung dịch gelatin và sau đó testosterone đã hòa tan được bổ sung vào để thu được tỷ lệ trộn đúng.

Sau đó, các dung dịch được phun trong thiết bị sấy phun Mini bằng cách sử dụng vòi phun hai chất lỏng trong hệ thống hút kín. Các thông số thiết lập được duy trì không đổi với công suất máy hút 100%, khí phân tán ở mức 45 mm, thiết bị làm sạch vòi phun ở mức 1, công suất máy bơm ở mức 10%, và nhiệt độ đầu vào T_{in} bằng 135°C. Các thông số thay đổi được thể hiện trong Bảng 14.

Bảng 14: các thông số của thử nghiệm sấy phun với gelatin trong hỗn hợp etanol-nước khác nhau

Mê	Gelatin	EtOH/H ₂ O [theo thể tích]	Tải lượng lý thuyết (testosteron) [%]	Hiệu suất [%]
MetP_29	F15	40/60	-	34,1
MetP_30	F20	40/60	-	59,1
MetP_31	F25	40/60	-	62,5
MetP_32*	F15	40/60	10	28,1
MetP_33	F20	40/60	10	32,8
MetP_26	F25	40/60	10	46,6
MetP_53	F15	45/55	-	55,5
MetP_54	F20	45/55	-	51,6
MetP_55	F25	45/55	-	55,4
MetP_56	F15	45/55	20	29,1
MetP_43	F20	45/55	20	23,0
MetP_44	F25	45/55	20	31,3
MetP_34	F15	50/50	-	61,2
MetP_37	F15	50/50	30	5,4

*Ghi chú: thiết bị sấy phun bị hỏng, vì thế quá trình phun bị ngừng lại trước khi kết thúc.

Hiệu suất được tăng lên đáng kể so với khi phun ở dạng nhũ tương. Hiệu suất thu được từ các hạt gelatin không được tải là cao hơn so với hiệu suất thu được từ các hạt gelatin được tải testosterone.

Có thể do hàm lượng etanol trong dược phẩm có tỷ lệ etanol/nước bằng 45/55 (theo thể tích) cao hơn, cũng có thể đạt được tải lượng testosterone theo lý thuyết cao hơn 20%. Tải lượng testosterone có thể chỉ bằng 10% trong hỗn hợp etanol/nước với tỷ lệ 40/60 (theo thể tích), có thể là do độ tan kém của nó. Trong trường hợp gelatin F15 (MetP_34 và MetP_37), hỗn hợp etanol/nước với tỷ lệ 50/50 (theo thể tích) có thể được sử dụng và do đó đạt được tải lượng lý thuyết bằng 30% (MetP_37).

Các hình vẽ từ Fig.19A đến Fig.19E thể hiện ảnh SEM của hạt gelatin được phun trong etanol/nước. Đối với hạt được tạo ra trong hỗn hợp etanol/nước 40/60 (theo thể tích), không quan sát thấy sự khác biệt rõ ràng về sự phân bố cỡ hạt giữa các phương pháp thử nghiệm khác nhau. Chỉ các hạt từ phương pháp không được tải bằng cách sử dụng gelatin F15 (MetP_29) dường như có kích thước nhỏ hơn một chút. Phát hiện được các vi khuẩn trong ảnh SEM của hạt được tải testosterone được tạo ra với hỗn hợp etanol/nước theo tỷ lệ

45/55 (theo thể tích) (MetP_56, MetP_43 và MetP_44), điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sử dụng gelatin vô khuẩn trong điều kiện vô khuẩn. Các dược phẩm được tạo ra trong hỗn hợp etanol/nước với tỷ lệ 50/50 (theo thể tích) không có sự khác biệt đáng kể so với hạt được tạo ra bằng cách sử dụng các tỷ lệ trộn khác.

Với tất cả các tỷ lệ của nước/etanol, quan sát được sự phân bố cỡ hạt rộng. Sự khác biệt về hình thái học bề mặt giữa các hạt gelatin không được tải và được tải testosterone được quan sát với tất cả các tỷ lệ trộn etanol/nước. Cụ thể, các hạt nhỏ hơn của các mẻ không được tải riêng biệt có sự lõm, trong khi không có hiện tượng này với hạt nhỏ hơn của các mẻ được tải testosterone.

Ví dụ 14 – tải testosterone trong các vi hạt silic oxit xốp

Các hạt silic oxit có độ xốp trung bình khác nhau (SYLOID®, từ công ty Grace) được sử dụng để bao nang testosterone. Các đặc tính của hạt silic oxit có độ xốp trung bình được thể hiện trong Bảng 15. Hình thái học của hạt được thể hiện trên ảnh SEM của Fig.20A và Fig.20B.

Bảng 15: hạt SYLOID®, cỡ hạt, thể tích lỗ xốp và diện tích bề mặt riêng

Hạt	Cỡ hạt trung bình (μm)	Thể tích lỗ xốp trung bình (ml/g)	Diện tích bề mặt riêng (m^2/g)
SYLOID® XDP6035	35,1	0,98	k.A.
SYLOID® XDP3050	48-66	>1,70 ml/g	320
SYLOID® XDP3150	120-170	>1,70 ml/g	320
SYLOID® 244FP	3,4	1,6	300
AL-1FP/63 FP	7,5	0,4	700 m^2/g

Hoạt chất testosterone có nguồn gốc từ hai mẻ riêng biệt (được gọi là “cung cấp lần thứ nhất” và “cung cấp lần thứ hai”). Các thử nghiệm tải được tiến hành với cả hai lần cung cấp này. Hạt SYLOID® được phân tán trong etanol với nồng độ 1% (nghĩa là 1g trong 100ml). Trong các dược phẩm chứa testosterone, testosterone (hoặc 10% hoặc 30% so với tổng khối lượng, nghĩa là testosterone + SYLOID®) được hòa tan trong một phần etanol, và sau đó được bổ sung vào hệ phân tán hạt. Các hỗn hợp hạt được khuấy bằng máy khuấy từ với tốc độ 500 vòng/phút, và sau đó được phun bằng vòi phun hai chất lỏng trong hệ thống hút kín bằng cách sử dụng thiết bị sấy phun Mini B-290 (Büchi).

Các thông số của thiết bị sấy phun Mini được duy trì không đổi với nhiệt độ đầu vào bằng 110°C, công suất máy bơm 10%, công suất máy hút 100%, khí phân tán ở mức 45mm và thiết bị làm sạch vòi phun ở mức 1. Dung dịch được khuấy với tốc độ 200 vòng/phút trong

quá trình phun. Các thông số thay đổi được thể hiện trong Bảng 16.

Bảng 16: Các thông số của thử nghiệm sấy phun với hạt SYLOID® và hiệu suất của chúng

Mẻ	SYLOID®	Thể tích mẻ (ml)	Thời gian ủ (giờ)	Tải lượng lý thuyết của testosterone (%)	Hiệu suất (%)
MetP_46	244FP	50	1	-	60,1
MetP_47	244FP	50	1	10	62,8
MetP_48	244FP	50	1	30	62,0
MetP_49	XDP6035	50	1	-	54,8
MetP_50	XDP6035	50	1	10	94,7
MetP_51	XDP6035	50	1	30	63,0
MetP_57	244FP	100	1	30	56,1
MetP_62	XDP6035	100	1	30	66,0
MetP_62A	XDP6035	100	1	30	66,2
MetP_79A*	244FP	50	1:45	10	41,4
MetP_79B	244FP	50	3:35	10	51,7
MetP_79C	244FP	50	24:20	10	59,5
MetP_86	244FP	100	~24	30	63,2

* Không thể được sấy phun hoàn toàn, do ống thử nghiệm trong thiết bị sấy phun bị hở.

Với SYLOID® 244FP (các mẻ từ MetP_46 đến MetP_48), sự có mặt của testosterone ảnh hưởng không đáng kể đến hiệu suất. Với hạt SYLOID® XDP6035 lớn hơn (các mẻ từ MetP_49 đến MetP_51), hiệu suất thay đổi nhưng vẫn ở mức thỏa đáng.

Với các mẻ từ MetP_79A đến MetP_79C, thời gian ủ hạt SYLOID® với testosterone được thay đổi trước khi sấy phun để cho phép có thêm thời gian để hấp phụ testosterone, nếu cần. Các mẻ MetP_62 và MetP_62A được sấy phun trong điều kiện tương tự, và chúng cho thấy khả năng lặp lại ở mức cao của quy trình sấy phun. Các hiệu suất tương ứng bằng 66,0% và 66,2%.

Hình thái học của hạt được thể hiện trên các ảnh SEM của các hình vẽ từ Fig. Fig.21A đến Fig.21E. Trên các ảnh SEM của hạt SYLOID® XDP6035 được phun với sự có mặt của testosterone, quan sát được cả hạt lớn (các mẻ MetP_50 và MetP_51) (đặc tính của mẻ hạt) và hạt nhỏ hơn. Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là các hạt nhỏ hơn có thể là do các mảnh hạt SYLOID® được tạo ra bằng quy trình phun hoặc hạt testosterone. Do kích thước của hạt SYLOID® 244FP nhỏ (các mẻ từ MetP_46 đến MetP_48), không thể xác định được từ các ảnh SEM việc testosterone có mặt riêng rẽ hay không. Tuy nhiên, trong các thử nghiệm

đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân, mà MetP_51 được chứng minh là chứa testosterone tinh thể.

Tải testosterone – cung cấp lần thứ hai (nghĩa là mẻ thứ hai)

Hạt SYLOID® 244FP và hạt AEROSIL® 200 được sử dụng để bao nang testosterone. Hạt SYLOID® hoặc hạt AEROSIL® được phân tán trong etanol ở nồng độ 1% (nghĩa là 1g vào 100ml). Trong các được phẩm với testosterone, testosterone (hoặc 30% hoặc 40% so với tổng khối lượng, ví dụ, testosterone + SYLOID®) được hòa tan trong một phần etanol, và sau đó được bổ sung vào hệ phân tán hạt. Các hỗn hợp hạt được khuấy bằng máy khuấy từ với tốc độ 500 vòng/phút, và sau đó được phun bằng vòi phun hai chất lỏng trong hệ thống hút kín bằng cách sử dụng thiết bị sấy phun Mini B-290 (Büchi). Nhiệt độ đầu vào được thay đổi và giảm đến 81°C. Trong một thử nghiệm, hỗn hợp etanol/nước với tỷ lệ 50/50 (theo thể tích) được dùng làm pha liên tục thay cho etanol để làm tăng mức độ hấp phụ của testosterone, nếu cần. Các thông số của thiết bị sấy phun Mini được duy trì không đổi với công suất máy bơm 10%, công suất máy hút 100%, khí phân tán ở mức 45 mm và thiết bị làm sạch vòi phun ở mức 1. Dung dịch được khuấy với tốc độ 200 vòng/phút trong quá trình phun. Các thông số thay đổi được thể hiện trong Bảng 17.

Bảng 17: Các thông số của thử nghiệm sấy phun với testosterone (cung cấp lần thứ hai) và hiệu suất của chúng

Mẻ	Hạt	Dung môi	Tải lượng testosterone theo lý thuyết (%)	T _{in} (°C)	Hiệu suất (%)
MetP_92	244FP	Etanol	30	110	58,9
MetP_93	244FP	Etanol	30	81	67,4
MetP_94	244FP	Etanol	40	81	67,3
MetP_95	244FP	Etanol/H ₂ O 50/50 (theo thể tích)	30	110	71,8
MetP_102	AEROSIL® 200	Etanol	30	81	45,2

Hiệu suất thu được với hạt SYLOID® nằm trong khoảng từ 58,9% đến 71,8%, và hiệu suất thu được với AEROSIL® 200 bằng 45,2%. Hình thái học của hạt SYLOID® đã tải được thể hiện trên các ảnh chụp bằng kính hiển vi điện tử quét của Fig.22. Hình thái học của hạt và sự phân bố cỡ hạt của hai mẻ hạt khác nhau không có sự khác biệt đáng kể. Fig.23 thể hiện các ảnh chụp bằng SEM của testosterone trong hạt AEROSIL® 200 được sấy phun. Hạt AEROSIL® thứ cấp nhỏ tạo thành khối kết tụ hình cầu khi sấy phun.

Tải hạt SYLOID® bằng dầu

Hạt silic oxit có độ xốp trung bình 244FP, XDP6035, và XDP3050 (Syloid®, từ công ty Grace) được sử dụng để bao nang testosterone. Các dầu khác nhau, trong đó testosterone có độ tan thay đổi, được dùng để tải các hạt. Độ tan của testosterone trong dầu thầu dầu, linalool, Transcutol® HP, và Capryol™ PGMC được thể hiện trong Bảng 18.

Bảng 18: Độ tan của testosterone trong các dầu khác nhau

Dầu	Độ tan từ dầu (%)
Dầu thầu dầu	4,0
Linalool	12,5
TRANSCUTOL® HP	6,5
CAPRYOL™ PGMC	6,0

Tính dễ trộn lẫn của dầu thầu dầu với mỗi dầu trong số các dầu còn lại được thử nghiệm. Các hỗn hợp với tỷ lệ 50/50 được tạo ra trong các thử nghiệm ban đầu; điều này có nghĩa là 1g dầu thầu dầu được trộn với mỗi 1g dầu (linalool, CAPRYOL™, TRANSCUTOL®). Đã xác định được rằng cả ba dầu đều trộn lẫn được với dầu thầu dầu. Sự tạo vết sọc tự phát xuất hiện với cả ba mẫu, với chỉ một pha có thể nhìn thấy sau khoảng năm phút. Do đó, các dầu cũng có thể được sử dụng dưới dạng hỗn hợp.

Khả năng hấp phụ của hạt SYLOID® được đánh giá bằng cách trộn lẫn SYLOID® 244FP, XDP3050, và XDP6035 với dầu thầu dầu, linalool, TRANSCUTOL®, và CAPRYOL™. Lượng hòa tan lớn nhất của testosterone (trong các điều kiện được thử nghiệm) được hòa tan trong 2,5g mỗi dầu bằng cách sử dụng máy khuấy xoáy và máy rung với tốc độ 1000 vòng/phút. Các khoảng thời gian để hòa tan hoàn toàn testosterone được thể hiện trong Bảng 19.

Bảng 19: Thời gian để hòa tan testosterone trong các dầu khác nhau

Dầu	Testosterone (g)	Thời gian (phút)
Dầu thầu dầu	0,10	>300
Linalool	0,31	15-20
TRANSCUTOL®	0,16	~5
CAPRYOL™	0,15	~60

Tỷ lệ của hạt/dầu bằng 1:1,5 được sử dụng để tải testosterone lên hạt SYLOID® bằng dầu. 0,75g mỗi dầu được tải testosterone và 0,5g mỗi hạt SYLOID® được trộn và khuấy bằng máy khuấy từ với tốc độ 700 vòng/phút trong mười phút. Hỗn hợp này cũng được trộn bằng tay với dao phết, và sau đó được khuấy tiếp trong thời gian 10 phút với tốc độ 700 vòng/phút.

Đặc tính của các dược phẩm khác nhau được thể hiện trong Bảng 20.

Bảng 20: Các mẻ thử nghiệm của các hỗn hợp hạt/dầu khác nhau theo tỷ lệ 1: 1,5.

Mẻ	Dầu	SYLOID®	Cấu trúc sau khi tải
MetP_80_R	Dầu thầu dầu	244FP	bột
MetP_80_L	Linalool	244FP	bột
MetP_80_T	TRANSCUTOL®	244FP	bột
MetP_80_C	CAPRYOL™	244FP	bột
MetP_81_R	Dầu thầu dầu	XDP6035	dính
MetP_81_L	Linalool	XDP6035	dính
MetP_81_T	TRANSCUTOL®	XDP6035	dính
MetP_81_C	CAPRYOL™	XDP6035	dính
MetP_82_R	Dầu thầu dầu	XDP3050	bột
MetP_82_L	Linalool	XDP3050	bột
MetP_82_T	TRANSCUTOL®	XDP3050	bột
MetP_82_C	CAPRYOL™	XDP3050	bột

Hạt SYLOID® XDP6035 không hấp phụ dầu hoàn toàn và tạo ra chất dính, có thể là do thể tích lỗ xốp của chúng nhỏ. Hạt SYLOID® 244FP và XDP3050 có dạng giống như bột sau khi tải testosterone. Fig.24 thể hiện cấu trúc của các dược phẩm trong Bảng 20.

Để đánh giá sự ảnh hưởng của tỷ lệ hạt/dầu đối với tải lượng, 1,5g mỗi dầu được trộn với hạt SYLOID® có tỷ lệ hạt:dầu bằng 1:3 và được khuấy trong máy khuấy từ với tốc độ 700 vòng/phút trong mười phút. Hỗn hợp được trộn bằng tay với dao phết, và sau đó được khuấy trong mười phút nữa với tốc độ 700 vòng/phút. Đặc tính của các dược phẩm khác nhau được thể hiện trong Bảng 21.

Bảng 21: các mẻ thử nghiệm của các hỗn hợp hạt/dầu khác nhau với tỷ lệ 1: 3

Mẻ	Dầu	SYLOID®	Cấu trúc sau khi tải
MetP_83_R	Dầu thầu dầu	244FP	dính, dạng thủy tinh
MetP_83_L	Linalool	244FP	dính, trong suốt
MetP_83_T	TRANSCUTOL®	244FP	dính, dạng thủy tinh
MetP_83_C	CAPRYOL™	244FP	dính, dạng thủy tinh
MetP_84_R	Dầu thầu dầu	XDP3050	gel cứng
MetP_84_L	Linalool	XDP3050	gel trong suốt
MetP_84_T	TRANSCUTOL®	XDP3050	gel cứng, trong suốt
MetP_84_C	CAPRYOL™	XDP3050	gel cứng, trong suốt

Với tỷ lệ hạt/dầu bằng 1:3, hạt đã tải không còn giống như bột nữa, như được thể hiện trong Bảng 21 và trên Fig.25, và chắc chắn là dầu không nằm trong các lỗ xốp của hạt. Ngoài ra, đạt được mức tải lượng tối đa chỉ 9,4% testosterone với tỷ lệ hạt:dầu này do độ tan tối đa của testosterone trong linalool.

Ví dụ 15 – Tổng hợp hạt dạng vỏ/nhân được tải testosterone

Hạt dạng vỏ/nhân của hạt silic oxit có độ xốp trung bình và gelatin được tổng hợp để đánh giá khả năng tạo ra các hạt có hiệu quả làm chậm được tăng lên (nghĩa là sự giải phóng chậm testosterone). Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là gelatin không được tải có thể có chức năng làm lớp ngăn cách để làm chậm sự giải phóng testosterone, trong khi với gelatin được tải testosterone, gelatin có thể có tác dụng làm chất nền cho testosterone.

Trong trường hợp lớp bao của chất nền gelatin không được tải, 0,5g gelatin F15 được trộn với 27,5ml nước và được khuấy ở tốc độ 200 vòng/phút trong máy ủ lắc ở nhiệt độ 37°C cho đến khi được hòa tan hoàn toàn. 22,5ml etanol được bổ sung vào để tạo ra tỷ lệ của etanol/nước bằng 45/55 (theo thể tích), hỗn hợp này được lắc trong khoảng một giờ trong máy ủ lắc, được khuấy trên máy khuấy từ với tốc độ 500 vòng/phút, và sau đó được cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng. Đối với chất nền gelatin được tải testosterone, gelatin được hòa tan trong nước theo cách tương tự thành gelatin không được tải. 0,125g testosterone được hòa tan trong 2ml etanol và được bổ sung vào hỗn hợp gelatin. Sau đó, 20,5ml etanol được bổ sung vào hỗn hợp gelatin.

Tiếp đó, hạt SYLOID® đã tải testosterone được phun từ trước (0,25g testosterone, từ Ví dụ 1) với mức tải lượng testosterone lý thuyết bằng 30% được bổ sung vào từng dung dịch gelatin và được khuấy thành chất nền gelatin. Hỗn dịch được khuấy với tốc độ 500 vòng/phút cho đến khi sấy phun.

Hạt được sấy phun bằng cách sử dụng thiết bị sấy phun Mini trong hệ thống hút kín trong khi tiếp tục khuấy với tốc độ 500 vòng/phút trên máy khuấy từ. Nhiệt độ đầu vào T_{in} bằng 135°C, khí phân tán ở mức 45mm, mức công suất của máy hút 100%, mức công suất máy bơm 10% và thiết bị làm sạch vòi phun không đổi ở mức 1. Các thông số thay đổi được thể hiện trong Bảng 22.

Bảng 22: các thông số và kết quả của thử nghiệm sấy phun bằng cách sử dụng vòi phun hai chất lỏng

Mẻ nhân/vỏ	HẠT SYLOID®	Mẻ SYLOID®	Tải lượng lý thuyết testosterone/gelatin (%)	Hiệu suất (%)
MetP_58	244FP	MetP_57	-	70,9
MetP_59	244FP	MetP_57	20	93,6
MetP_63	XDP6035	MetP_62	-	68,7
MetP_63A	XDP6035	MetP_62	-	71,3
MetP_64	XDP6035	MetP_62	20	69,1
MetP_64A	XDP6035	MetP_62	20	24,8
MetP_88	244FP	MetP_57	20	41,3

Đối với mẻ MetP_64A và MetP_88, lượng hạt tương đối lớn được hấp phụ bằng xyclon trong khi phun, điều này có thể giải thích hiệu suất của các được phẩm này là thấp hơn (tương ứng bằng 24,8% và 41,3%). Hạt được thể hiện trong các ảnh chụp bằng SEM của Fig.26A và Fig.26B. Các khác biệt so với hạt SYLOID® được tải testosterone tinh khiết (xem Ví dụ 12; Fig.14) là rõ ràng.

Đối với hạt SYLOID® 244FP được sấy phun, các hạt hình cầu chủ yếu được tạo ra bằng cách sấy phun với sự có mặt của gelatin. Chỉ rất ít hạt vẫn có các lỗ xốp hờ, và hạt SYLOID® có hình dạng không đều rõ ràng là ở mức nhỏ. Chắc chắn là lớp bao được tạo ra thành công bằng cách sử dụng gelatin.

Đối với hạt SYLOID® XDP6035 được sấy phun (MetP_63, 63A, 64, và 64A), hạt SYLOID® lớn xuất hiện riêng biệt với hạt gelatin. Do đó, kích thước của hạt SYLOID® bằng 35,1µm dường như không thích hợp để sấy phun hoặc bao được phẩm testosterone trong các điều kiện được thử nghiệm.

Cấu trúc dạng que cũng xuất hiện trên các ảnh chụp bằng SEM của một số được phẩm (MetP_59, MetP_64A, và MetP_88), điều này gợi ý sự có mặt của vi khuẩn, do đó nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sử dụng các nguyên liệu vô khuẩn và điều kiện sản xuất vô khuẩn.

Tổng hợp hạt dạng nhân/vỏ bằng vòi phun ba chất lỏng

Các thử nghiệm để tải hạt SYLOID® bằng testosterone và đồng thời bao chúng bằng gelatin được tiến hành theo quy trình một bước bằng vòi phun ba chất lỏng.

Để sản xuất hạt có nhân, 0,5g hạt SYLOID® trong 50ml etanol được khuấy với tốc độ 500 vòng/phút trong ít nhất một giờ. Đối với hạt được tải testosterone, 0,214g testosterone được hòa tan trong etanol.

Để sản xuất lớp vỏ, gelatin F15 được hòa tan trong dung dịch chứa etanol và nước với tỷ lệ 45/55 (theo thể tích). Trước tiên, 82,5ml nước được cho vào và dung dịch gelatin được lắc trong máy ủ lắc ở nhiệt độ 37°C cho đến khi được hòa tan hoàn toàn. Sau đó, 67,5ml etanol chứa 0,375g testosterone được thêm vào và khuấy.

Hỗn dịch hạt SYLOID® (lớp nhân) được vận chuyển bằng máy bơm bên ngoài trong khi dung dịch gelatin (lớp vỏ) được vận chuyển bằng bơm bên trong đến vòi phun ba chất lỏng. 50ml dung dịch “lớp nhân” được sử dụng cho mỗi 150ml dung dịch “lớp vỏ”; dung dịch lớp vỏ dư được tổng hợp sao cho khoảng 45ml vẫn còn lại sau khi phun. Đối với mẻ MetP_72, các dung dịch được phun bằng máy bơm khác tương ứng.

Các thông số của thiết bị sấy phun Mini trong các thử nghiệm với vòi phun ba chất lỏng được duy trì không đổi với nhiệt độ 135°C, công suất máy hút 100%, khí phân tán ở mức 45 mm, và thiết bị làm sạch vòi phun ở mức 0 (do thiết bị này không sử dụng được trên vòi phun ba chất lỏng). Quá trình sấy phun diễn ra trong hệ thống hút kín. Các hỗn dịch SYLOID® được khuấy với tốc độ 200 vòng/phút trong khi sấy phun. Các thông số thay đổi được thể hiện trong Bảng 23.

Bảng 23: Các thông số và kết quả của thử nghiệm sấy phun bằng cách sử dụng vòi phun ba chất lỏng

Mẻ	SYLOID®	Tải lượng lý thuyết của testosterone ở lớp nhân (%)	Tải lượng lý thuyết của testosterone ở lớp vỏ (%)	Tỷ lệ nạp bên trong (%)	Tỷ lệ nạp bên ngoài (ml/phút)	Hiệu suất (%)
MetP_65	244FP	-	-	12 (4 ml/phút)	2	72,0
MetP_66	XDP6035	-	-	12	2	53,0
MetP_72	XDP6035	-	-	6 (2 ml/phút)	4	43,1
MetP_76	244FP	30	-	12	2	67,3
MetP_77	244FP	30	20	12	2	61,2

Không có sự phức tạp với các thử nghiệm bằng cách sử dụng SYLOID® 244FP. Tuy nhiên, hạt SYLOID® XDP6035 (MetP_66) lớn hơn một chút sẽ làm tắc ống của máy bơm nhu động bên ngoài. Vì lý do này, mỗi dung dịch được phun bằng máy bơm khác (MetP_72). Mặc dù quy trình phun dung dịch tạo thành diễn ra trôi chảy, hiệu suất thấp hơn so với các được phẩm khác.

Như được thể hiện trên các ảnh chụp bằng SEM của Fig.27A và Fig.2B, các mẻ

MetP_66 và MetP_72 có các phân đoạn lớn hơn (hạt SYLOID® XDP6035) và các hạt gelatin nhỏ hơn. Cấu trúc lỗ xốp mở của hạt SYLOID® vẫn có mặt, ngay cả đối với hạt SYLOID® 244FP nhỏ hơn. Tuy nhiên, mức độ mà hạt được bao bằng gelatin không được đánh giá.

Xác định cỡ hạt theo phương pháp khúc xạ laze

Cỡ hạt được xác định đối với các dược phẩm khác nhau được điều chế theo một số ví dụ trên đây. Khoảng đo chất khô Scirocco tạo ra phương tiện đánh giá các mẫu ở dạng bột, nhưng kích thước mẫu cần thiết là rất lớn và do đó phương pháp đo này không thích hợp cho mục đích của sáng chế. Do đó, cỡ hạt được xác định bằng thiết bị phân tích cỡ hạt Mastersizer 2000 (Malvern). Các dược phẩm này được thể hiện trong Bảng 24. Không thể xác định được tính chất của hạt polylactit bằng thiết bị Mastersizer do đặc tính phân tán trong etanol. Các mẫu được phân tán trong etanol và được đánh giá trong khoang xác định mức độ phân tán Hydro 2000 μ P (tốc độ bơm 2500 vòng/phút, siêu âm 30%). Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là hạt ở trạng thái trương nở do sự phân tán của chúng trong etanol, do đó ảnh hưởng đến cỡ hạt quan sát được.

Bảng 24: kết quả của cỡ hạt thu được theo phương pháp nhiễu xạ laze (khoang xác định Hydro 2000 μ P)

Mê	Nguyên liệu	d(0,1) (μ m)	d(0,5) (μ m)	d(0,9) (μ m)
MetP_40	Chitosan 95/200	0,194	5,143	15,437
	SYLOID® 244FP	0,106	0,831	4,177
MetP_53	Gelatin	0,120	1,946	7,445

Xác định tải lượng của hạt

Tải lượng testosterone thực tế của hạt được sấy phun khác nhau được xác định. Do nguyên liệu tải (silic oxit) trong hạt SYLOID® được tải testosterone không thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng dung môi, thử nghiệm giải phóng được tiến hành trong khoảng thời gian dài hơn (> bảy ngày). Việc tính toán tỷ lệ % tải lượng được tiến hành với giả thiết rằng 100% testosterone được giải phóng trong khoảng thời gian > bảy ngày.

Khoảng 10mg mỗi hạt đã tải được cân và cho vào đồ chứa bằng thủy tinh nhỏ với 20ml hỗn hợp etanol/nước có tỷ lệ 45/55 (theo thể tích) được thêm vào bằng cách sử dụng pipet định mức. Sau đó, hệ phân tán này được khuấy bằng máy khuấy từ trong một khoảng thời gian (> bảy ngày) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng thời gian giải phóng thích hợp, các mẫu được lấy và ly tâm với tốc độ 15000 vòng/phút bằng máy ly tâm để bàn trong thời gian 10 phút để loại bỏ hạt SYLOID® ra khỏi dung dịch. Sau đó, các mẫu được pha loãng để chúng nằm trong khoảng hiệu chỉnh.

Nồng độ khối lượng của chất chuẩn và các mẫu được xác định theo phương pháp phổ

tử ngoại nhìn thấy được (UV/VIS) (thiết bị đọc vi đĩa đa chế độ (Synergy 2 multi-mode microplate reader) do BIOTEK® Instruments cung cấp). Đĩa vi chuẩn bằng thạch anh có 96 lỗ được sử dụng, trong đó 200µl chất chuẩn hoặc mẫu được hút pipet vào mỗi lỗ. Các nồng độ được xác định bằng ba lần đánh giá và mức tải lượng được tính toán với giả thiết về mức độ giải phóng 100%. Mức tải lượng xác định được đối với hạt được tải testosterone được thể hiện trong Bảng 25.

Bảng 25: kết quả về mức tải lượng testosterone của hạt

Mê	Nguyên liệu	Testosteron	Được làm khô*	Tải lượng lý thuyết (%)	Tải lượng xác định được (%)
MetP_57	SYLOID® 244FP	phân phối lần thứ nhất	Không	29,9	25,3
MetP_59	MetP_57 trong Gelatin F15	phân phối lần thứ nhất	Không	22,9	18,2
MetP_59	MetP_57 trong Gelatin F15	phân phối lần thứ nhất	Có	22,9	20,4
MetP_76	SYLOID® 244FP trong Gelatin F15	phân phối lần thứ nhất	Có	14,3	11,8
MetP_77	SYLOID® 244FP trong Gelatin F15	phân phối lần thứ nhất	Có	26,7	24,6
MetP_86	SYLOID® 244FP	phân phối lần thứ nhất	Có	30,0	28,0
MetP_88	MetP_86 trong Gelatin F15	phân phối lần thứ nhất	Có	22,9	22,6
MetP_92	SYLOID® 244FP	phân phối lần thứ hai	Không	30,0	27,0
MetP_92	SYLOID® 244FP	phân phối lần thứ hai	Có	30,0	23,9
MetP_93	SYLOID® 244FP	phân phối lần thứ hai	Có	29,9	26,5
MetP_94	SYLOID® 244FP	phân phối lần thứ hai	Có	40,0	34,2
MetP_96	Gelatin F15	phân phối lần thứ hai	Không	30,1	29,7
MetP_102	AEROSIL® 200	phân phối lần thứ hai	Có	29,5	28,7

* Làm khô trong bình làm khô trong chân không

So sánh mức tải lượng lý thuyết với mức tải lượng thực tế cho thấy tỷ lệ thu hồi cao. Độ lệch lớn nhất so với giá trị theo lý thuyết là trong các trường hợp của mẻ MetP_92 với tỷ lệ 6,1% và mẻ Met_94 với tỷ lệ 5,8%. Đối với các mẫu còn lại, sự khác biệt theo tỷ lệ % tuyệt đối nằm trong khoảng từ 0,8% đến 4,7%. Do đó, hiệu quả của việc tải testosterone là rất cao, nằm trong khoảng từ 79,5% đến 98,7%.

Bào chế gel dùng qua đường mũi

Gel dùng qua đường mũi được bào chế bằng cách sử dụng dầu thầu dầu, testosterone, LABRAFIL®, và AEROSIL® 200. Để điều chế gel, dầu thầu dầu và lượng tương ứng của testosterone, LABRAFIL®, và AEROSIL® 200 được bổ sung vào theo thứ tự. Các gel được tạo ra bằng rôto/stato (tối đa 100g) hoặc trong máy nghiền bi (Precellys, 1-4g). Các thử nghiệm cũng được tiến hành với thiết bị Dispermat, để tạo ra cách điều chế gel với lượng nằm trong khoảng từ 30g đến 40g (số liệu không được thể hiện). Các lượng khác nhau của gel dùng qua đường mũi được điều chế bằng các hệ phân tán khác nhau.

Gel dùng qua đường mũi được điều chế ban đầu theo tỷ lệ thành phần của gel dùng qua đường mũi trong Bảng 26.

Bảng 26: Tỷ lệ thành phần của dược phẩm dạng gel dùng qua đường mũi ban đầu

Lượng dầu thầu dầu (%)	Lượng testosterone (%)	Lượng LABRAFIL® (%)	Lượng AEROSIL® 200 (%)
89,70	2,30	4,00	4,00

Hàm lượng của các dược phẩm dạng gel dùng qua đường mũi được điều chế khác nhau được thể hiện trong Bảng 27. Các lượng lớn hơn được tạo ra bằng cách làm đồng nhất bằng thiết bị trộn kiểu rôto/stato (gel dùng qua đường mũi 03). Mỗi mẫu được trộn với tốc độ 13000 vòng/phút trong 2 x 2 phút sau khi bổ sung testosterone và LABRAFIL® vào. Sau khi bổ sung AEROSIL® 200 vào, tiến hành trộn sơ bộ lần thứ nhất bằng cách sử dụng que thủy tinh và sau đó làm đồng nhất ở tốc độ 13000 vòng/phút trong tổng cộng 20 phút.

Bảng 27: Lượng của các thành phần trong dược phẩm được bào chế mà không có hạt SYLOID®

Gel dùng qua đường mũi	Lượng dầu thầu dầu (g)	Lượng testosterone (g)	Lượng LABRAFIL® (g)	Lượng AEROSIL® 200 (g)
03	89,70	2,30	4,00	4,00
05 (A)	2,240	0,060	0,100	0,100
05 (B)	2,240	0,060	0,100	0,100
06 (A)	3,360	0,090	0,150	0,150
06 (B)	3,360	0,090	0,150	0,150

Các lô nhỏ hơn được tạo ra với máy nghiền bi (Precellys) bắt đầu với gel dùng qua đường mũi lô 05, sao cho lượng nhỏ các hạt đã tải có thể được đưa vào. Quy trình trộn và hòa tan nhanh và nhẹ nhàng được sử dụng để điều chế gel: đồ chứa bằng chất dẻo có dung tích 7ml được sử dụng trong quy trình trộn này, chứa hai hạt ziricon oxit (đường kính bằng 6,8mm); máy khuấy xoáy được sử dụng để trộn sơ bộ các thành phần (dầu thầu dầu, testosterone, và LABRAFIL®) trong thời gian 10 phút; sau đó AEROSIL® 200 được thêm vào và việc làm đồng nhất được tiến hành trong máy nghiền bi với tốc độ 4000 vòng/phút trong các khoảng thời gian 3 x 30 phút với thời gian dừng 2 x 30 giây. Tỷ lệ % của các chất trong dược phẩm dạng gel dùng qua đường mũi được thể hiện trong Bảng 28.

Bảng 28: Tỷ lệ % của các thành phần trong dược phẩm được điều chế mà không có hạt SYLOID®

Thành phần	Lượng (%)
Dầu thầu dầu	90,00
Testosteron	2,00
LABRAFIL®	4,00
AEROSIL® 200	4,00

Gel dùng qua đường mũi lô số 07 (A) trong Bảng 29 được điều chế theo tỷ lệ thành phần của gel dùng qua đường mũi trong Bảng 28. Hạt SYLOID® được sử dụng để điều chế gel dùng qua đường mũi, các lô 07 (B) và 07 (C).

Bảng 29: Lượng của các thành phần trong dược phẩm được điều chế với hạt SYLOID®

Gel dùng qua đường mũi	Lượng dầu thầu dầu (g)	Lượng testosteron (g)	Lượng LABRAFIL® (g)	Lượng AEROSIL® 200 (g)	Lượng SYLOID® 244FP (g)
07 (A)	3,375	0,075	0,150	0,150	-
07 (B)	3,375	0,075	0,150	-	0,150
07 (C)	3,375	0,075	0,150	0,150	0,150

Đặc tính gel hóa của SYLOID® 244FP được so sánh với đặc tính gel hóa của AEROSIL® 200, trên cơ sở các thành phần trong Bảng 29. Đặc tính chảy của các lô được xác định bằng thử nghiệm que để xác định xem AEROSIL® 200 có thể được thay thế bởi SYLOID® 244FP hay không. Thử nghiệm que (xem Fig.28) cho thấy rằng SYLOID® 244FP với lượng có mặt trong dược phẩm 07 (B) (ở phía bên phải của Fig.28) là không đủ để gây ra đặc tính gel hóa tương đương cho AEROSIL® 200 4% (ở phía bên trái của Fig.28). Các thử nghiệm bổ sung cho thấy rằng đặc tính gel hóa là tương tự với AEROSIL® 200 4% xuất hiện với tỷ lệ của SYLOID® 244FP từ 8 đến 10%.

Bào chế gel dùng qua đường mũi chứa hạt đã tải testosterone

Gel dùng qua đường mũi chứa các hạt xốp được tải testosterone (chất bị hấp phụ) được bào chế với 11mg chất bị hấp phụ testosterone (6,75mg trong dung dịch và 4,25mg từ chất bị hấp phụ). Các tỷ lệ thành phần được thể hiện trong Bảng 30, trong đó tổng lượng được duy trì không đổi.

Bảng 30: Tỷ lệ thành phần của gel dùng qua đường mũi (tổng thể tích không đổi)

Thành phần	Lượng (%)
Dầu thầu dầu	Thay đổi (bổ sung)
Testosterone (được hòa tan)	4,50
LABRAFIL®	4,00
AEROSIL®	4,00
Chất bị hấp phụ	Thay đổi
Testosterone (chất bị hấp phụ)	2,8

Việc điều chế dược phẩm dùng qua đường mũi phải cân bằng được các yếu tố cạnh tranh: duy trì tổng lượng không đổi đối với việc làm tăng tối đa độ tan của hoạt chất. Nếu tổng lượng được duy trì không đổi, việc bổ sung hạt SYLOID® vào sẽ làm giảm lượng dầu thầu dầu được bổ sung vào, điều này có thể ảnh hưởng đến độ tan của testosterone trong dầu thầu dầu. Mặt khác, nếu lượng dầu thầu dầu được duy trì không đổi (và độ tan của testosterone không bị ảnh hưởng), việc bổ sung SYLOID® như vậy sẽ làm cho các tỷ lệ thay đổi, vì thế làm thay đổi tỷ lệ thành phần của dược phẩm.

Cần lưu ý rằng gel dùng qua đường mũi có lượng dầu thầu dầu không đổi được điều chế trong nghiên cứu về tính khả thi này dưới dạng bước thứ nhất. Các dược phẩm này được thể hiện trong Bảng 31 và được tổng hợp bằng cách sử dụng máy nghiền bi (Precellys).

Bảng 31: các dược phẩm gel dùng qua đường mũi có lượng dầu thầu dầu không thay đổi

Gel	Lượng dầu thầu dầu (g)	Lượng testosterone (g)	Lượng LABRAFI L® (g)	Lượng AEROSIL® 200 (g)	Hạt được tải (chất bị hấp phụ)		
					Mê	Lượng (chất nền) (g)	Thử nghiệm lượng lý thuyết (g)
10.4	0,867	0,039	0,0347	0,0347	MetP_88	0,0847	0,0246
10.5	0,867	0,039	0,0347	0,0347	MetP_86	0,0578	0,0246
10.6	0,867	0,039	0,0347	0,0347	MetP_87	0,0976	0,0246
10.7	0,867	0,039	0,0347	0,0347	MetP_85	0,0578	0,0246

Trong các dược phẩm trong Bảng 31, tất cả các thành phần của gel dùng qua đường mũi được duy trì không thay đổi về khối lượng của chúng, ngoại trừ chất nền của hạt đã tải. Dược phẩm 10.4 sử dụng hạt SYLOID® 244FP được tải lượng testosterone theo lý thuyết bằng 30% và sau đó được bao bằng gelatin (MetP_88). Dược phẩm 10.5 sử dụng hạt SYLOID® 244FP được tải lượng testosterone theo lý thuyết bằng 30% (MetP_86). Hạt gelatin F15 đã tải (MetP_87, tải lượng lý thuyết bằng 20%) được sử dụng trong dược phẩm 10.6, trong khi PLA (MetP_85, tải lượng lý thuyết bằng 30%) được sử dụng trong dược phẩm 10.7.

Trong các thử nghiệm riêng biệt được thiết kế để duy trì tổng lượng gel dùng qua đường mũi để tổng hợp là không đổi, các gel được điều chế trên cơ sở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong Bảng 30, trong đó các dược phẩm được làm đồng nhất bằng máy nghiền bi (Precellys).

Gel dùng qua đường mũi 11, có tỷ lệ thành phần được thể hiện trong Bảng 32, được điều chế làm đối chứng, nghĩa là không bổ sung hạt đã tải các thành phần hoạt tính (do đó không có chất bị hấp phụ) vào.

Bảng 32: các dược phẩm dùng làm gel đối chứng dùng qua đường mũi

Gel dùng qua đường mũi	Lượng dầu thầu dầu (g)	Lượng testosterone (g)	Lượng LABRAFI L® (g)	Lượng AEROSIL® 200 (g)
11	2,625	0,135	0,120	0,120

Các thử nghiệm về sự giải phóng cũng được tiến hành với các dược phẩm gel dùng

qua đường mũi được liệt kê trong Bảng 33.

Bảng 33: các dược phẩm gel dùng qua đường mũi

Gel	Lượng dầu thầu dầu (g)	Lượng testosteron (g)	Lượng LABRAFIL® (g)	Lượng AEROSIL® 200 (g)	Các hạt được tải (chất bị hấp phụ)		
					Mê	Lượng chất nền (g)	Thử nghiệm lượng lý thuyết (g)
12.1	0,78043	0,04500	0,04000	0,04000	MetP _85	0,06623	0,02834
12.2	0,78059	0,04500	0,04000	0,04000	MetP _86	0,06609	0,02832
12.3	0,73397	0,04500	0,04000	0,04000	MetP _87	0,11282	0,02821
12.4	0,75133	0,04500	0,04000	0,04000	MetP _88	0,09534	0,02833

Để minh họa các thách thức trong việc điều chế gel dùng qua đường mũi, các dược phẩm có hai phương án tỷ lệ thành phần của gel dùng qua đường mũi được thể hiện trên Fig.29. Dựa trên kết quả độ tan, testosteron có độ tan trong dầu thầu dầu khoảng 4% (cột ngoài cùng bên trái trên Fig.29). Trong trường hợp phương án được thể hiện trên Fig.29 với lượng dầu thầu dầu không đổi, tỷ lệ không tan của testosteron 0,3% (phần trên cùng của cột ở giữa) sẽ có mặt. Phần trên cùng của cột ngoài cùng bên phải tương ứng với lượng testosteron có trong chất bị hấp phụ (testosteron trong hạt).

Nếu tổng lượng là không đổi, tuy nhiên (xem Fig.30), lượng dầu thầu dầu phải được giảm đi bởi lượng tương ứng với lượng chất bị hấp phụ được bổ sung vào. Điều này có nghĩa là tỷ lệ của testosteron không được hòa tan tăng lên theo hàm số của tải lượng hạt nằm trong khoảng từ 1% đến 2% (phần trên cùng của hai cột ở giữa; phần giữa của cột ngoài cùng bên phải). Fig.29 và Fig.30 cùng cho thấy rằng khó điều chế dược phẩm tránh được hiện tượng testosteron không được hòa tan.

Ví dụ 16 - Các kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân

Đặc tính nóng chảy của các mẫu được đánh giá theo phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân động học để xác định độ kết tinh của testosteron. Hai đường cong gia nhiệt (tốc độ gia nhiệt: 5 K/phút/ tốc độ làm nguội: 20 K/phút) được ghi lại đối với mỗi nhiệt lượng kế quét vi phân động học DSC 200 F3 MAIA® (Netzsch) trong khoảng nhiệt độ từ

0°C đến 200°C trong môi trường trơ (nitơ, 40 ml/phút).

Không bị ràng buộc về mặt lý thuyết, chắc chắn là tiền sử nhiệt bị ảnh hưởng quá trình xử lý –trong trường hợp này là sấy phun – và có thể được nhận biết từ sự khác biệt giữa đường cong gia nhiệt thứ nhất và đường cong gia nhiệt thứ hai. Nhờ đó, đường cong gia nhiệt thứ hai cung cấp số liệu cụ thể về nguyên liệu ban đầu. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, việc gia nhiệt thứ nhất chứng minh việc testosterone có mặt ở dạng tinh thể hay dạng vô định hình trong các dược phẩm hạt riêng biệt.

Các mẻ testosterone không được xử lý từ các lần cung cấp khác nhau được so sánh. Các đường cong DSC này được thể hiện trên Fig.31. Ở lần gia nhiệt thứ nhất, quan sát thấy đỉnh nóng chảy của testosterone ở nhiệt độ 155,3°C (cung cấp lần thứ nhất) và ở nhiệt độ 155,2°C (cung cấp lần thứ hai). Đỉnh nóng chảy trong lần gia nhiệt thứ hai dịch chuyển một chút đến 154,4 °C (cung cấp lần thứ nhất) và 154,2°C (cung cấp lần thứ hai). Ngoài ra, phát hiện được sự chuyển hóa thủy tinh ở nhiệt độ khoảng 40°C và đỉnh tái kết tinh của testosterone (cung cấp lần thứ nhất) ở nhiệt độ 97,9°C (tối đa) và cung cấp lần thứ hai ở nhiệt độ 108,4°C (tối đa).

Để đánh giá sự ảnh hưởng của việc sấy phun đến testosterone, cả hai mẻ testosterone được phun trong etanol tinh khiết và cũng được xem xét. Các kết quả được thể hiện trên Fig.32. Đỉnh tái kết tinh (ở nhiệt độ 80,4°C và 84,5°C) của lần gia nhiệt thứ hai bị dịch chuyển đáng kể so với các mẫu testosterone không được xử lý.

Polylactit (PLA) trong polyme vô định hình và do đó không có đỉnh nóng chảy có mặt đối với polyme này. Chỉ phát hiện được sự chuyển hóa thủy tinh trong vùng lân cận 50°C được phát hiện , như được thể hiện trên Fig.33. Các đường cong DSC của cả hai mẫu PLA (PLA không được phun và MetP_61) chỉ khác biệt một chút về lần gia nhiệt thứ nhất; tuy nhiên, không có sự khác biệt trong các đường cong của lần gia nhiệt thứ hai. Đối với hạt được tải testosterone, có sự khác biệt nhất định về các đường cong là rõ ràng đối với lần gia nhiệt thứ nhất. Có thể phát hiện được đỉnh nóng chảy rộng và đỉnh tái kết tinh; tuy nhiên, có sự chuyển dịch một chút so với testosterone tinh khiết (đỉnh nóng chảy tối đa ở nhiệt độ 146°C và đỉnh tái kết tinh tối đa ở nhiệt độ 73,5°C). Sự có mặt của đỉnh nóng chảy đối với testosterone cho thấy rằng hoạt chất này vẫn có mặt ở dạng tinh thể sau khi sấy phun.

Các đường cong DSC của gelatin không được tải được sấy phun (MetP_53) và gelatin F15 được tải testosterone (tải lượng lý thuyết đối với MetP_87: 20%/tải lượng lý thuyết đối với MetP_96: 30%) được thể hiện trên Fig.34. Gelatin có đỉnh thu nhiệt rộng là do sự bay hơi của nước đã hấp phụ. Đường cơ sở tăng lên rõ ràng ở nhiệt độ 200°C, điều này rất có thể thể hiện sự chuyển dịch xoắn-cuộn bắt đầu.

Điểm nóng chảy của testosterone rõ ràng trong quá trình gia nhiệt lần thứ nhất là rõ ràng đối với mẻ hạt gelatin đã tải MetP_87, điểm này giảm mạnh trong lần gia nhiệt thứ hai. Các đỉnh bổ sung nhỏ hơn xuất hiện ở nhiệt độ $<150^{\circ}\text{C}$. Đối với phương pháp có tải lượng testosterone theo lý thuyết cao hơn 30% (MetP_96), phát hiện được đỉnh nóng chảy là nhỏ hơn so với MetP_87.

Đối với hạt silic oxit có độ xốp trung bình được tải testosterone (SYLOID® 244FP), có thể phát hiện được rằng không có đỉnh nóng chảy testosterone trong vùng lân cận nhiệt độ 150°C đối với lần gia nhiệt thứ nhất hoặc lần gia nhiệt thứ hai, điều này là rõ ràng từ đường cong DSC trên Fig.35. Tất cả các đường cong ở đây có đỉnh thu nhiệt rộng cũng như có thể xuất hiện tương tự với gelatin khi tính đến sự bay hơi của nước đã hấp phụ.

Giả thiết rằng testosterone không có mặt ở dạng tinh thể mà thay vào đó là ở dạng vô định hình (điều này có thể được chứng minh qua các nghiên cứu thêm, ví dụ, tổng hợp hỗn hợp testosterone và SYLOID®, và sử dụng các tỷ lệ testosterone cao hơn tương tự với quy trình với progesteron).

Các đường cong DSC của hạt silic oxit/gelatin dạng nhân/vỏ được thể hiện trên Fig.36. Cường độ của các đỉnh bay hơi tăng lên rõ ràng so với hạt silic oxit tinh khiết có độ xốp trung bình do sự có mặt của gelatin. MetP_76 và MetP_77 được tổng hợp bằng vòi phun ba thành phần, nghĩa là trong quy trình một bước. Nếu các đường cong này được so sánh, các đường cong của hạt SYLOID® được tải testosterone với gelatin không được tải dùng làm chất bao (MetP_76) được tổng hợp bằng vòi phun ba thành phần, với hạt SYLOID® tinh khiết được tải testosterone (MetP_86, 92, và 93, Fig.42), chúng khác nhau về đỉnh bay hơi được xác định rõ hơn. Không phát hiện được đỉnh nóng chảy. Điều này có nghĩa là testosterone có thể ở dạng vô định hình. Với sự có mặt của chất nền gelatin được tải (Met_77), đường cong DSC có mũi vai rõ ràng trong vùng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 125°C . Mũi vai này cũng có thể được phát hiện trong mẻ Met_88. MetP_88 có thành phần tương tự với MetP_77, nhưng được tổng hợp theo hai bước bằng vòi phun hai thành phần. Ngoài ra, nó xuất hiện ở đây như thể hai hiệu ứng khác có thể chồng lên nhau. Kết quả là các đỉnh được gợi ý bổ sung được nhận biết ở giữa $53,7^{\circ}\text{C}$.

Các hạt silic oxit không xốp (AEROSIL® 200) được sấy phun làm đối chứng cả dưới dạng hạt tinh khiết và với sự có mặt của testosterone (tải lượng lý thuyết bằng 30%). Các đường cong DSC của các mẫu này được thể hiện trên Fig.37. Đỉnh nóng chảy nhỏ, rộng hơn một chút ở ngay dưới nhiệt độ 150°C của hạt đã tải được thể hiện rõ ràng ở đây. Điều này cũng có thể hiểu được do hạt sơ cấp không có cấu trúc xốp.

Quan sát thấy không có đỉnh nóng chảy trong vùng lân cận nhiệt độ 150°C đối với hạt

SYLOID® XDP6035 được tải testosterone, như được thể hiện trên Fig.38, với tải lượng lý thuyết bằng 10% (MetP_50). Điều này có thể phát hiện được khi bắt đầu với tải lượng lý thuyết bằng 30% (MetP_51).

Ví dụ 17 – tóm tắt các thử nghiệm testosterone

Các phương pháp khác nhau để tải testosterone được đánh giá. Phương pháp tải testosterone trong chất nền polyme bằng cách sấy phun có thể khả thi. Cụ thể, đạt được tải lượng khoảng 30% và hiệu suất khoảng 50% với hạt RESOMER® 202H. Tương tự, đạt được tải lượng khoảng 30% và hiệu suất khoảng 70% với chitosan 95/500 làm chất bao nang. Gelatin F15 cũng được tải khoảng 20% testosterone và đạt được hiệu suất bằng 30%.

Các hạt silic oxit có độ xốp trung bình cũng có thể được tải bằng cách sấy phun, ví dụ, với hạt SYLOID® 244FP. Đạt được tải lượng khoảng 40% và hiệu suất khoảng 70%. Hạt SYLOID® 244FP cũng có thể được tải bằng dầu; tuy nhiên, tải lượng bị giới hạn đến 9,4% khi tính đến độ tan tương đối kém của testosterone trong linalool.

Việc bao hạt được tiến hành với vòi phun hai chất lỏng cũng như vòi phun ba chất lỏng. Trong phương pháp này, hạt SYLOID® 244FP được sử dụng làm nguyên liệu lớp nhân và gelatin F15 dùng làm nguyên liệu lớp bao, đạt được tải lượng khoảng 23%. Đạt được hiệu suất 90% với vòi phun hai chất lỏng trong khi đạt được hiệu suất 60% với vòi phun ba chất lỏng.

Các phép đo DSC được thiết lập sao cho testosterone trong chất nền polyme vẫn có mặt ít nhất một phần ở dạng tinh thể. Có thể thấy rằng không có đỉnh nóng chảy ở nhiệt độ 150°C đối với hạt SYLOID® 244FP được tải testosterone.

Ví dụ 18 – sản xuất được phẩm testosterone với quy mô lớn

Các mẻ được phẩm testosterone với quy mô lớn hơn được tạo ra bằng cách sử dụng SILSOL™ 6035. Cụ thể, 21g testosterone được hòa tan trong 118g etanol. Dung dịch testosterone được bổ sung ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C theo kiểu từng bước bằng bơm (Master Flex) vào dung dịch SILSOL™ 6035 đã khuấy, để đạt được tải lượng testosterone từ 25 đến 30%. Hỗn hợp tạo thành gần như không có cục. Hỗn hợp tạo thành được làm khô trong chân không trong buồng làm khô ở áp suất khoảng 8 mba và nhiệt độ được tăng dần từ khoảng 50°C đến 80°C khi kết thúc việc làm khô. Đối với một số mẻ, polyvinylpyrrolidon (PVP) 3% được bổ sung vào được phẩm.

Các được phẩm được nâng quy mô bằng cách áp dụng quy trình đã bàn luận trên đây. Cụ thể, các được phẩm với kích thước mẻ 800g được tạo ra, như được thể hiện trong Bảng 34.

Bảng 34: Các dược phẩm chứa testosterone + SILSOL™ 6035

Mẻ	Kích thước mẻ	Trọng lượng của hoạt chất	Tải lượng lý thuyết	Hiệu suất
Mẻ 1	800 g	240,1 g	30 %	88%
Mẻ 2	800 g	216,3 g	27% (+3% PVP)	88%

Các mẻ được sản xuất với quy mô lớn hơn với silic oxit XDP 3050 hoặc 3150 làm tá dược xốp (thay cho SILSOL™ 6035) tạo ra các kết quả tương tự.

Ví dụ 19 – Tính ổn định của các mẻ dược phẩm testosterone được sản xuất với quy mô lớn

Các mẻ dược phẩm testosterone được tạo ra với quy mô lớn hơn bằng cách sử dụng SILSOL™ 6035 theo Ví dụ 18. Các dược phẩm được bảo quản trong 1 tháng ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% hoặc nhiệt độ 30°C/độ ẩm tương đối 65%. Tính ổn định của các dược phẩm sau khi bảo quản 1 tháng được thử nghiệm theo phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân. Trong tất cả các trường hợp, các tạp chất liên quan đến sự thoái biến trong dược phẩm vẫn gần như không thay đổi sau khi bảo quản 1 tháng. Ngoài ra, tỷ lệ testosterone tinh thể (ví dụ, tỷ lệ % của testosterone có mặt ở trạng thái tinh thể) ở cả hai dược phẩm có thể được giả thiết là giải phóng ở mức thấp hơn 0,5%, ngay cả sau khi bảo quản 1 tháng. Hơn nữa, các dược phẩm gần như không chứa dạng đa hình tinh thể của testosterone.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng qua đường mũi chứa tá dược xốp và hoạt chất, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp, nằm trong các lỗ xốp của tá dược này, trong đó tá dược xốp được chọn từ nhóm bao gồm silic oxit có độ xốp trung bình, silic oxit vi xốp, silic oxit có độ xốp lớn, trong đó tá dược xốp đã tải được phân tán trong gel, và trong đó chất dẫn gel chứa dầu hoặc hỗn hợp dầu và trong đó dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hoạt chất với thể tích thích hợp để dùng qua đường mũi.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tá dược xốp chứa các lỗ xốp có đường kính dài nhất theo chiều bất kỳ được chọn trong số (i) 2nm hoặc ngắn hơn, (ii) từ 2nm đến 50nm, hoặc (iii) 50nm hoặc dài hơn.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tá dược xốp đã được tải hoạt chất được bao bằng polyme mà tạo nên lớp vỏ bao quanh tá dược xốp, tùy ý trong đó polyme được chọn từ nhóm bao gồm polyme mạch thẳng, polyme chứa xenluloza, copolyme, polyme liên kết ngang, polyme chứa collagen, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên.
4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó polyme được chọn từ nhóm bao gồm polyme mạch thẳng, polyme chứa xenluloza, copolyme, polyme liên kết ngang, polyme chứa collagen, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên;
trong đó polyme mạch thẳng được chọn từ nhóm bao gồm polyvinylpyrrolidon, axit hyaluronic, chitosan, xanthan, alginat, polyvinyl axetat, natri tinh bột glycolat, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên, hoặc
trong đó polyme chứa xenluloza là natri carboxymetylxenluloza, hoặc
trong đó copolyme được chọn từ nhóm bao gồm polyvinylpyrrolidon/polyvinyl axetat, polyvinylpyrrolidon/rượu polyvinyl, rượu polyvinyl/PEG, polyvinyl caprolactam/polyvinyl axetat/polyetylen glycol, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên, hoặc
trong đó polyme liên kết ngang được chọn từ nhóm bao gồm polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, natri carboxymetylxenluloza liên kết ngang, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ nêu trên, hoặc trong đó polyme chứa collagen là gelatin.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó các lỗ xốp trong tá dược xốp đã được tải hoạt chất được phủ bằng lớp bao.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm aripiprazol, quetiapin, paliperidon, duloxetin, dopamin, testosteron,

glatiramer axetat, interferon beta-1a, interferon beta-1b, fingolimod, natalizumab, dimethylfumarat, pregnenolon, memantin, rivastigmin, donepezil, desvenlafaxin, progesteron, eszopiclon, zopiclon, atomoxetin, guanfaxin, methylphenidat, lisdexamfetamin, chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp (recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA), metotrexat, raltitrexed, 5-flouraxil, chất ức chế telomeraza, kháng thể đơn dòng, midazolam, lacosamit, levetiracetam, lamotrigin, axit valproic, oxycodon, pregabalin, buprenorphin, hydrocodon, fentanyl, safinamit, ropinirol, pramipexol, L-DOPA, selegilin, cabergolin, istradefylin, và các hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại nêu trên.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này là vaccin và hoạt chất chứa chất sinh miễn dịch.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hoạt chất, tùy ý trong đó dược phẩm này chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 50% (trọng lượng) so với trọng lượng của dược phẩm, tùy ý trong đó hoạt chất ở dạng vô định hình.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này ở dạng gel.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chất dẫn thuốc chứa dầu thầu dầu.

11. Phương pháp bào chế dược phẩm dùng qua đường mũi theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó phương pháp này bao gồm bước tải hoạt chất lên tá dược xốp, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này.

12. Dược phẩm để dùng qua đường mũi chứa:

(a) tá dược xốp và hoạt chất, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm bên trong các lỗ của tá dược xốp;

(b) chất dẫn ưa béo hoặc ưa béo một phần;

(c) chất điều chỉnh độ nhớt;

tùy ý (d) lớp phủ đặt trên tá dược xốp, trong đó lớp phủ chứa hoạt chất mà là giống hoặc khác hoạt chất đã được tải lên tá dược xốp và chất hoạt động bề mặt; và tùy ý, trong đó hoạt chất là testosterone hoặc progesteron.

13. Dược phẩm để dùng qua đường mũi chứa:

(a) tá dược oxit silic có độ xốp trung bình và hoạt chất, trong đó hoạt chất được tải lên bề

mặt của silic oxit có độ xốp trung bình nằm bên trong các lỗ của silic oxit có độ xốp trung bình;

(b) ít nhất là một chất dẫn ưa béo hoặc ưa béo một phần; và

(c) ít nhất là một chất điều chỉnh độ nhớt;

tùy ý, trong đó hoạt chất là testosterone hoặc progesteron.

14. Dược phẩm để dùng qua đường mũi chứa:

(a) tá dược oxit silic có độ xốp trung bình với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 45% trọng lượng, tính theo trọng lượng của dược phẩm;

(b) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 40% trọng lượng, tính theo trọng lượng của dược phẩm, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của silic oxit có độ xốp trung bình nằm bên trong các lỗ của silic oxit có độ xốp trung bình;

(c) dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 90% trọng lượng, tính theo trọng lượng của dược phẩm; và

(d) silic đioxit dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20% trọng lượng, tính theo trọng lượng của dược phẩm;

tùy ý hỗn hợp chứa oleoyl golglyxerit đại phân tử với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 6% trọng lượng, tính theo trọng lượng của dược phẩm; và

tùy ý, trong đó hoạt chất là testosterone hoặc progesteron.

15. Dược phẩm để dùng qua đường mũi chứa:

(a) tá dược oxit silic có độ xốp trung bình với lượng 8% trọng lượng, tính theo trọng lượng của dược phẩm;

(b) hoạt chất với lượng 2% trọng lượng, tính theo trọng lượng của dược phẩm, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của silic oxit có độ xốp trung bình nằm bên trong các lỗ của silic oxit có độ xốp trung bình;

(c) dầu thầu dầu với lượng 80% trọng lượng, tính theo trọng lượng của dược phẩm; và

(d) silic đioxit dạng keo với lượng 10% trọng lượng, tính theo trọng lượng của dược phẩm; và

tùy ý, trong đó hoạt chất là testosterone hoặc progesteron.

16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 5 hoặc 12 đến 15 để dùng trong việc điều trị tình trạng xung huyết ở mũi, trong đó hoạt chất chứa một hoặc nhiều trong số kháng histamin dùng qua đường mũi và chất chống tình trạng xung huyết ở mũi, tùy ý trong

đó hoạt chất chứa một hoặc nhiều trong số corticosteroid, naphazolin, oxymetazolin, adrenalin, phenylephrin, nước muối để xịt vào mũi, brompheniramin, clopheniramin, clemastin, diphenhydramin, desloratadin, fexofenadin, loratadin, cromolyn, ectoin, và chất có nguồn gốc thực vật và/hoặc nhân tạo.

17. Được phẩm dùng qua đường mũi để dùng trong việc chủng ngừa đối với một trong số các tình trạng (a) cúm, (b) viêm gan B hoặc (c) viêm màng não,

trong đó dược phẩm này chứa tá dược xốp và hoạt chất, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này, trong đó tá dược xốp được chọn từ nhóm gồm silic oxit có độ xốp trung bình, silic oxit vi xốp, silic oxit có độ xốp lớn, trong đó tá dược xốp đã tải được phân tán trong gel, và trong đó chất dẫn gel chứa dầu hoặc hỗn hợp dầu và trong đó dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị có hoạt chất trong thể tích thích hợp để dùng qua đường mũi,

trong đó hoạt chất tương ứng với từng tình trạng trong số các tình trạng nêu trên là (a) virus cúm sống đã được giảm độc lực, virus đã được bất hoạt, hoặc kháng nguyên của virus khi tình trạng là cúm; (b) virus viêm gan B (HBV), kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBsAg), và/hoặc kháng nguyên nhân của virus viêm gan B (HBcAg) khi tình trạng là viêm gan B; hoặc (c) vacxin polysacarit của não mô cầu (MPSV4, polysacarit từ bề mặt của vi khuẩn não mô cầu), vacxin tiếp hợp não mô cầu (MCV4, polysacarit đã liên kết hóa học với protein) và/hoặc vacxin não mô cầu nhóm huyết thanh B (MenB, mà chứa bốn protein thu được từ vi khuẩn *Neisseria meningitidis* nhóm B) khi tình trạng là viêm màng não.

18. Được phẩm dùng qua đường mũi để dùng trong việc điều trị tình trạng bất kỳ trong số các tình trạng (a) chứng giảm chức năng tuyến sinh dục, rối loạn chức năng sinh dục ở nữ giới, rối loạn hưng phấn ở nữ giới, chứng rối loạn cực khoái, hoặc rối loạn giảm ham muốn tình dục; (b) tổn thương não; (c) chứng tâm thần phân liệt; (d) chứng lo âu; (e) bệnh xơ cứng rải rác; (f) bệnh Alzheimer; (g) bệnh trầm cảm; (h) chứng mất ngủ; (i) rối loạn tăng động thiếu chú ý; (j) tổn thương não do chấn thương; (k) u não; (l) chứng động kinh; (m) tình trạng đau; hoặc (n) bệnh Parkinson,

trong đó dược phẩm này chứa tá dược xốp và hoạt chất, trong đó hoạt chất được tải lên bề mặt của tá dược xốp nằm trong các lỗ xốp của tá dược này, trong đó tá dược xốp được chọn từ nhóm gồm silic oxit có độ xốp trung bình, silic oxit vi xốp, silic oxit có độ xốp lớn, trong đó tá dược xốp đã tải được phân tán trong gel, và trong đó chất dẫn gel chứa dầu hoặc hỗn hợp

dầu và trong đó được phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị có hoạt chất trong thể tích thích hợp để dùng qua đường mũi,

trong đó hoạt chất tương ứng với từng tình trạng trong số các tình trạng nêu trên là (a) testosterone, (b) progesteron, (c) aripiprazol, quetiapin, hoặc paliperidon, (d) duloxetine hoặc dopamin, (e) testosterone, glatiramer acetat, interferon beta-1a, interferon beta-1b, fingolimod, natalizumab, hoặc dimethylfumarat, (f) pregnenolon, memantin, rivastigmine, hoặc donepezil, (g) desvenlafaxin, duloxetine, hoặc dopamin, (h) progesteron, zopiclon hoặc eszopiclon, (i) atomoxetine, guanfacin, methylphenidat, lisdexamfetamin, hoặc dopamin, (j) progesteron hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp (rt-PA), (k) metotrexat, raltitrexed, 5-fluoraxil, chất ức chế telomerase, hoặc kháng thể đơn dòng, (l) midazolam, lacosamid, levetiracetam, lamotrigine, hoặc axit valproic, (m) oxycodon, pregabalin, buprenorphin, hydrocodon, hoặc fentanyl, và (n) safinamid, ropinirol, pramipexol, dopamin, L-DOPA, selegilin, cabergolin, hoặc istradefyllin.

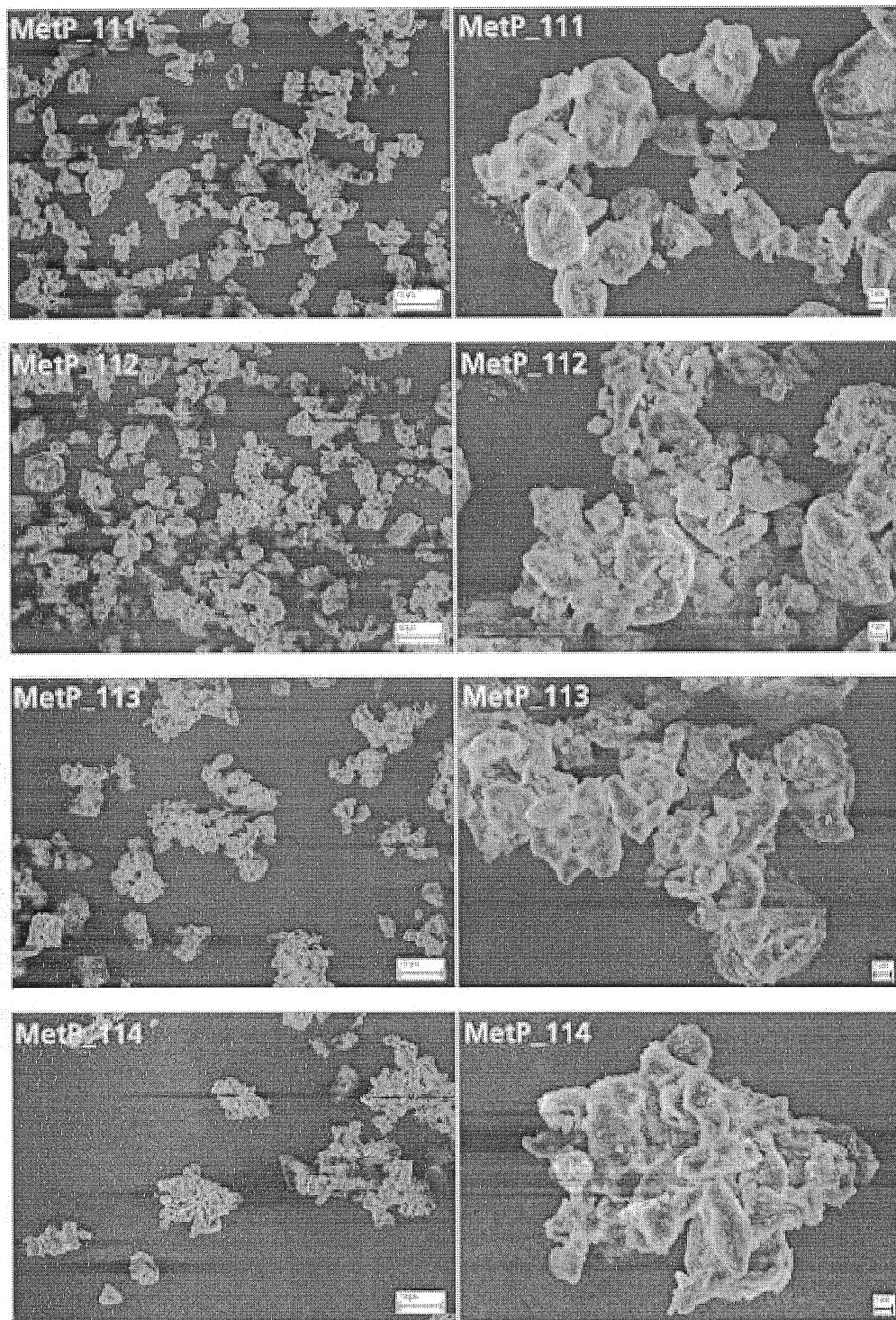


FIG. 1

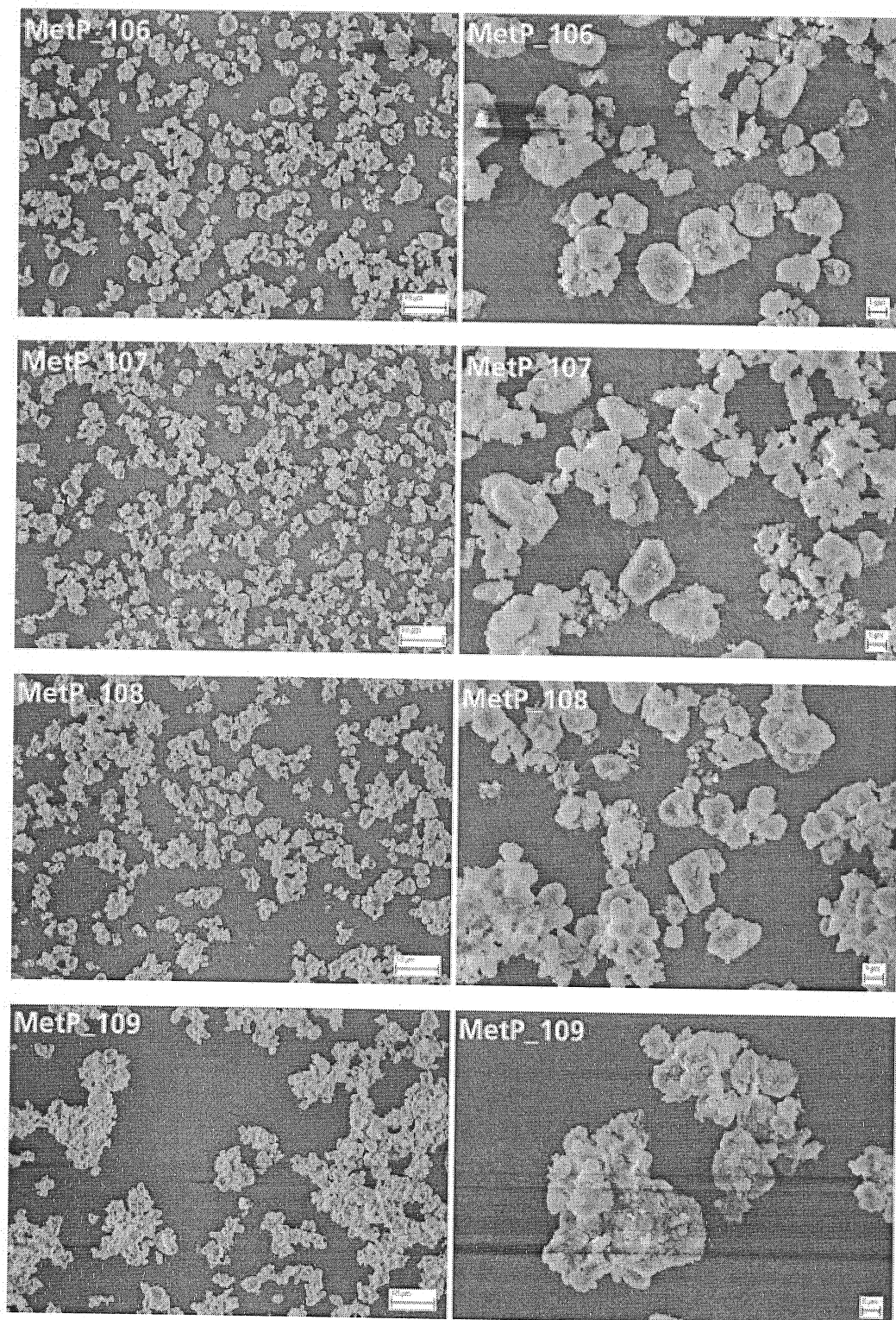


FIG. 2

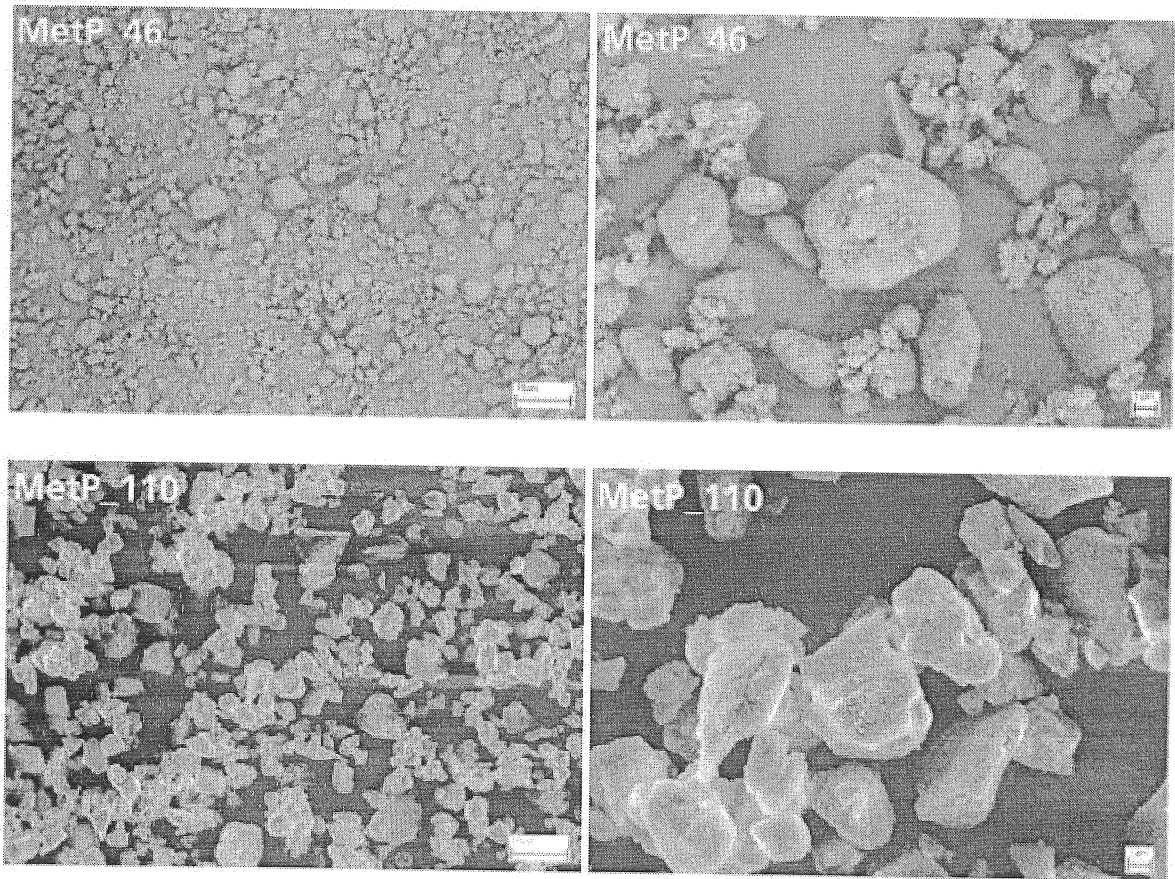


FIG. 3

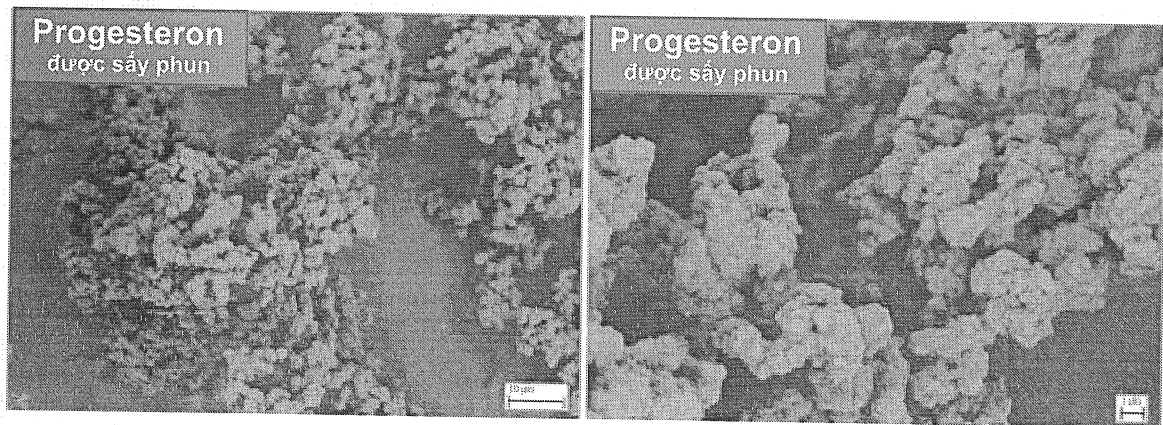


FIG. 4

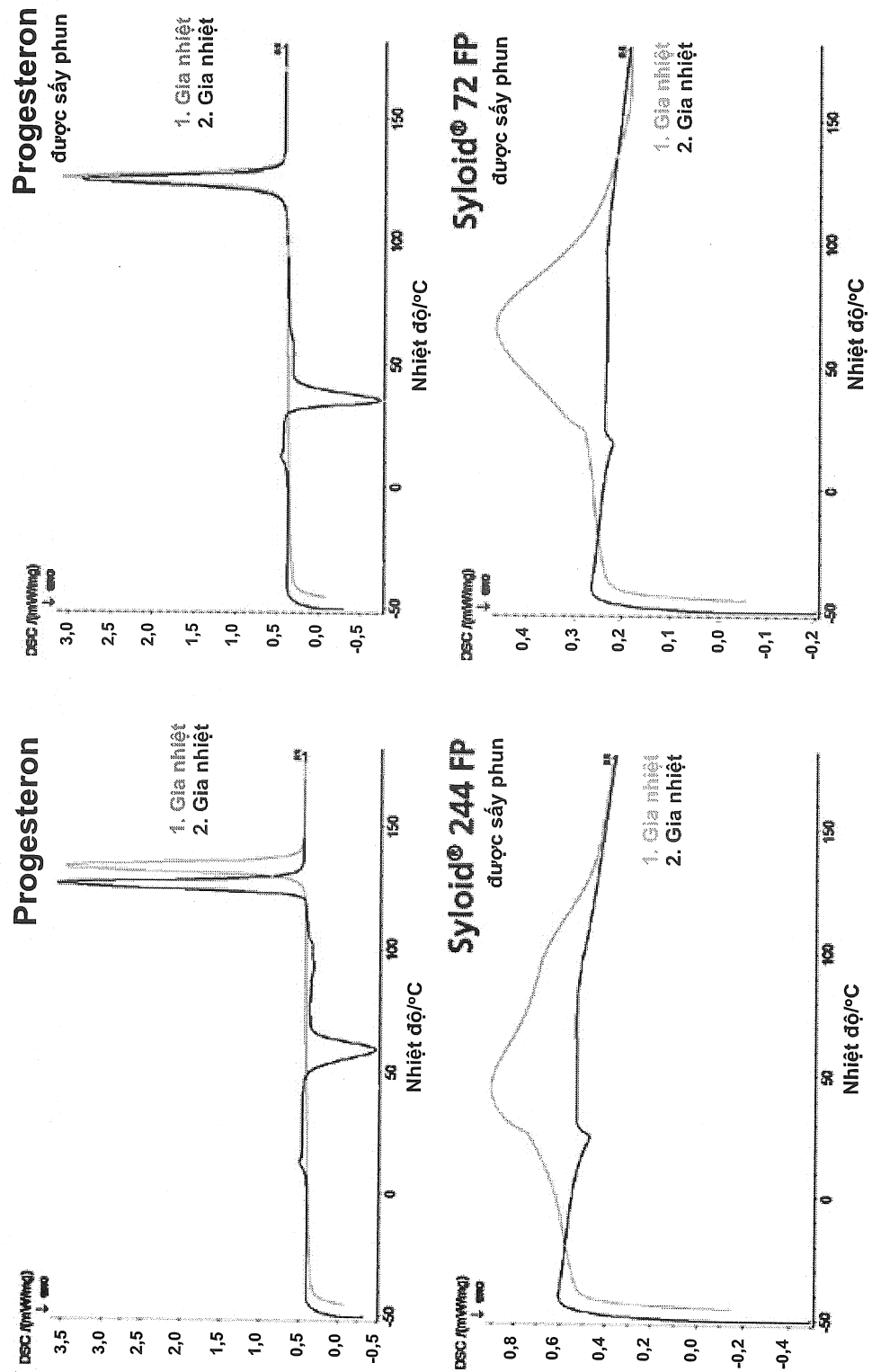


FIG. 5

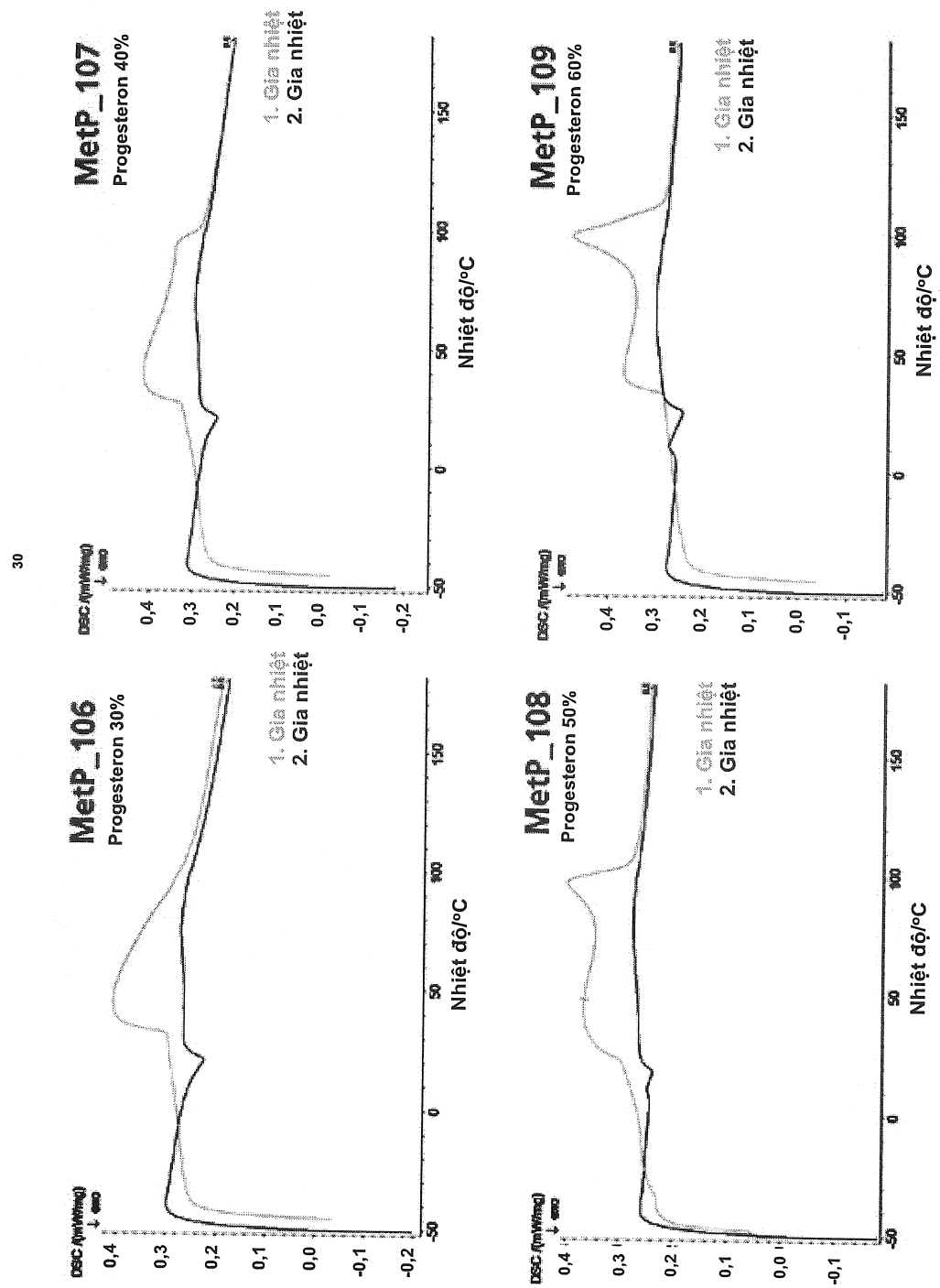


FIG. 6

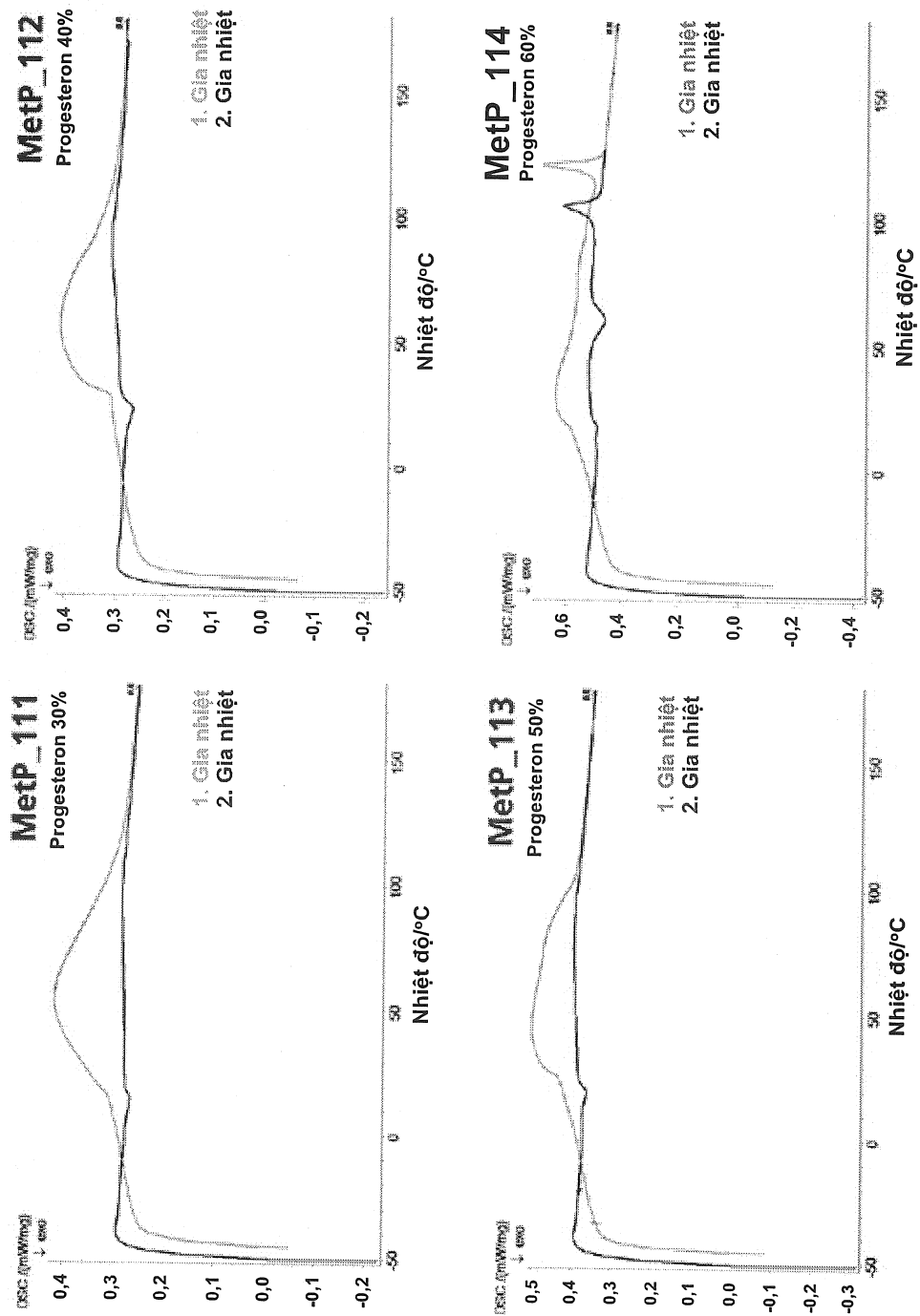


FIG. 7

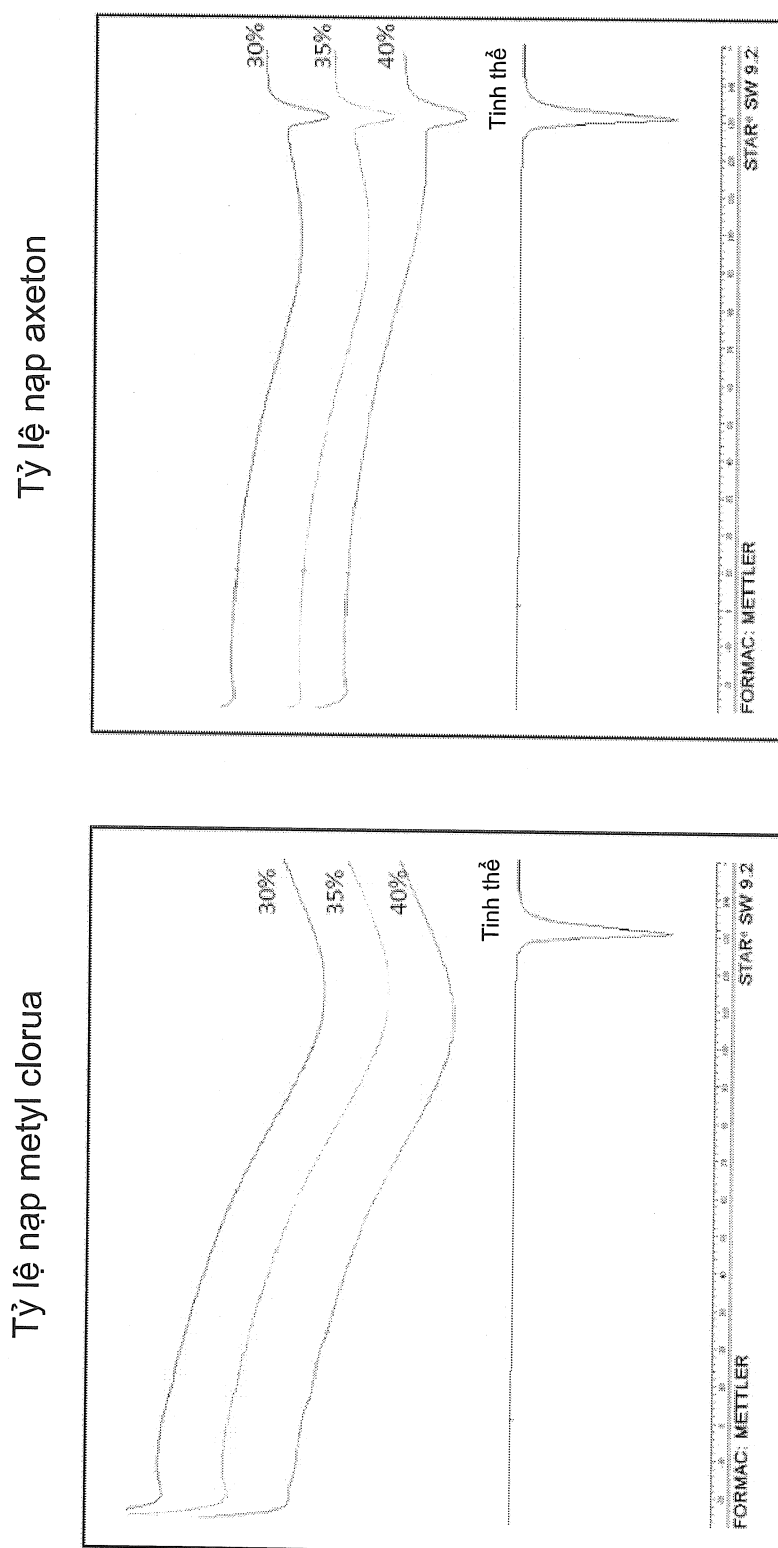


FIG. 8

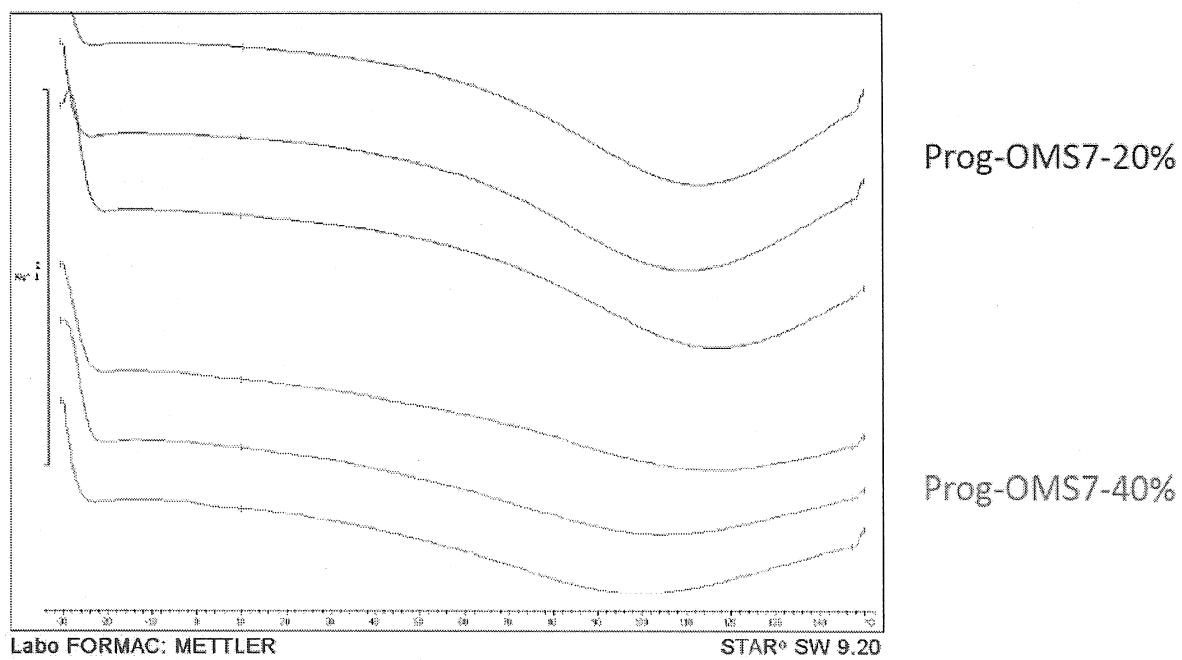


FIG. 9

Sự phân bố kích thước lỗ xốp (mô hình giải hấp BJH)

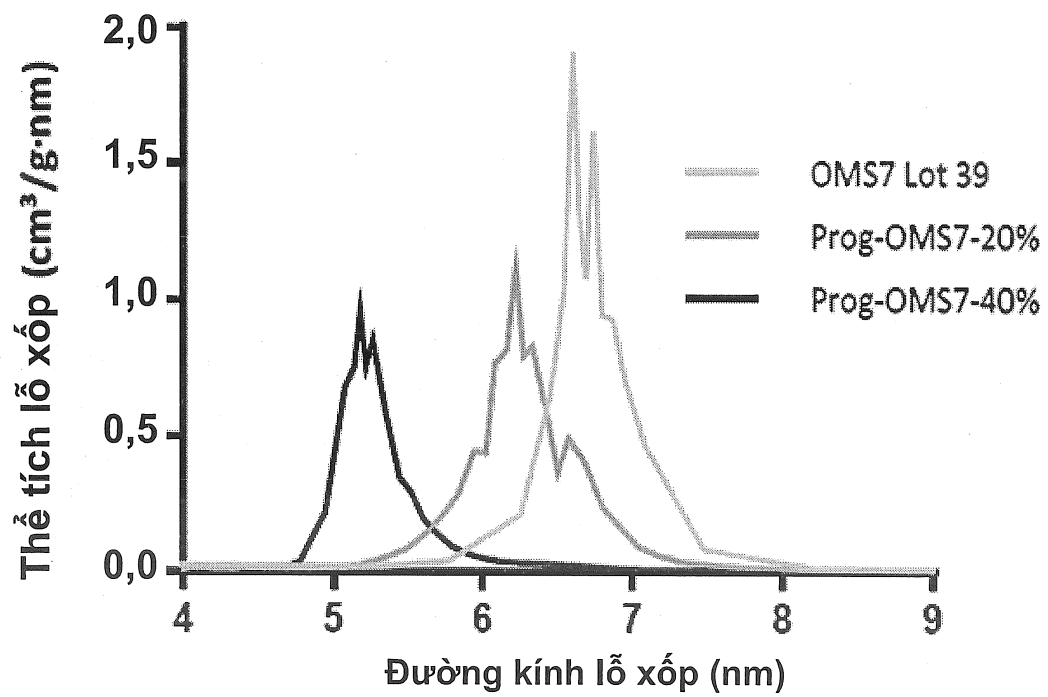


FIG. 10

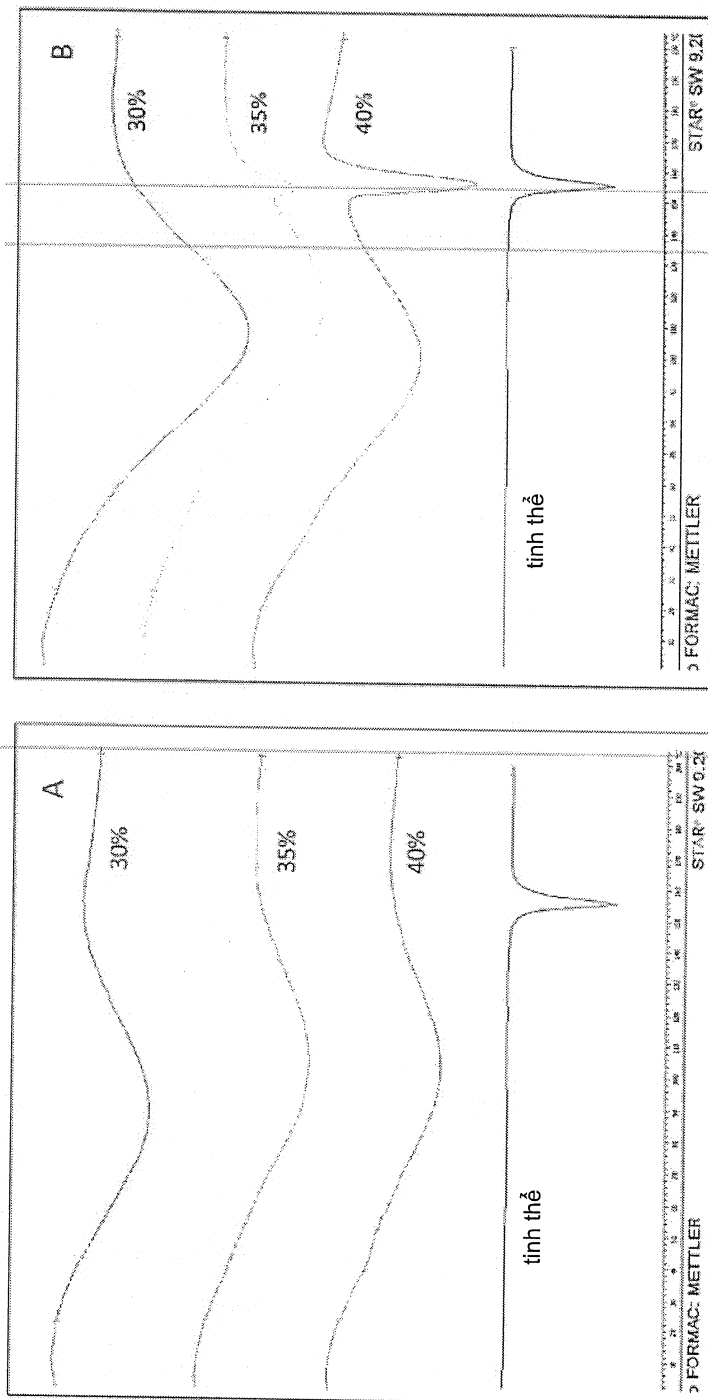


FIG. 11

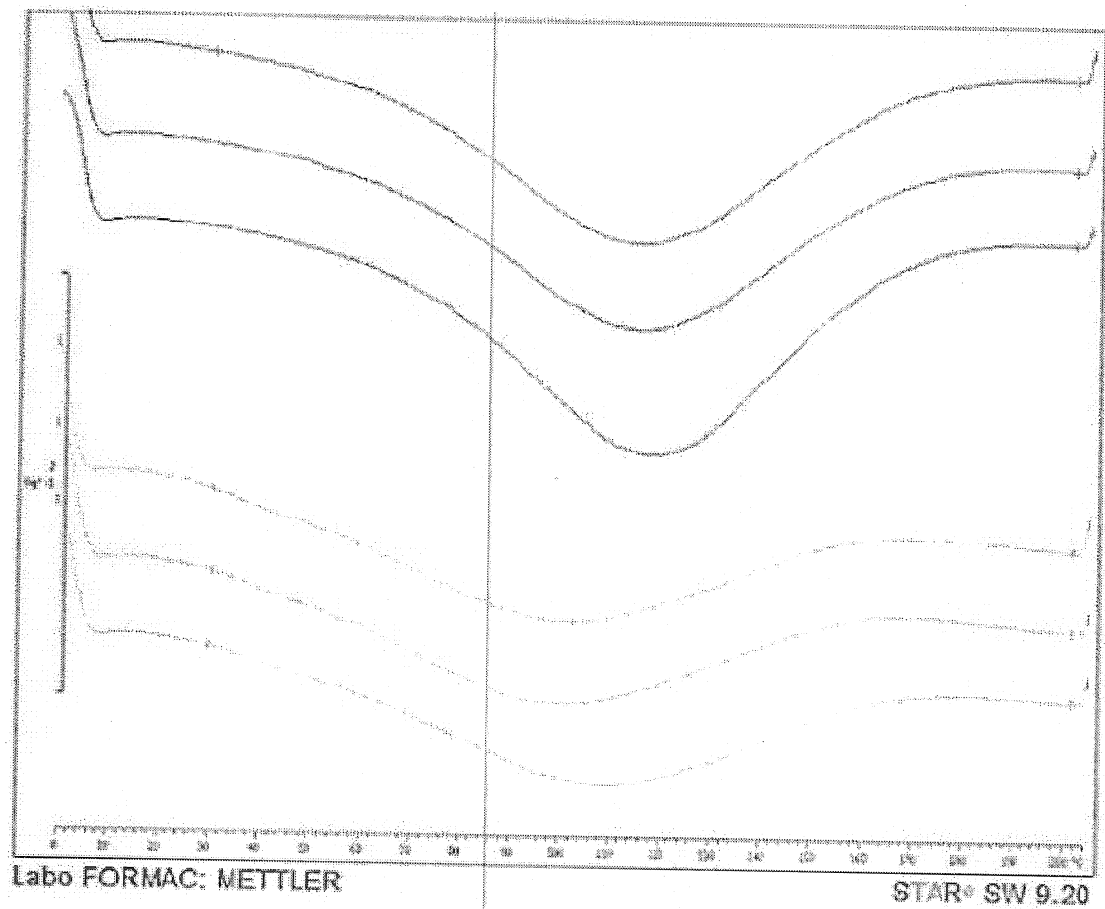


FIG. 12

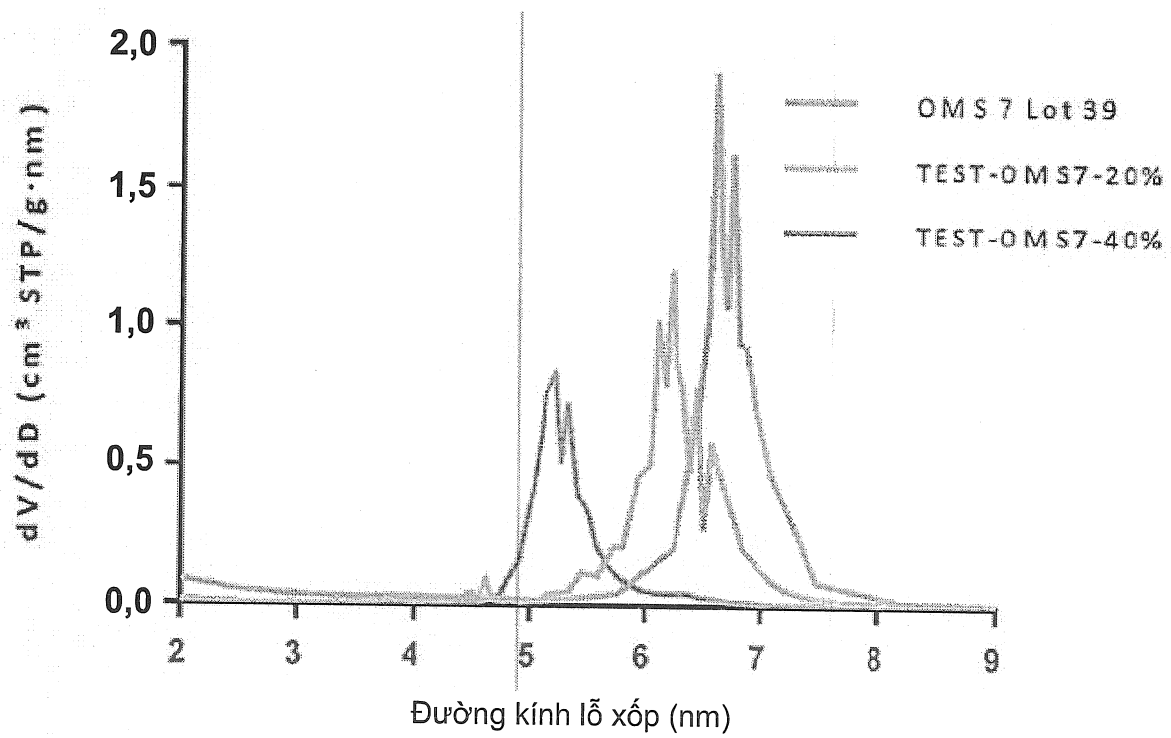


FIG. 13

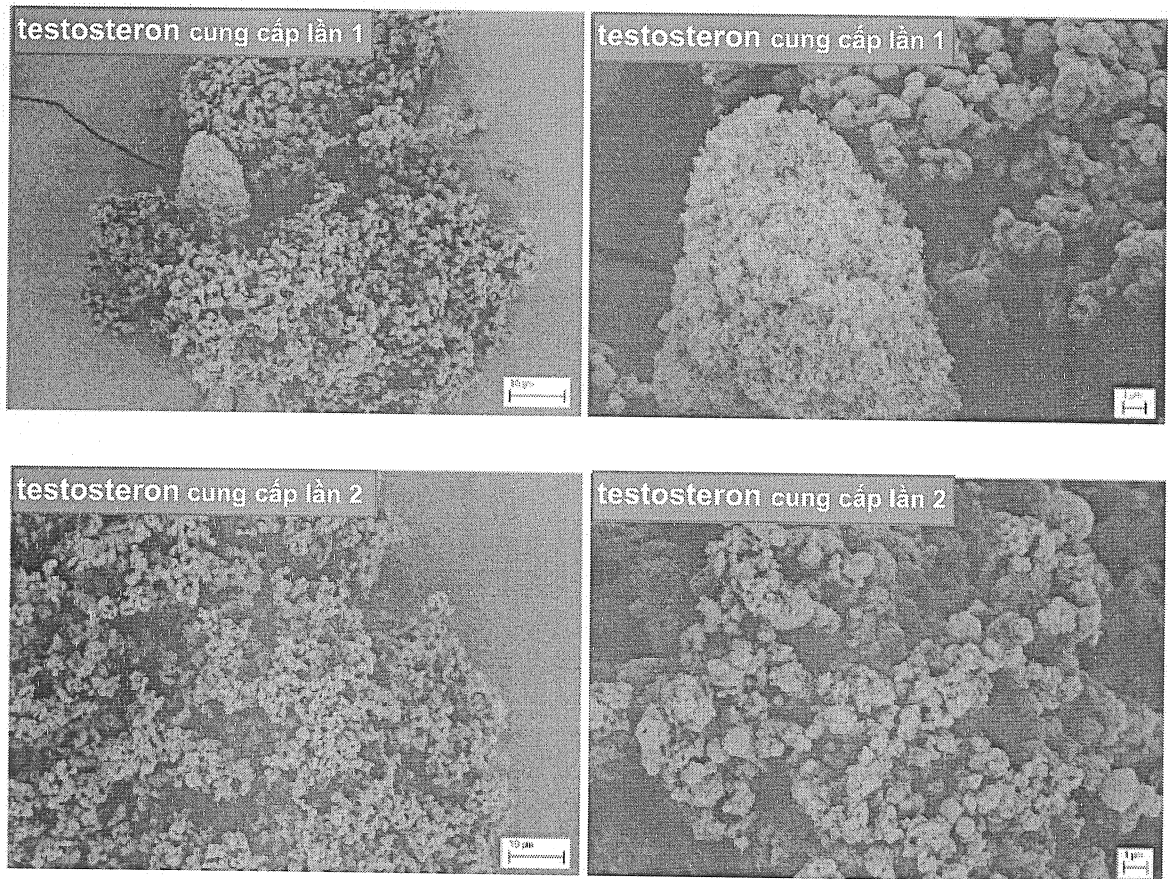


FIG. 14

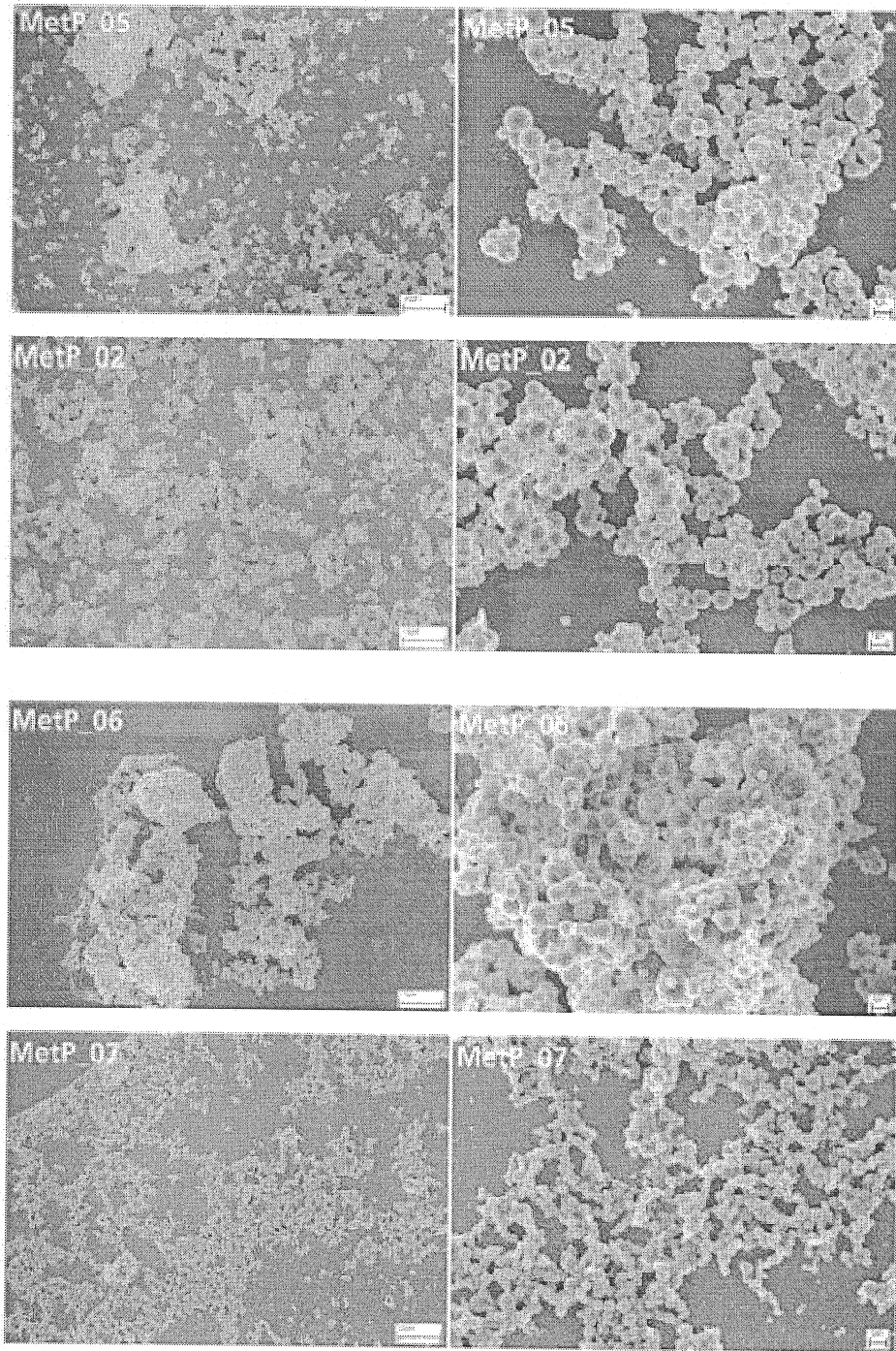


FIG. 15A

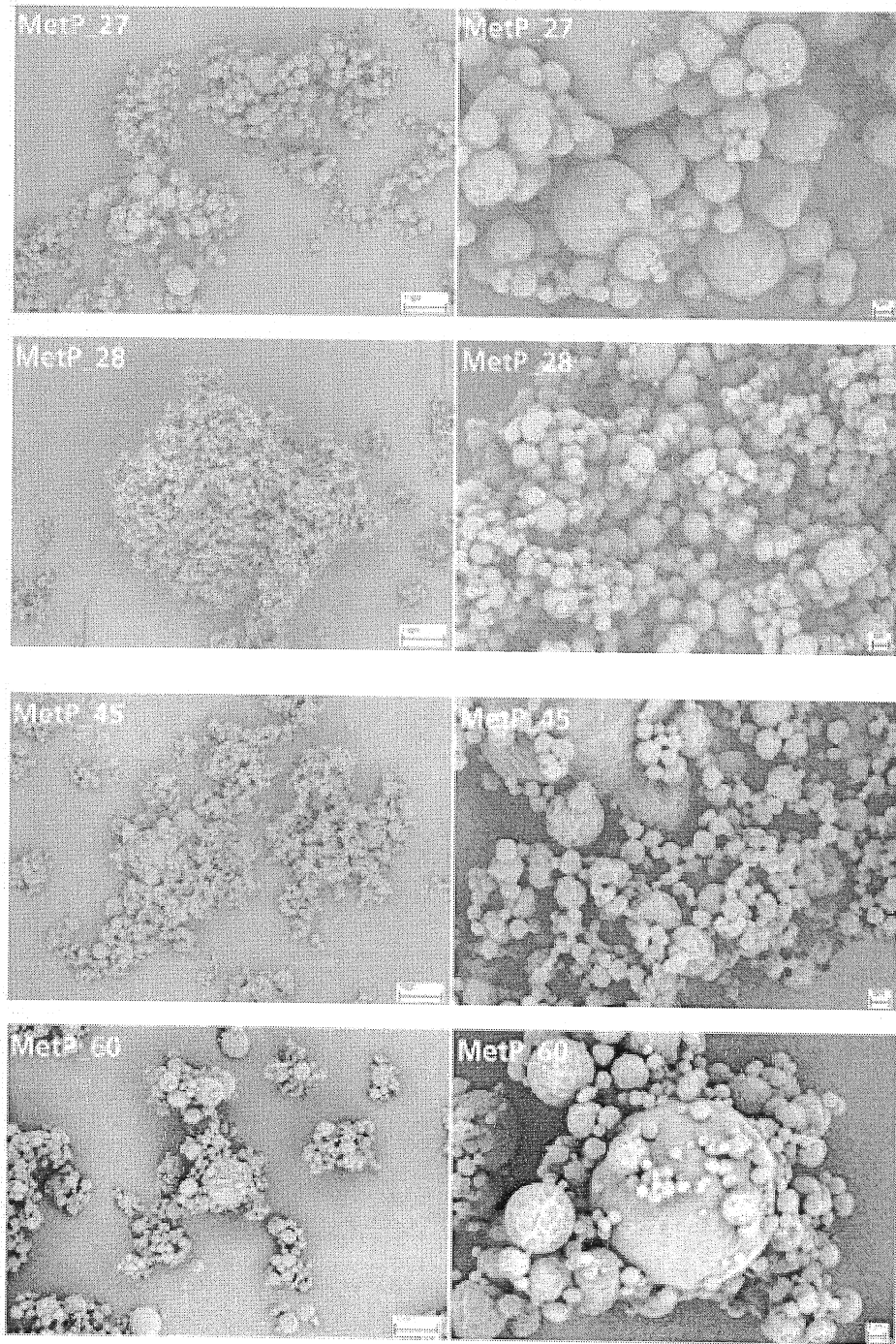


FIG. 15B

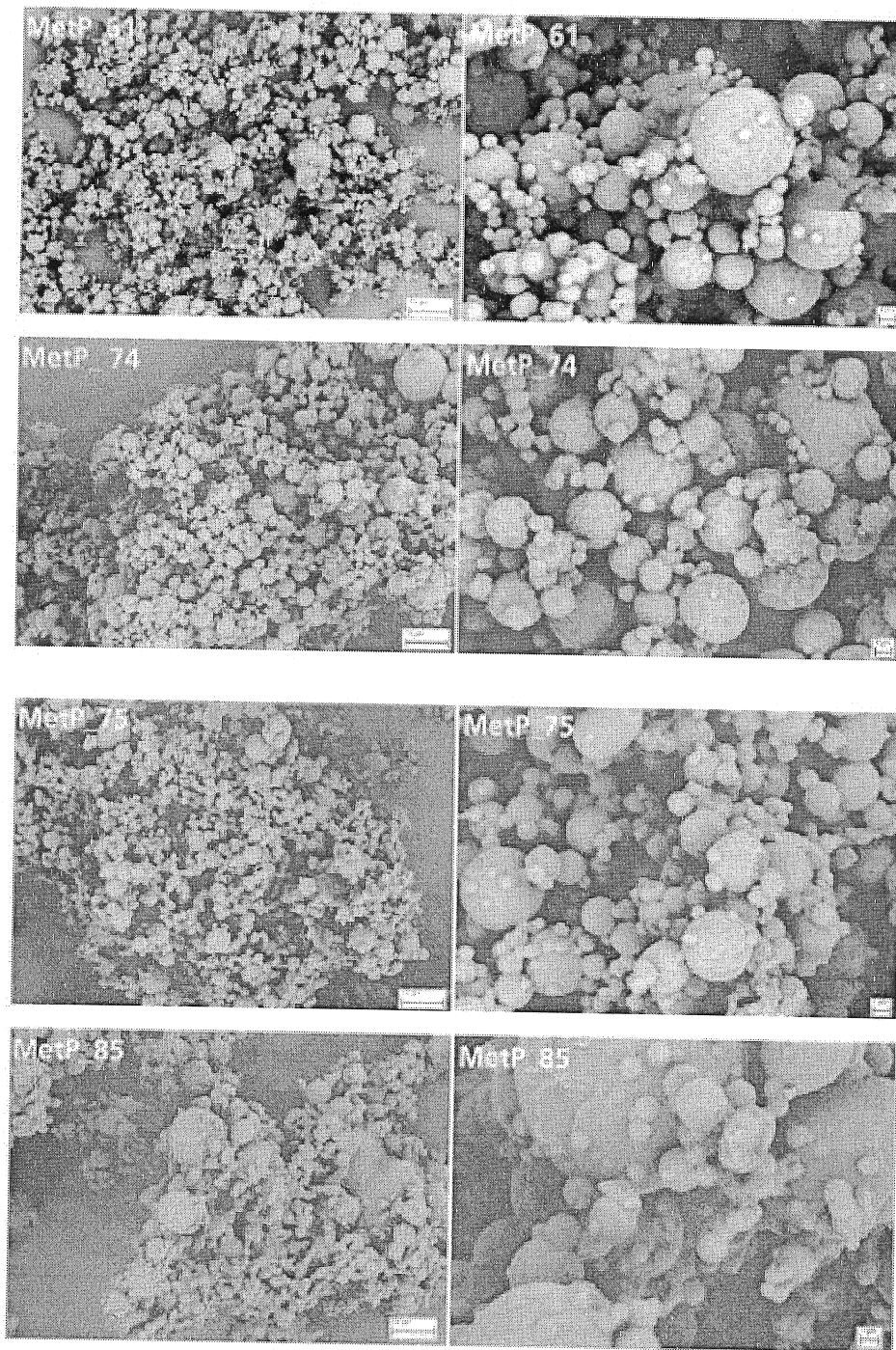


FIG. 15C

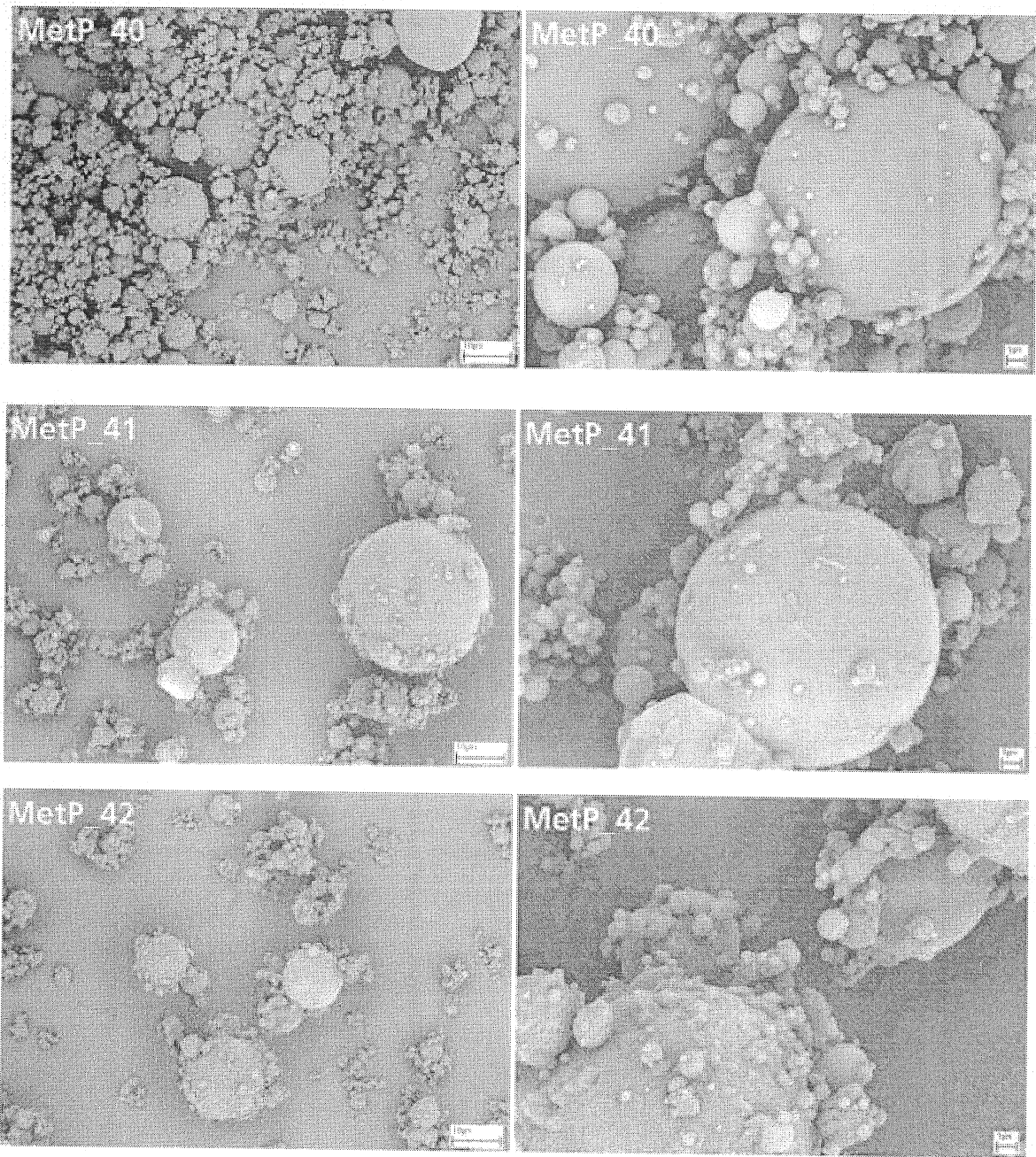


FIG. 16

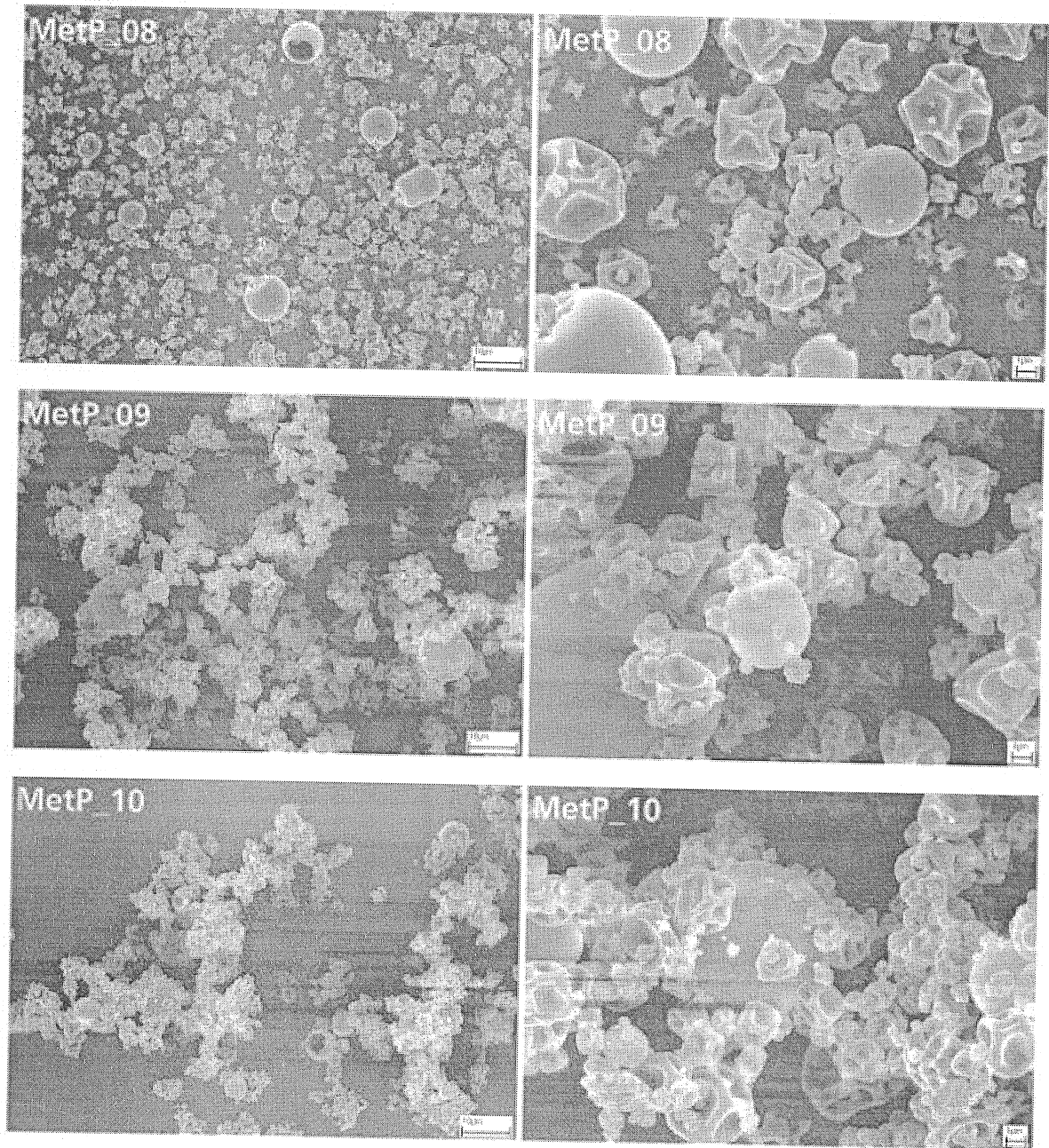


FIG. 17A

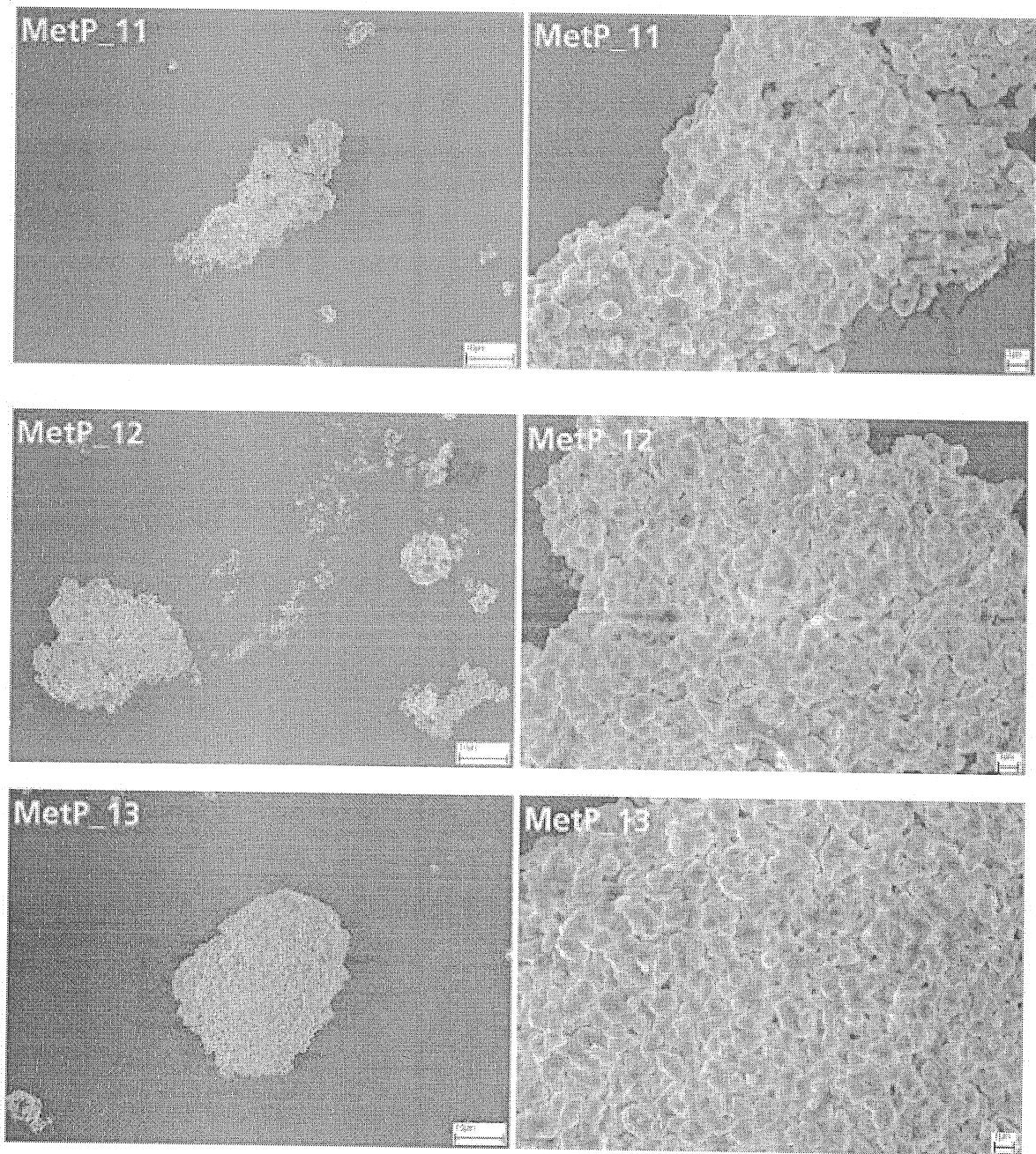


FIG. 17B

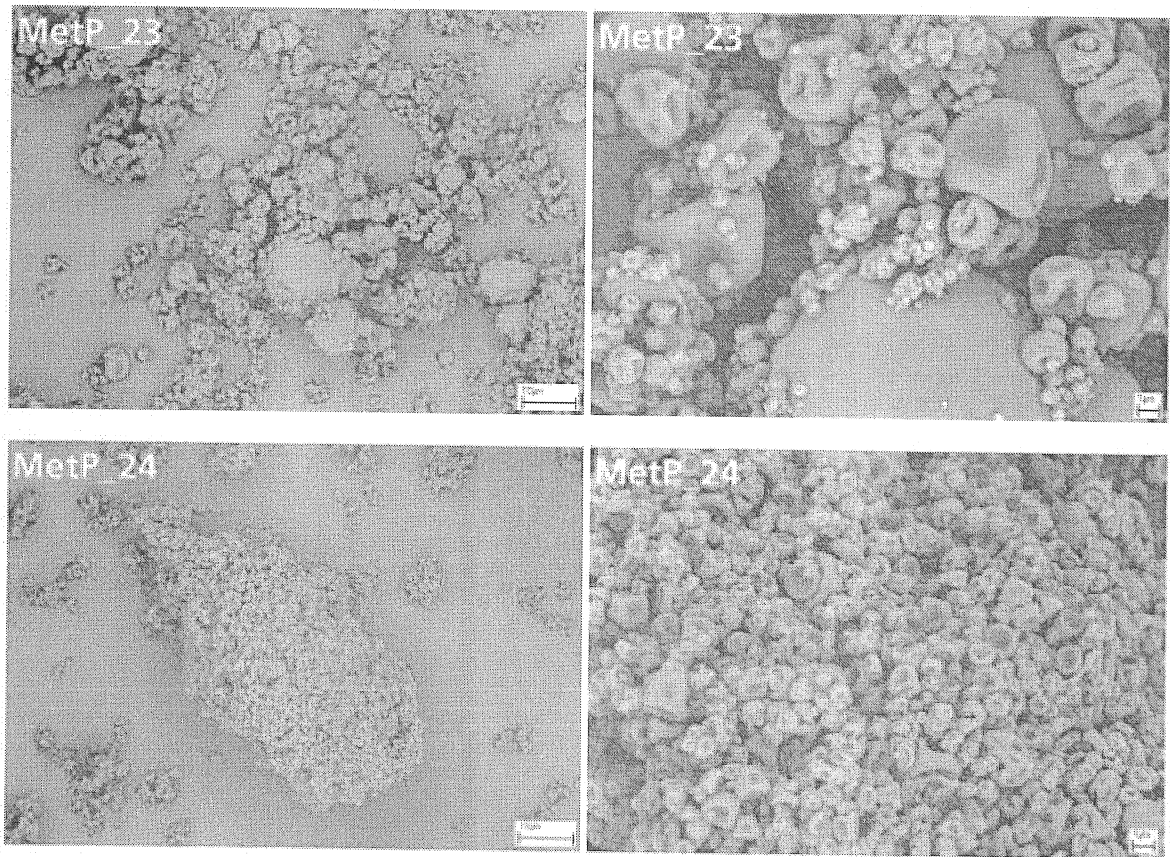


FIG. 18

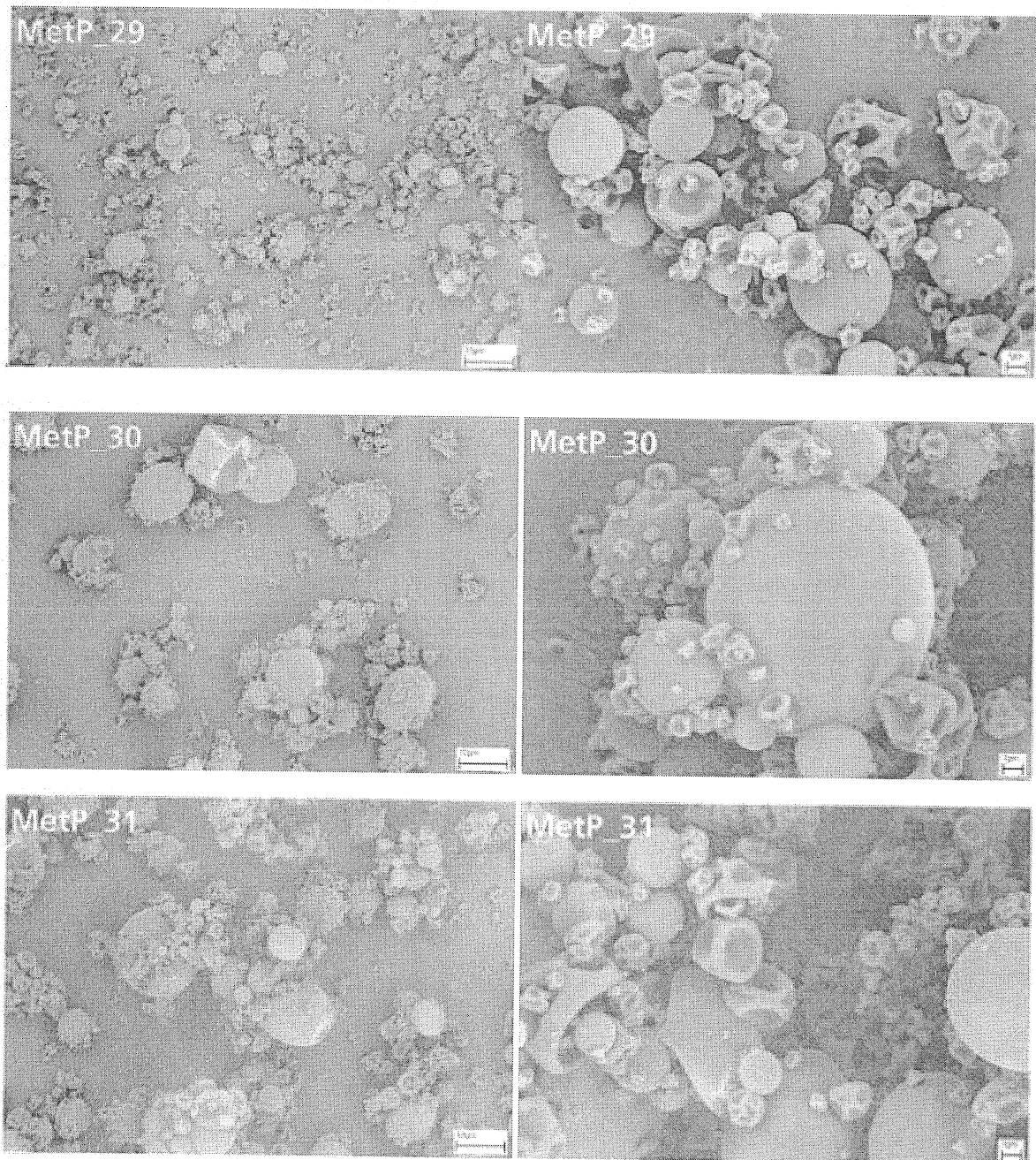


FIG. 19A

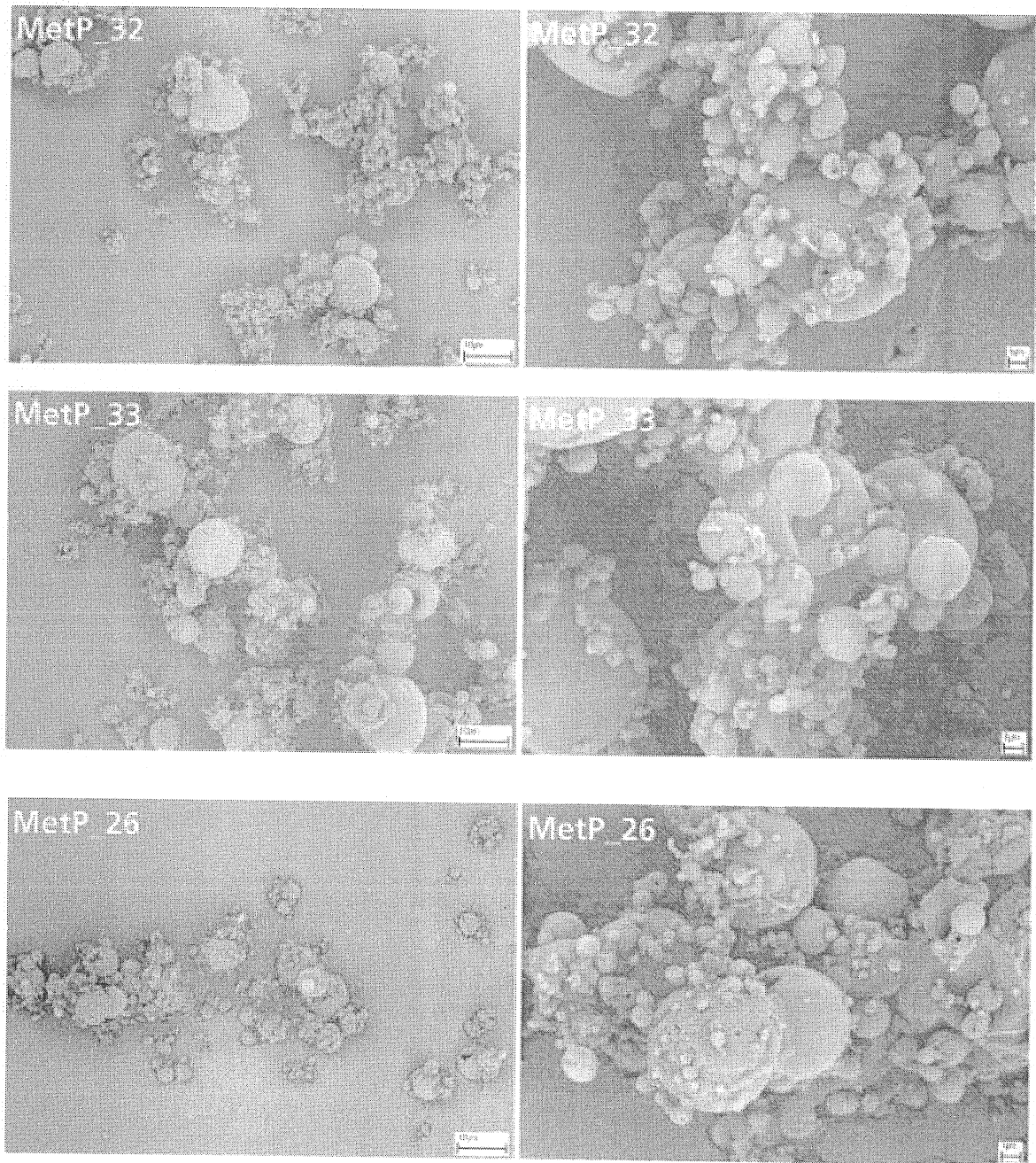


FIG. 19B

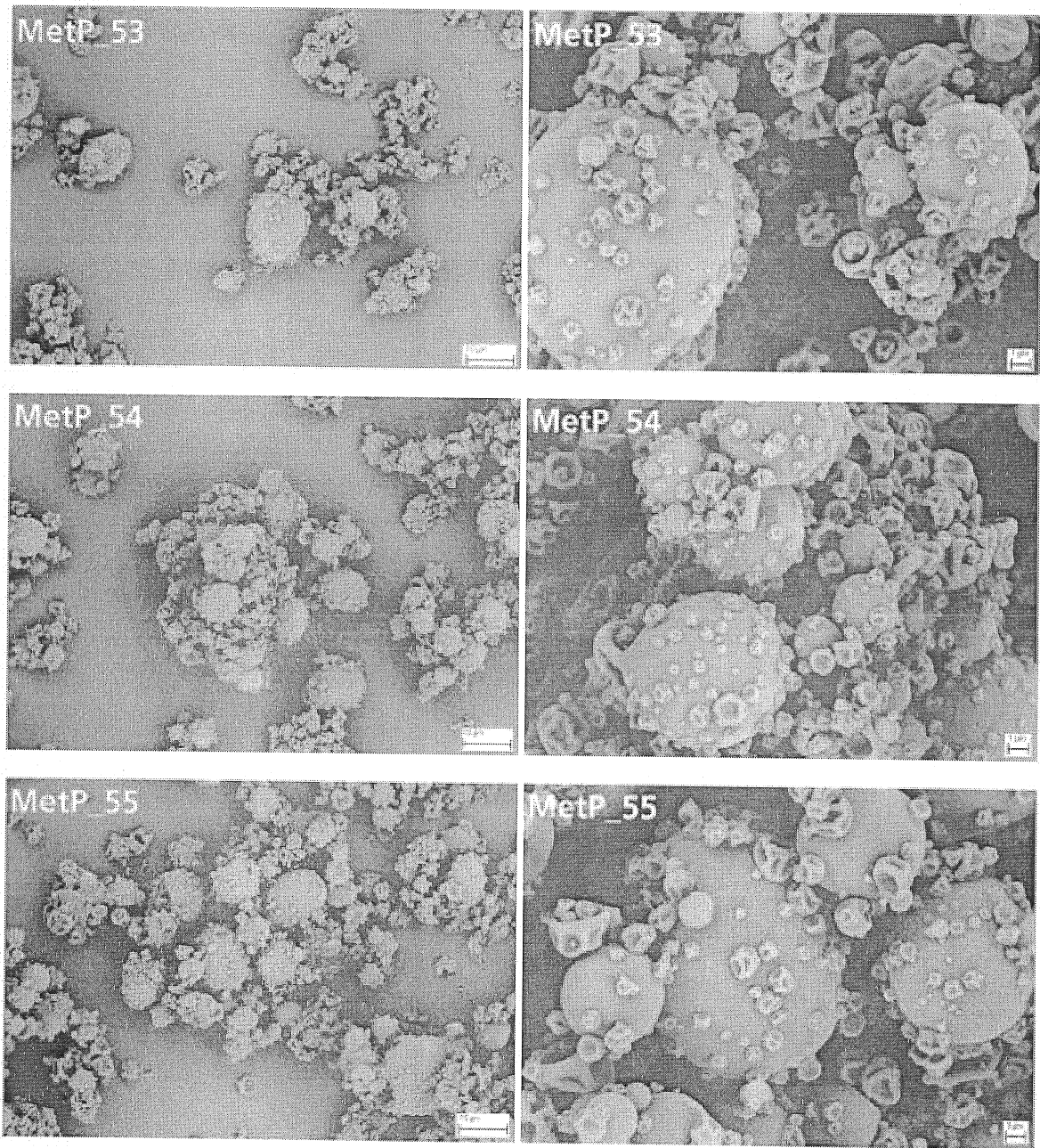


FIG. 19C

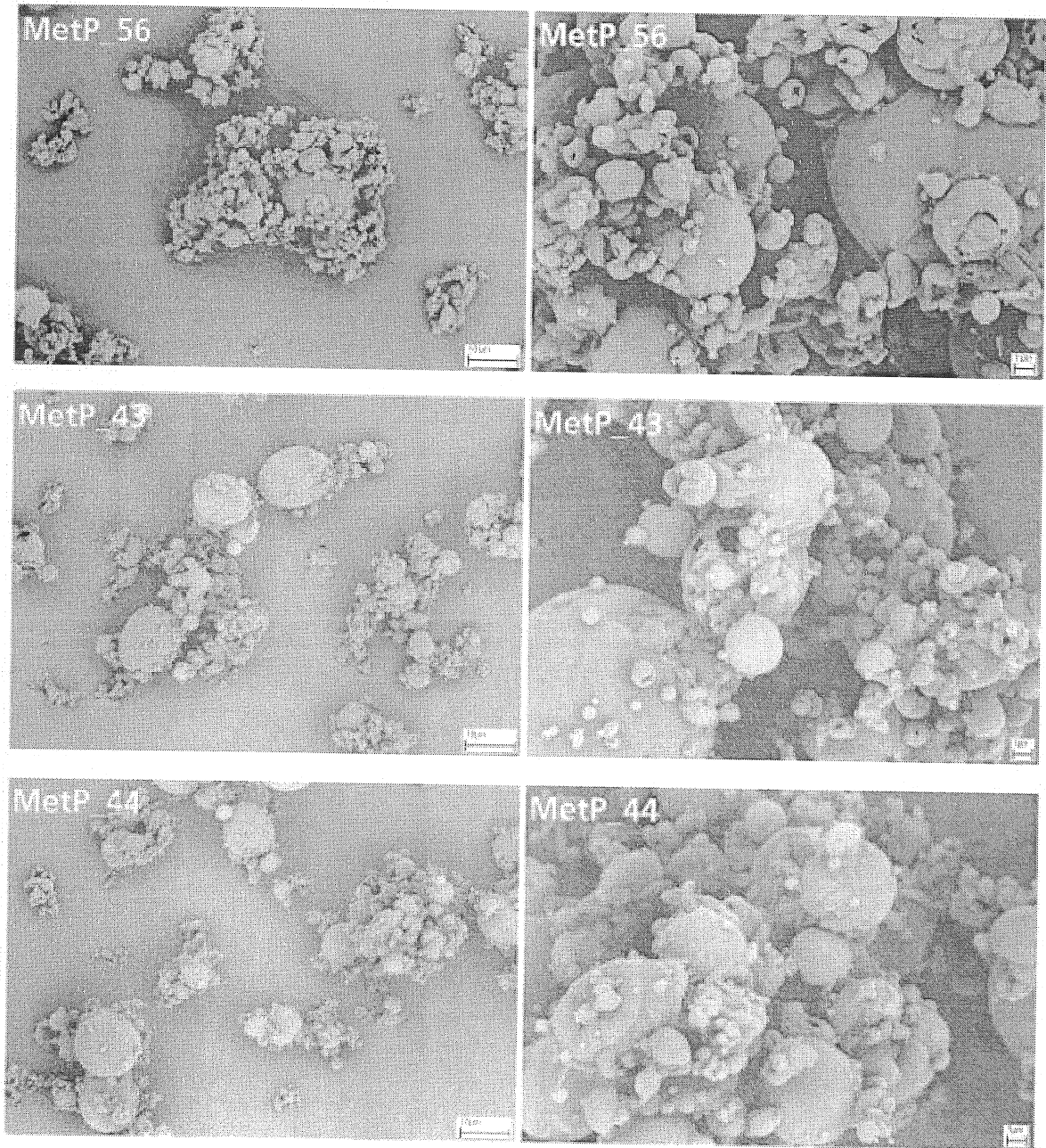


FIG. 19D

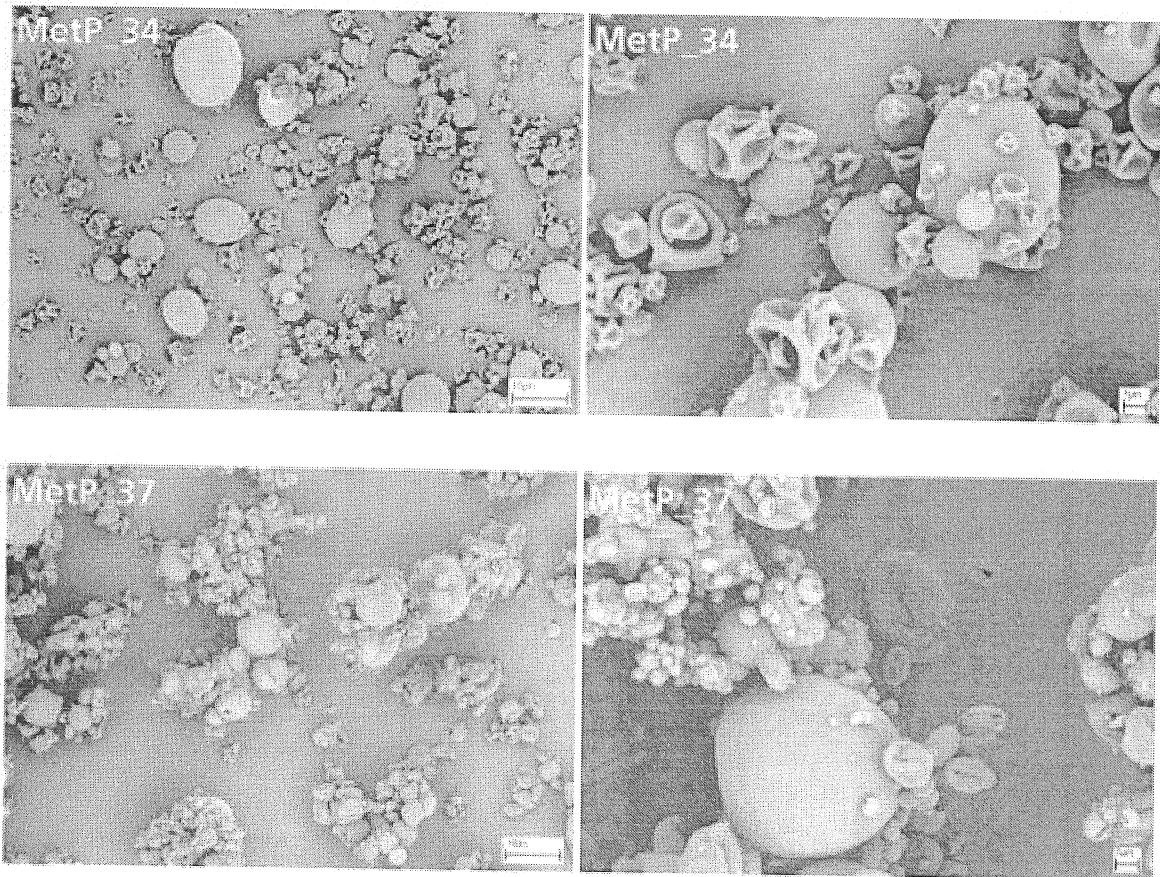


FIG. 19E

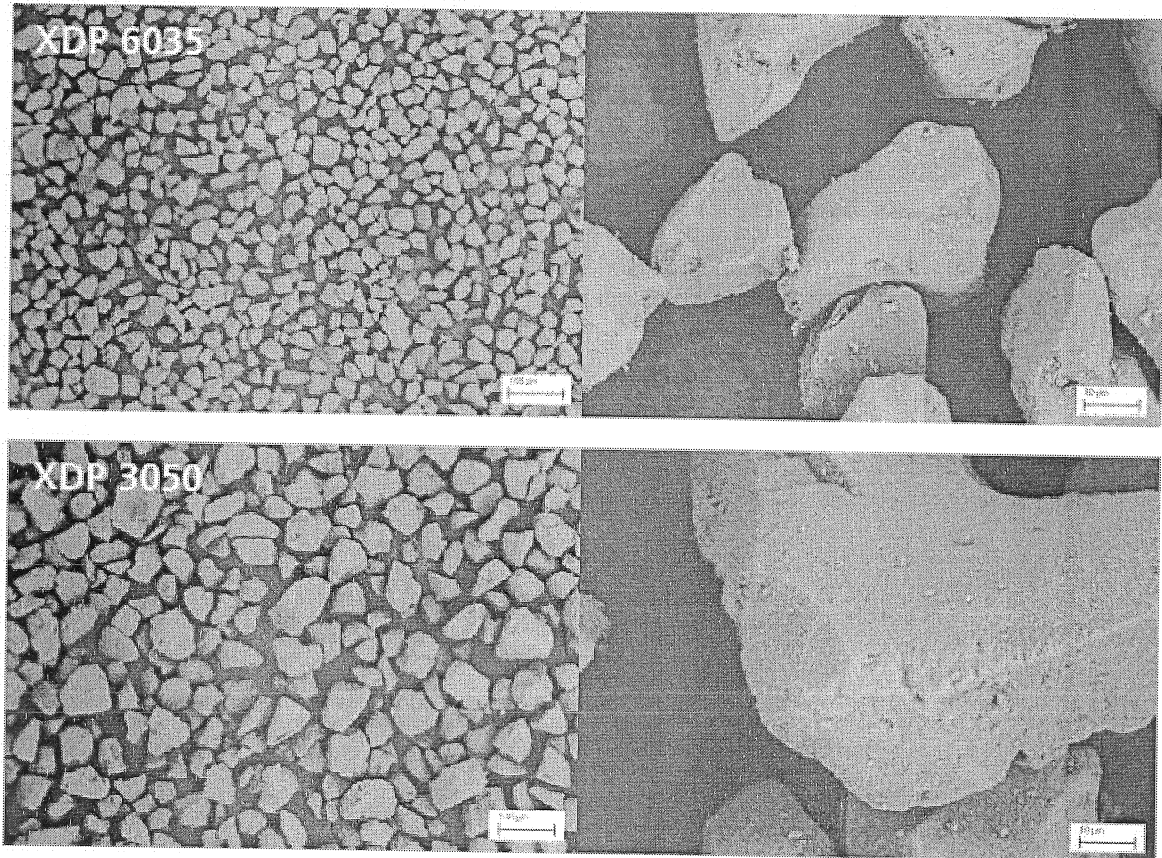


FIG. 20A

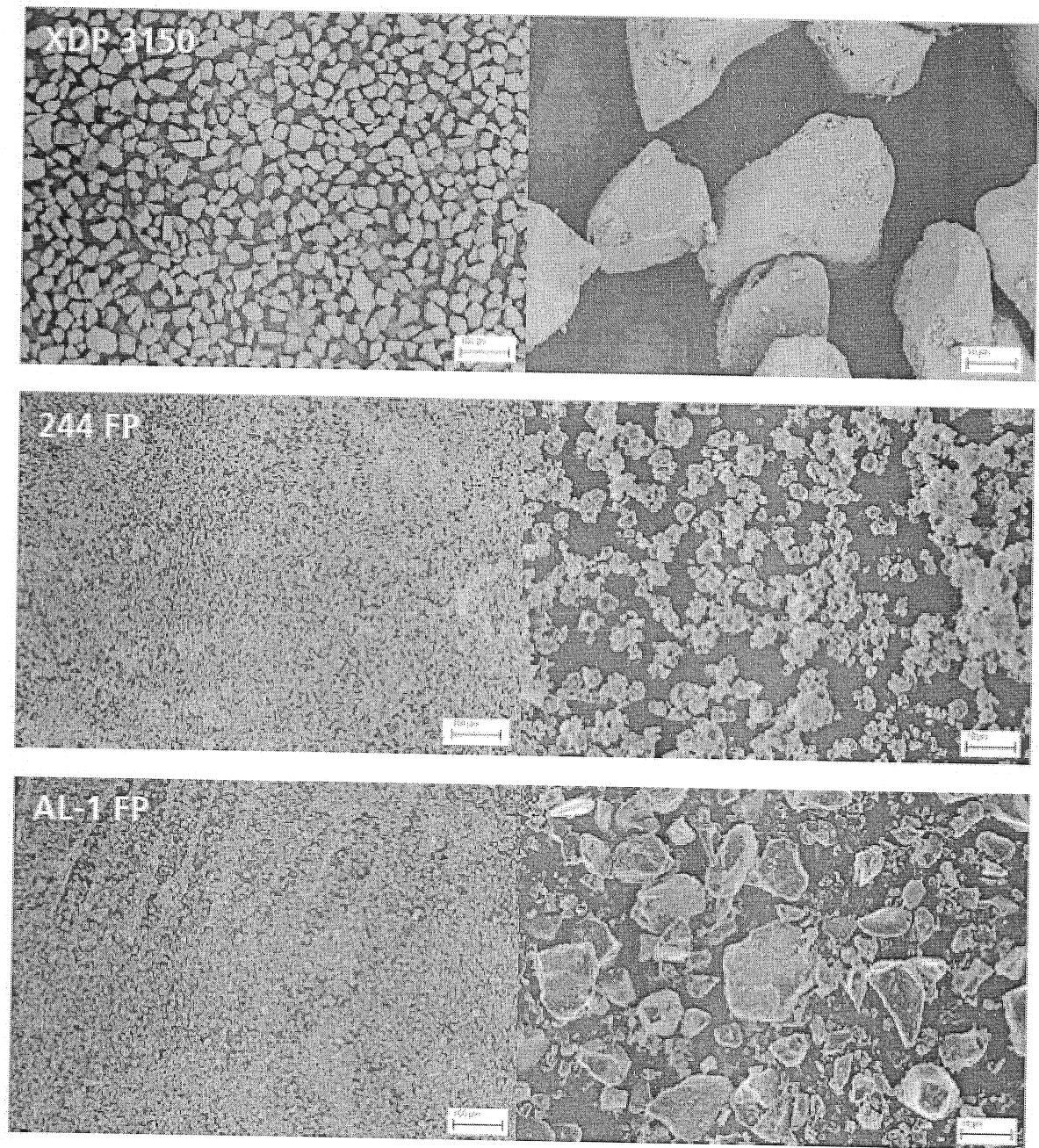


FIG. 20B

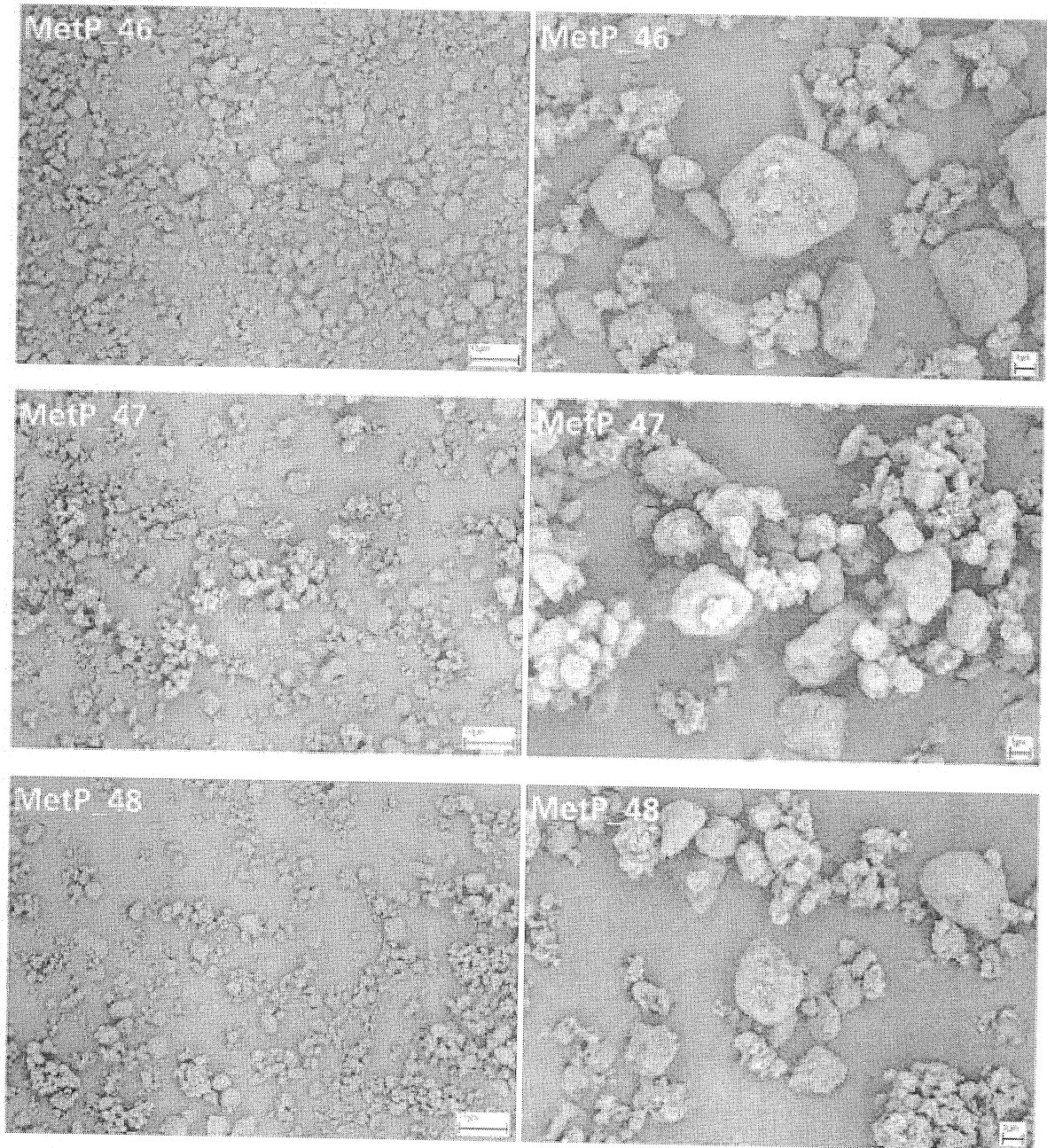


FIG. 21A

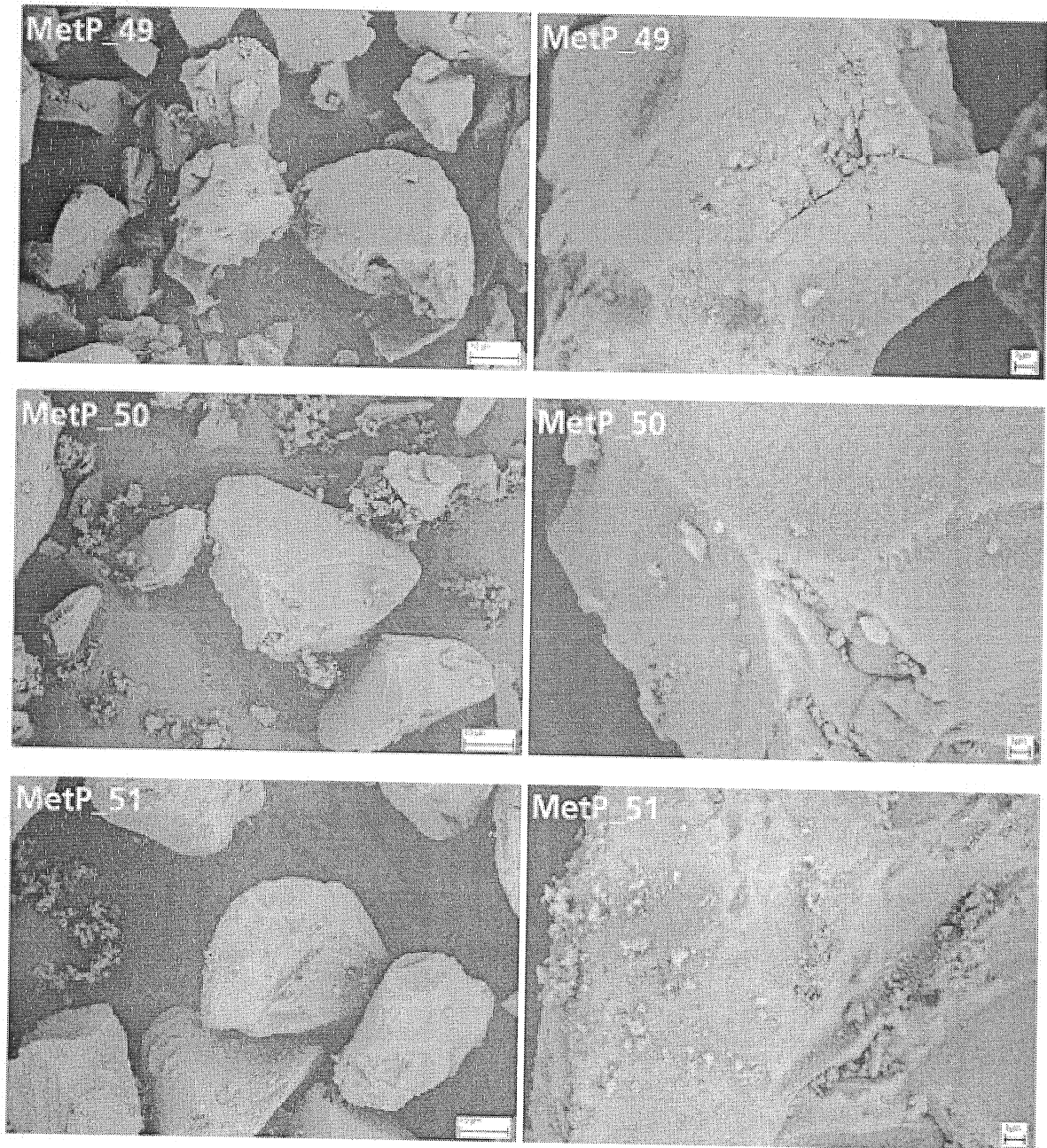


FIG. 21B

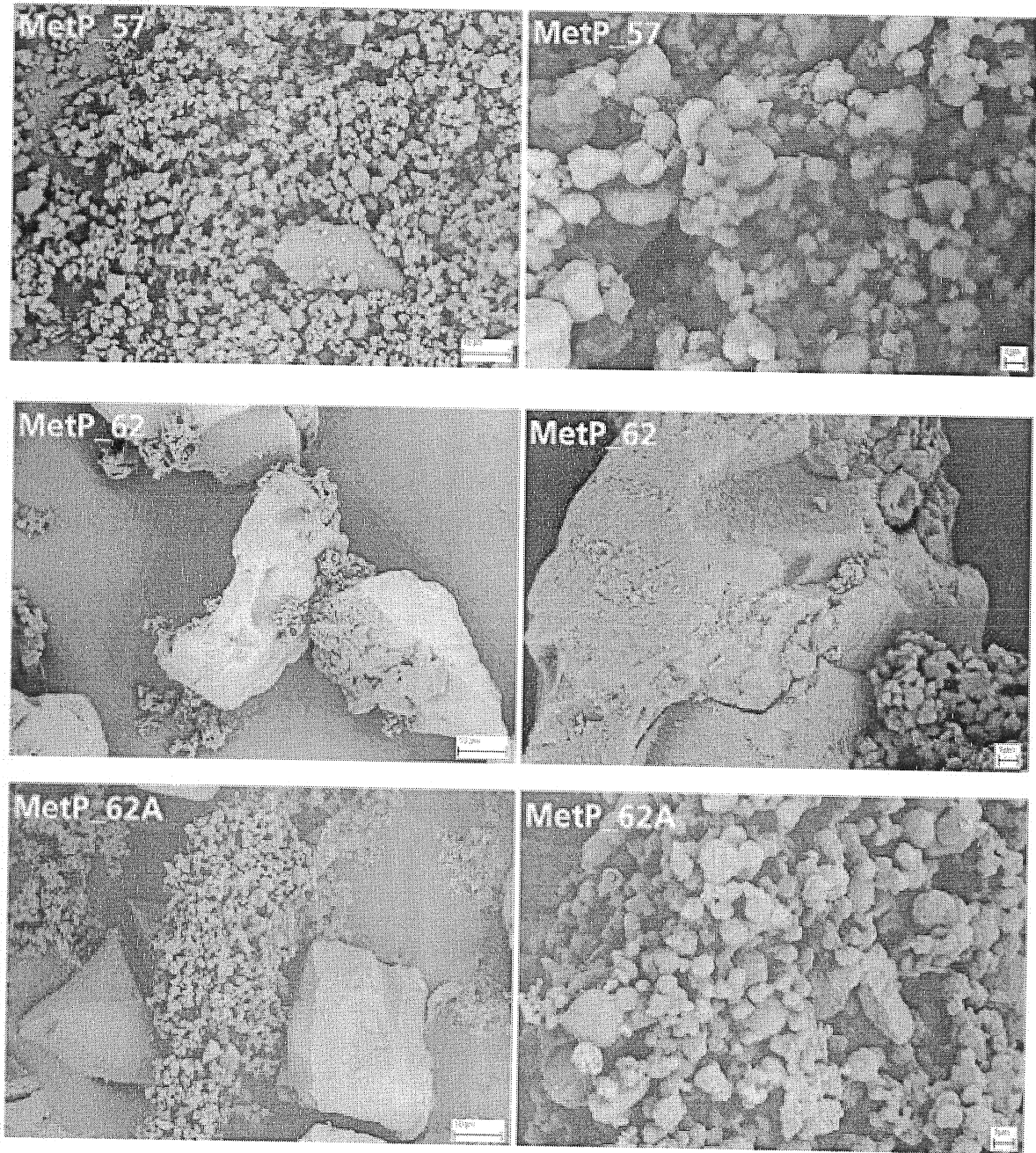


FIG. 21C

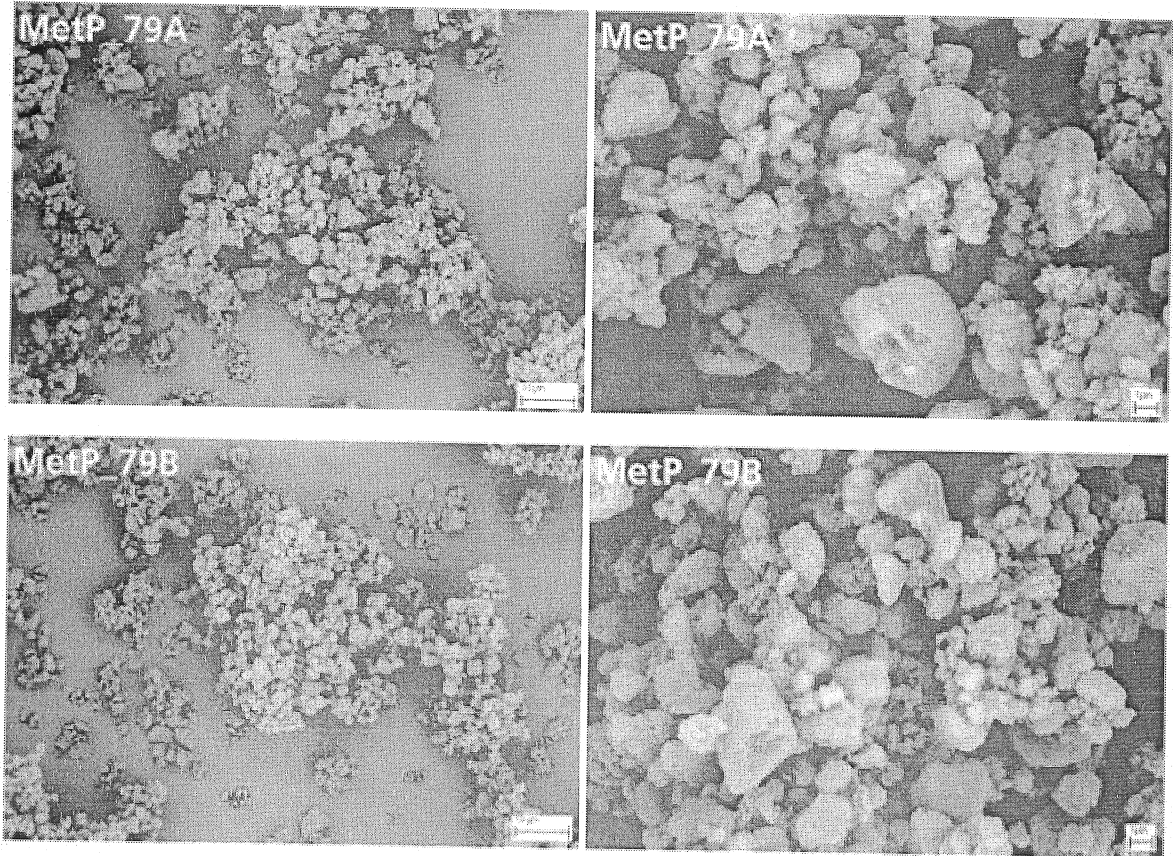


FIG. 21D

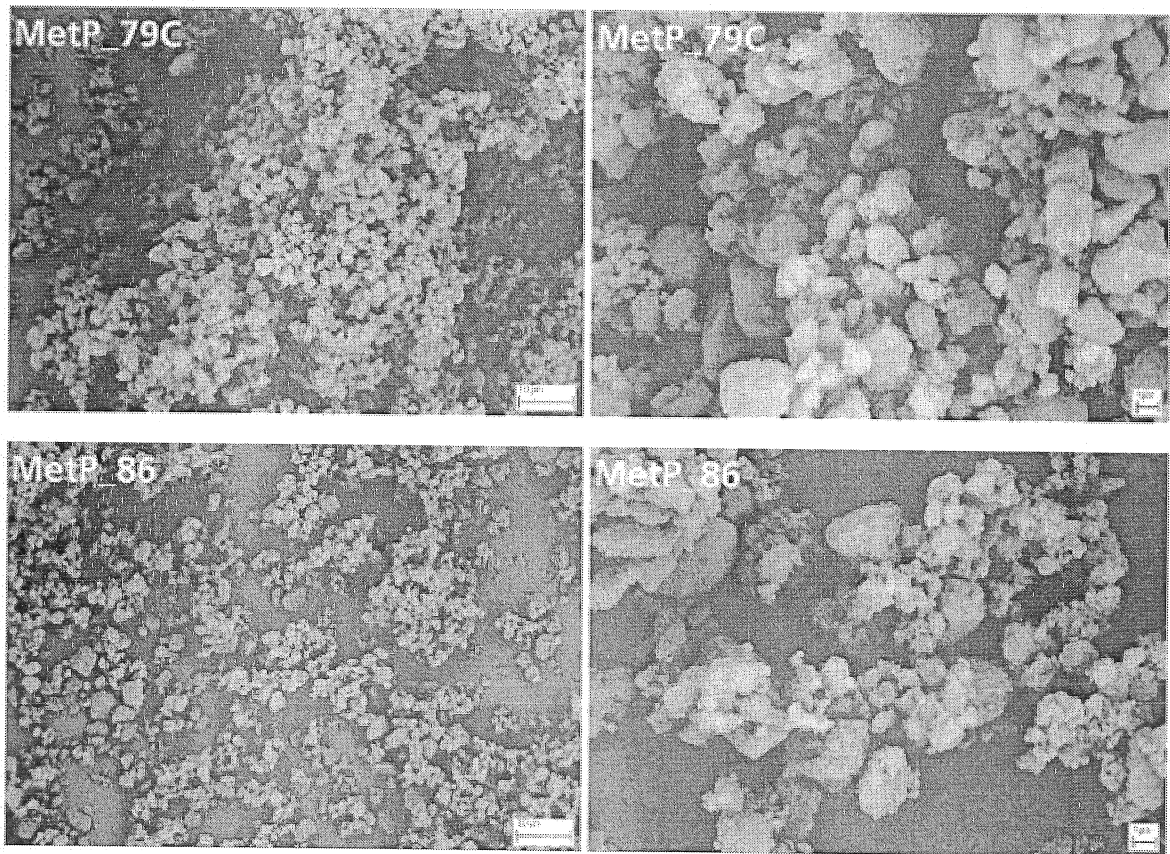


FIG. 21E

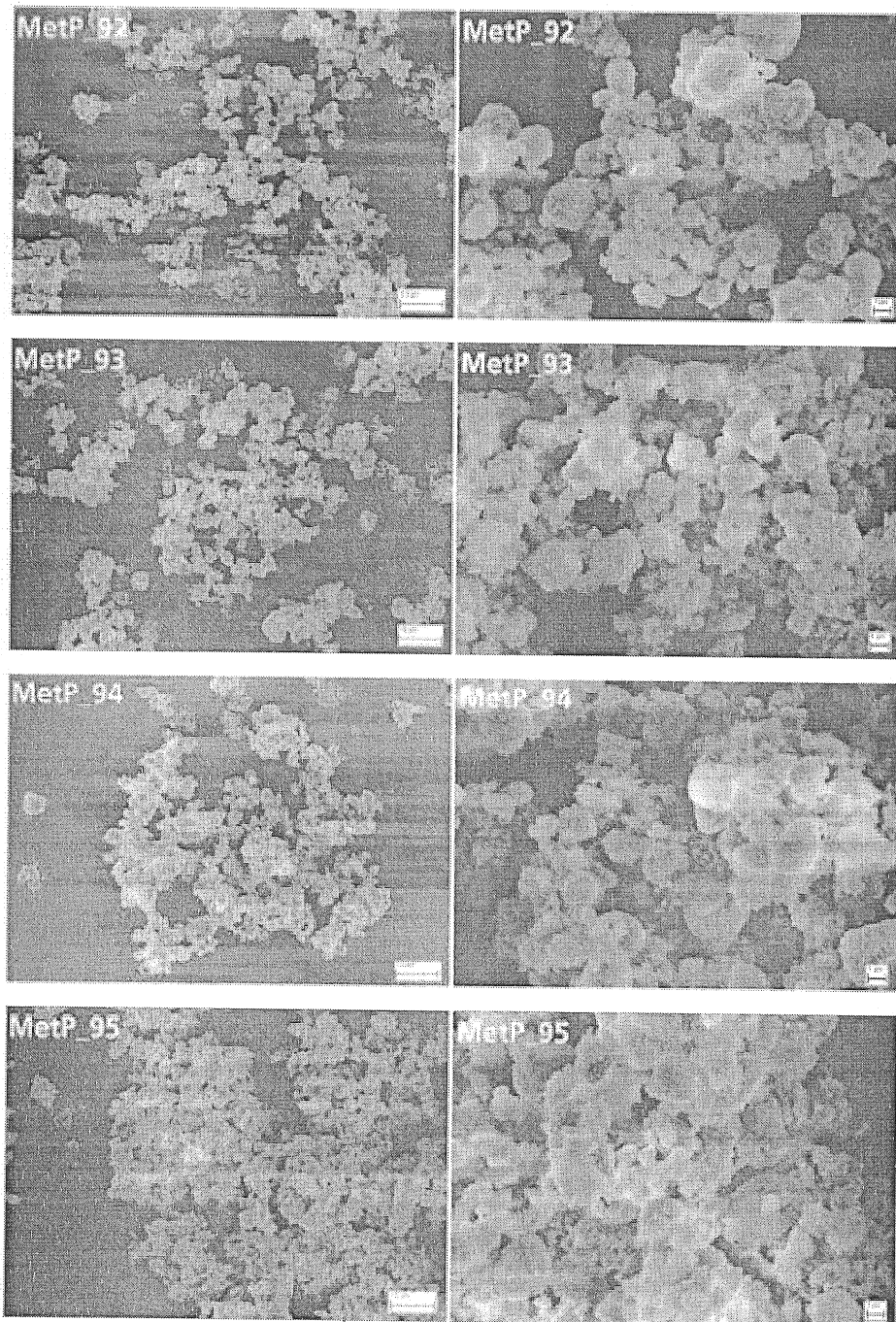


FIG. 22

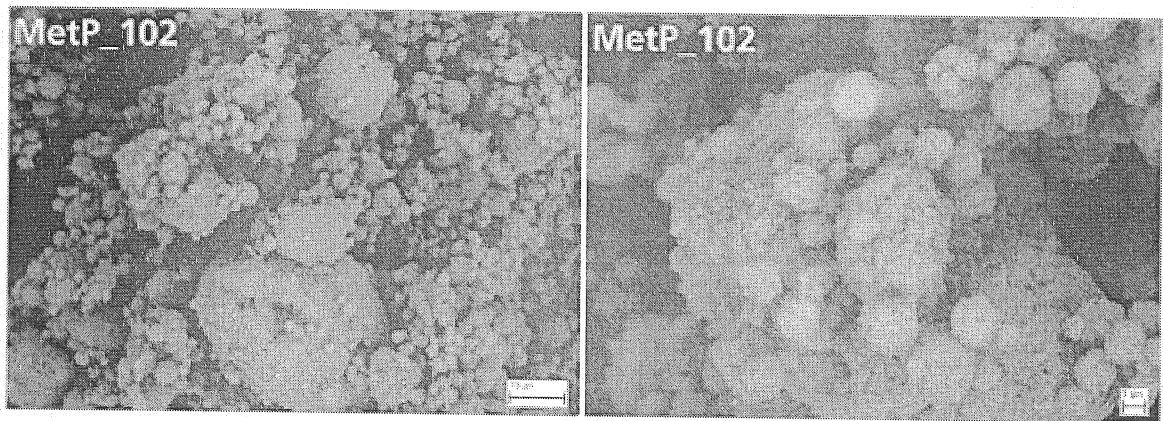


FIG. 23

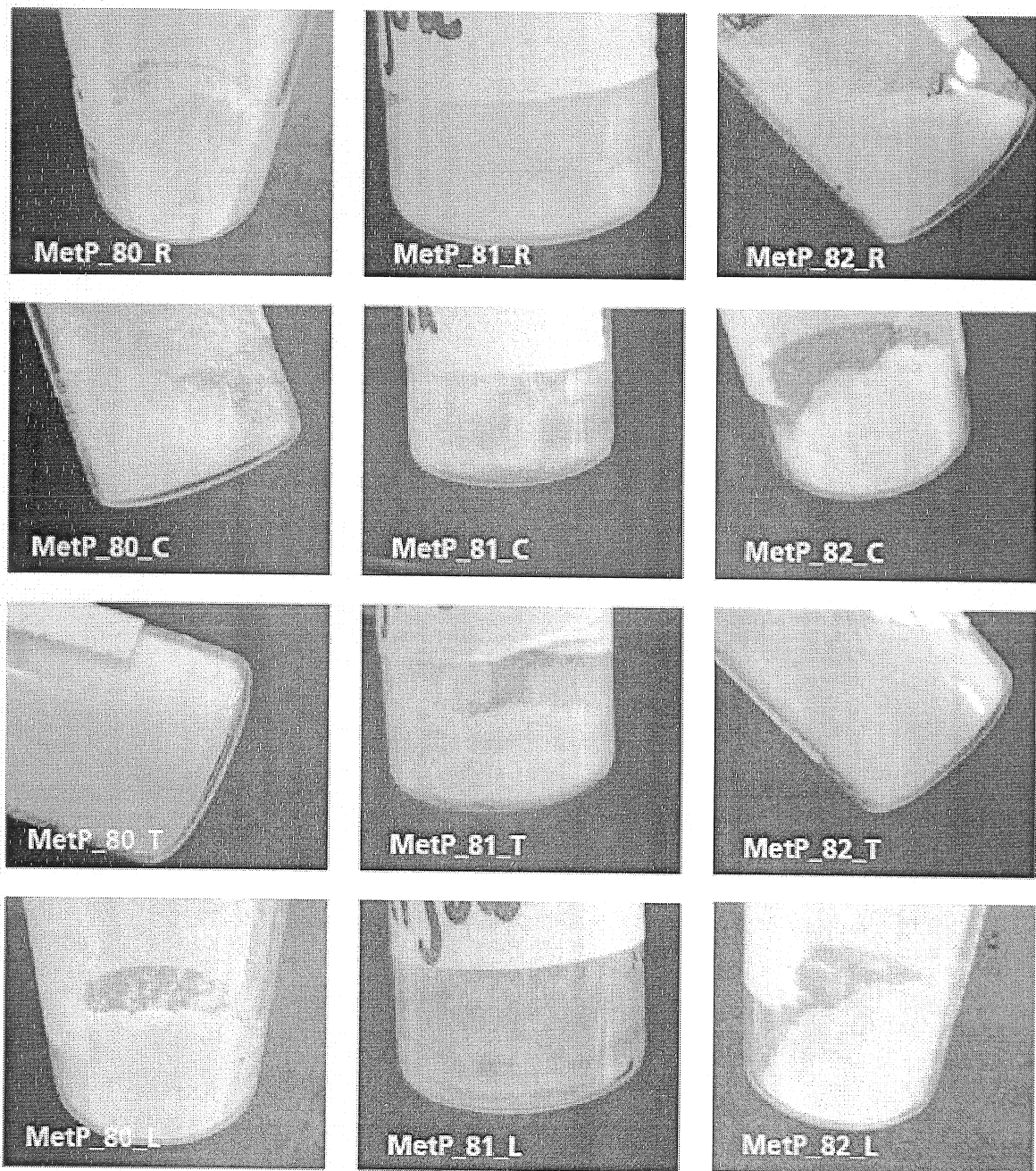


FIG. 24

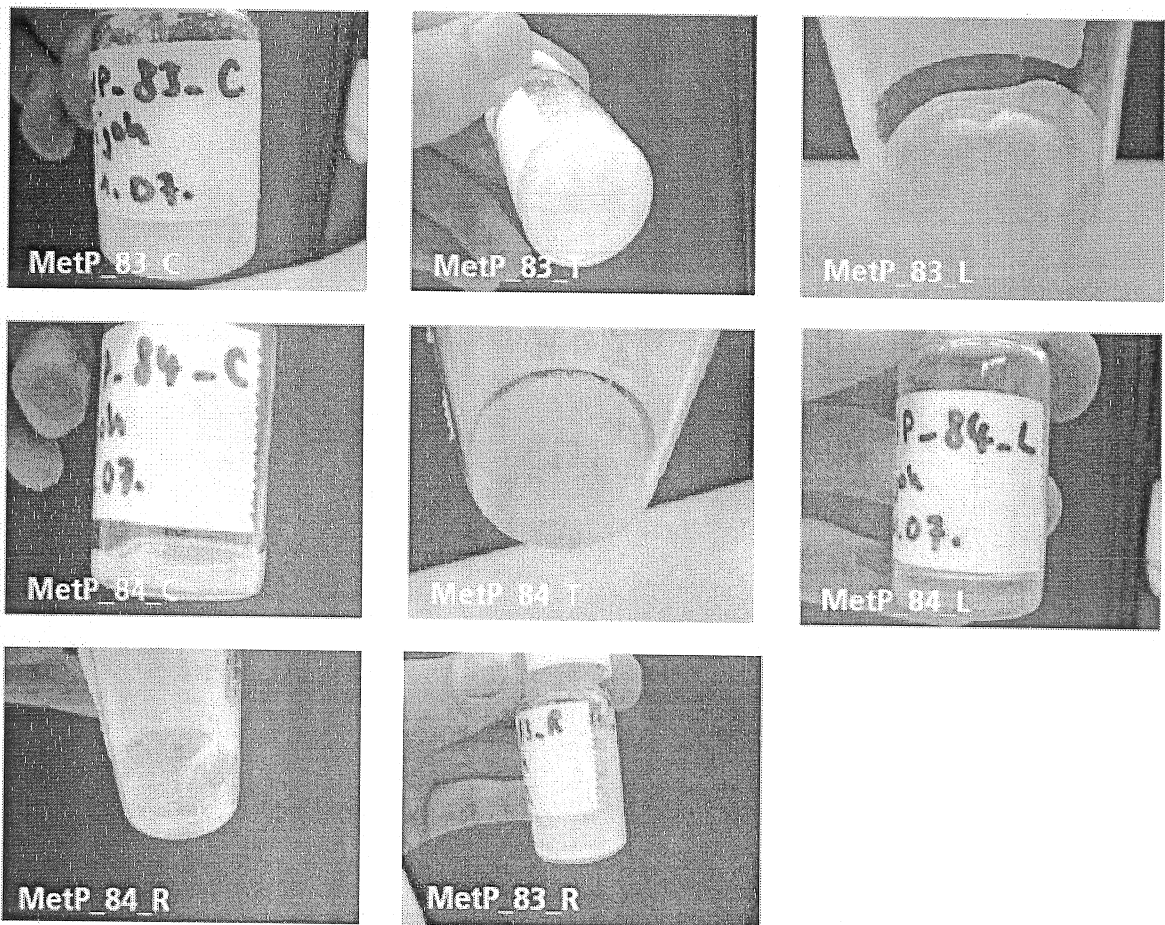


FIG. 25

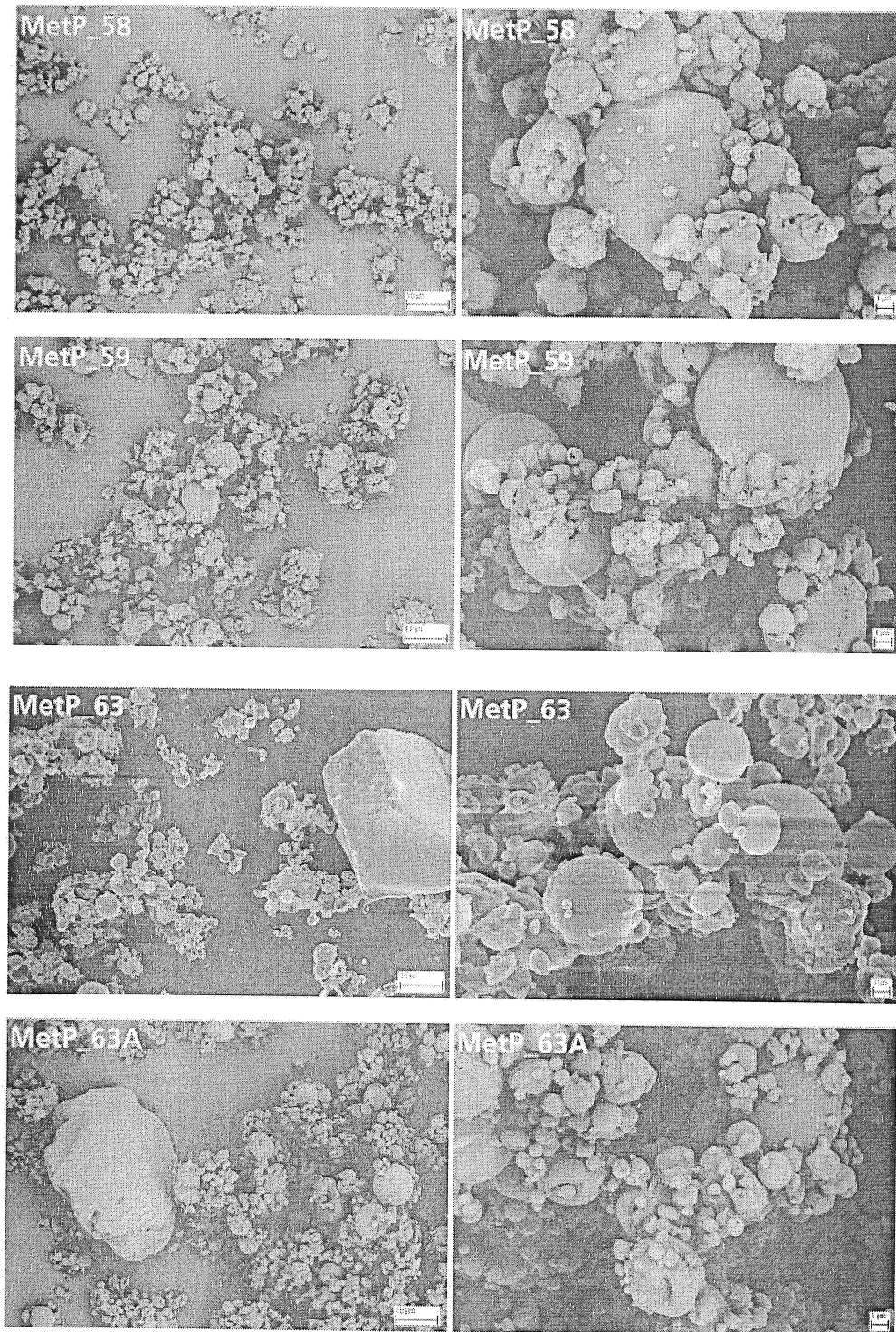


FIG. 26A

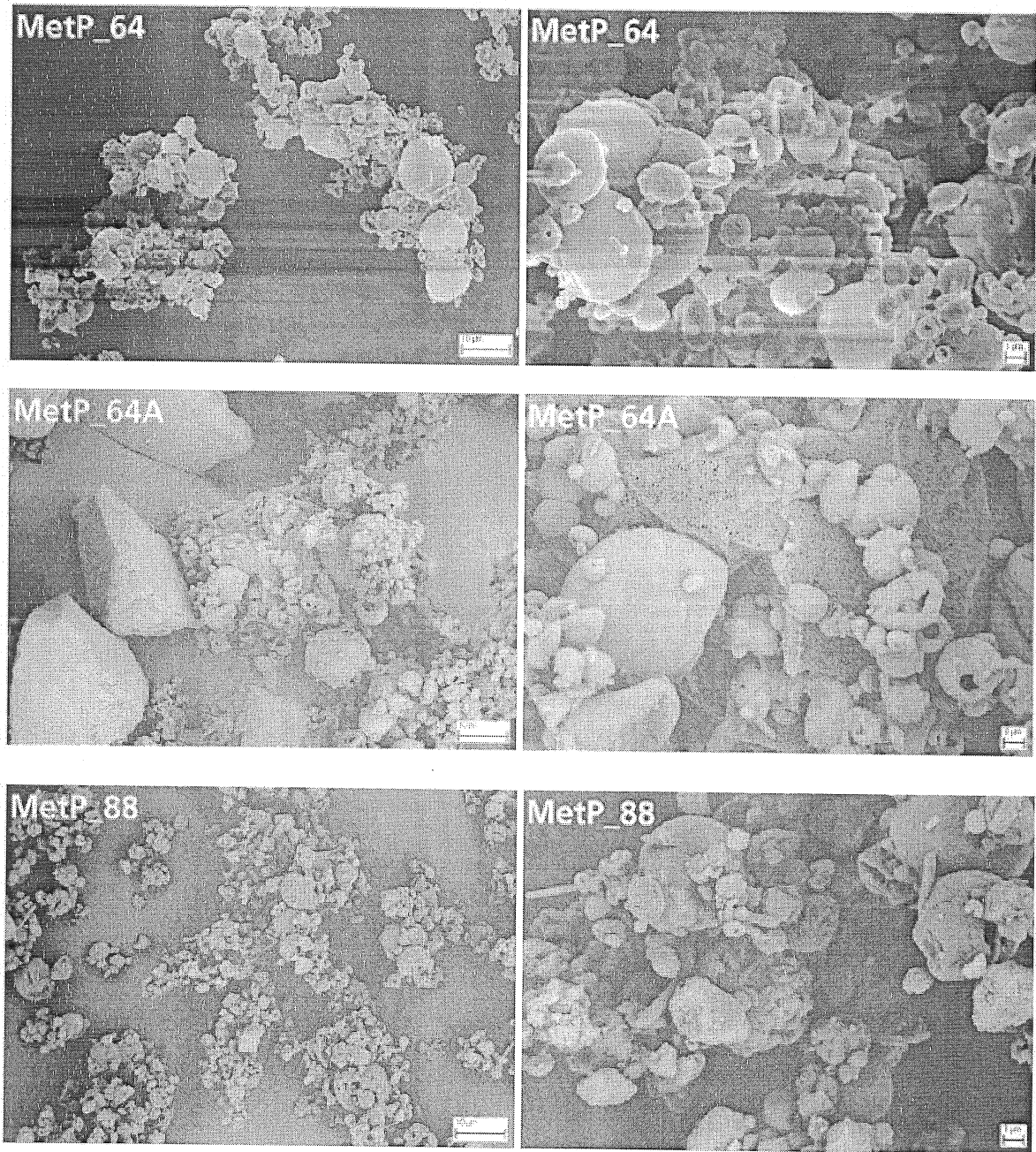


FIG. 26B

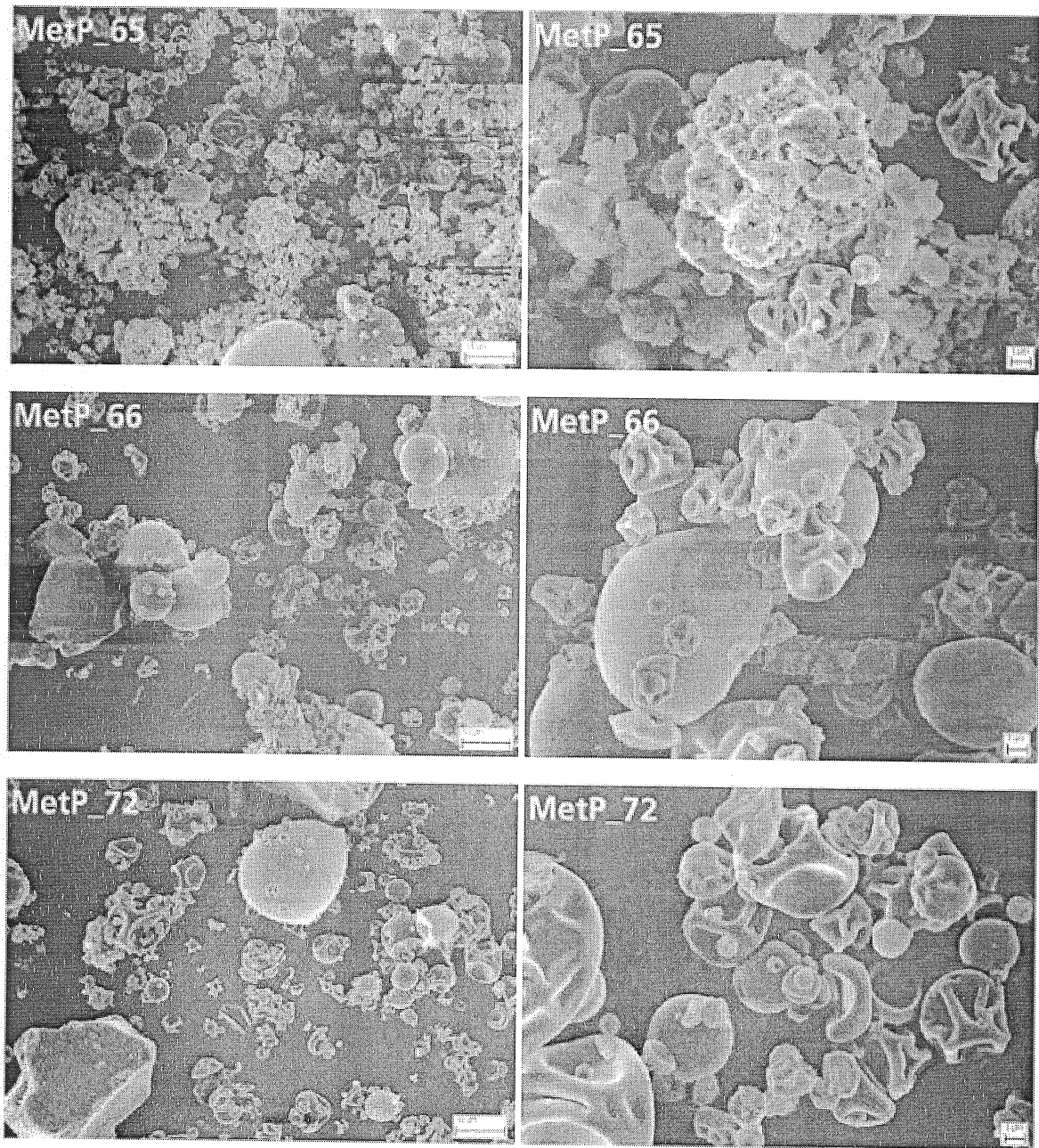


FIG. 27A

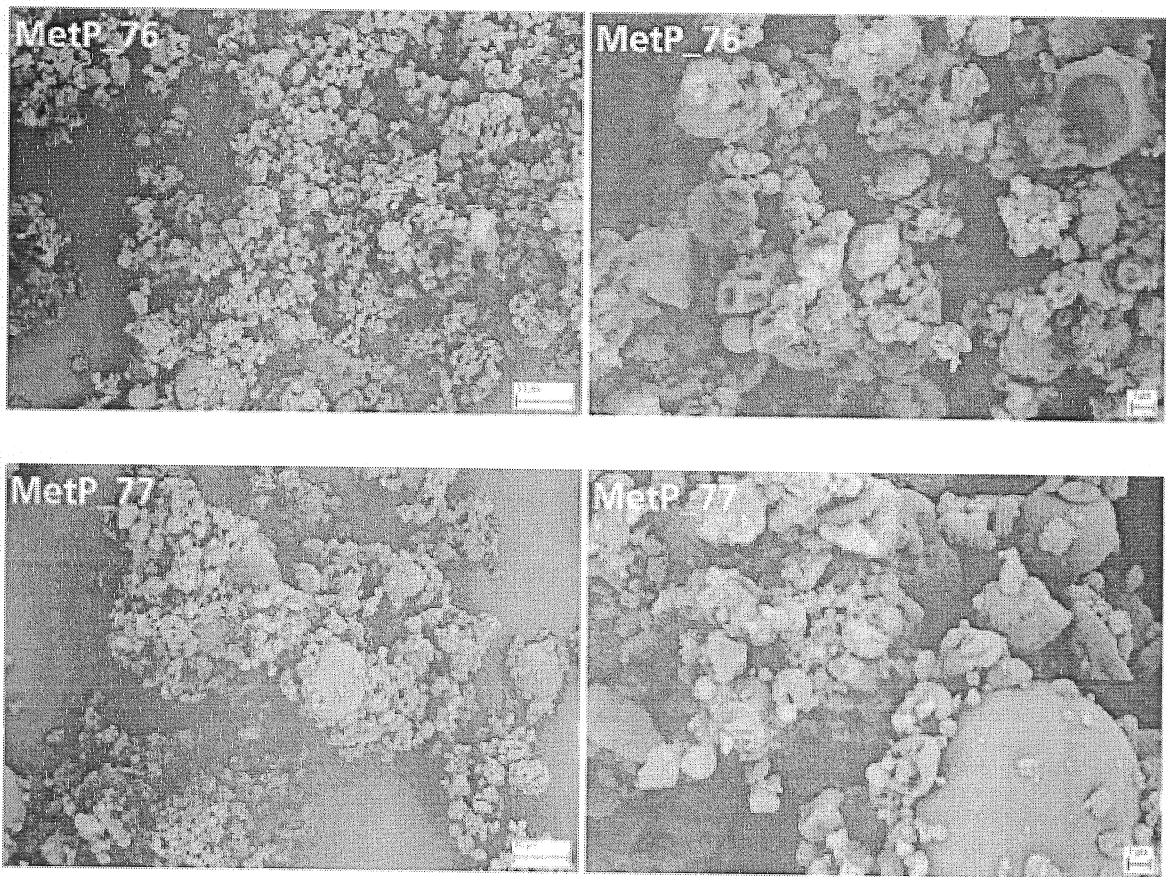


FIG. 27B

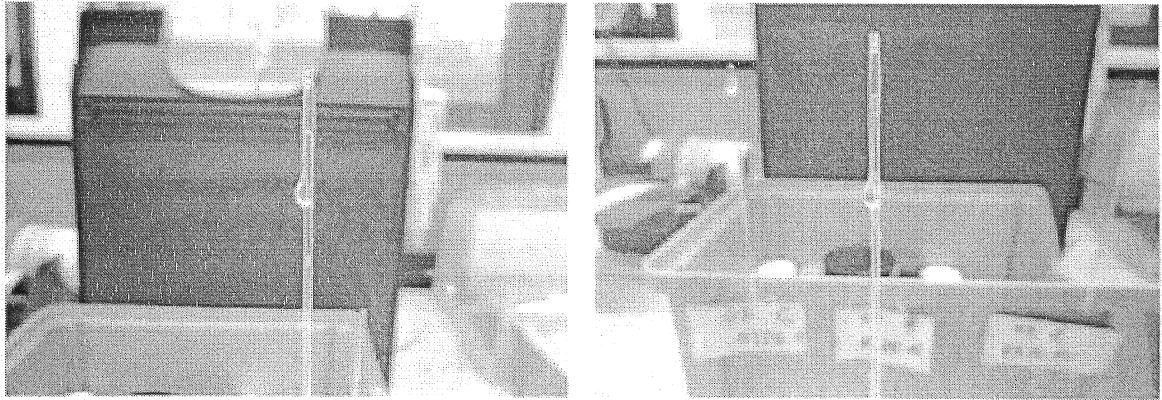


FIG. 28

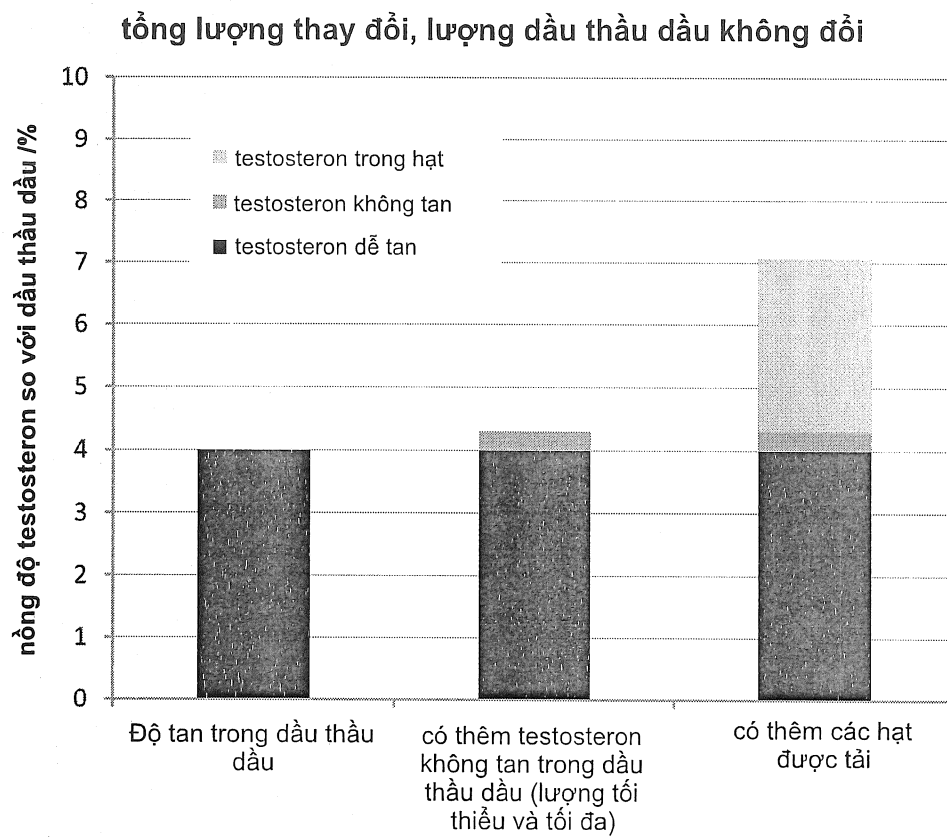


FIG. 29

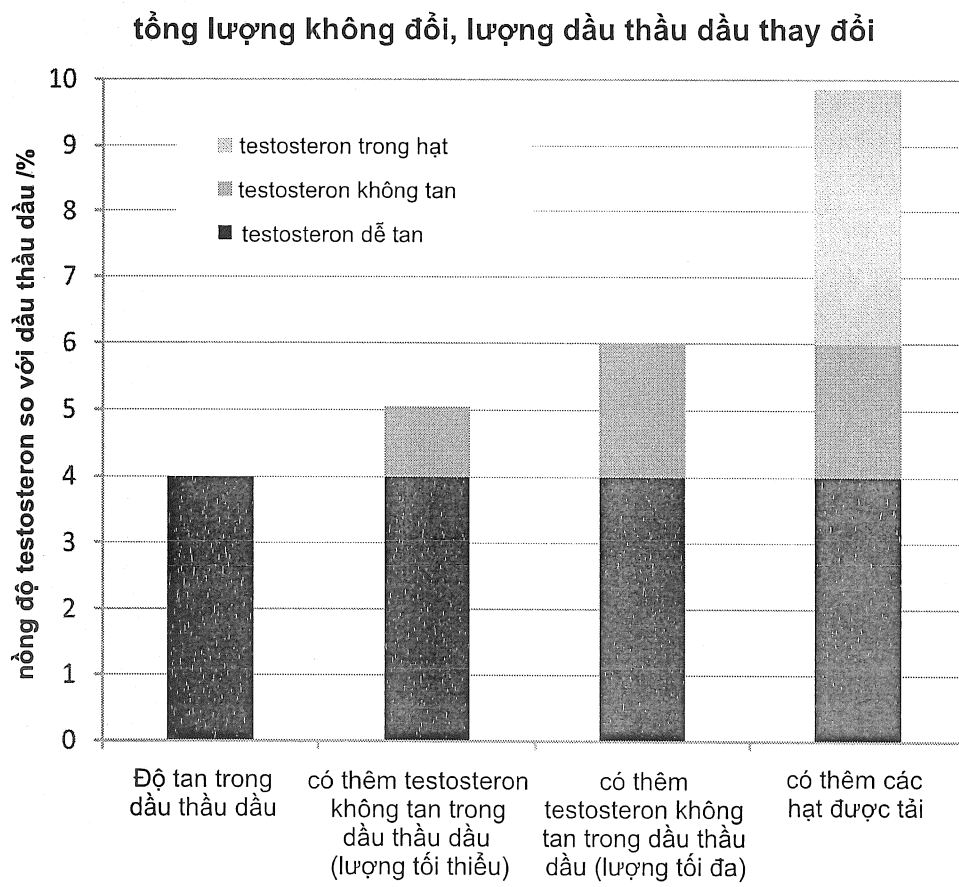


FIG. 30

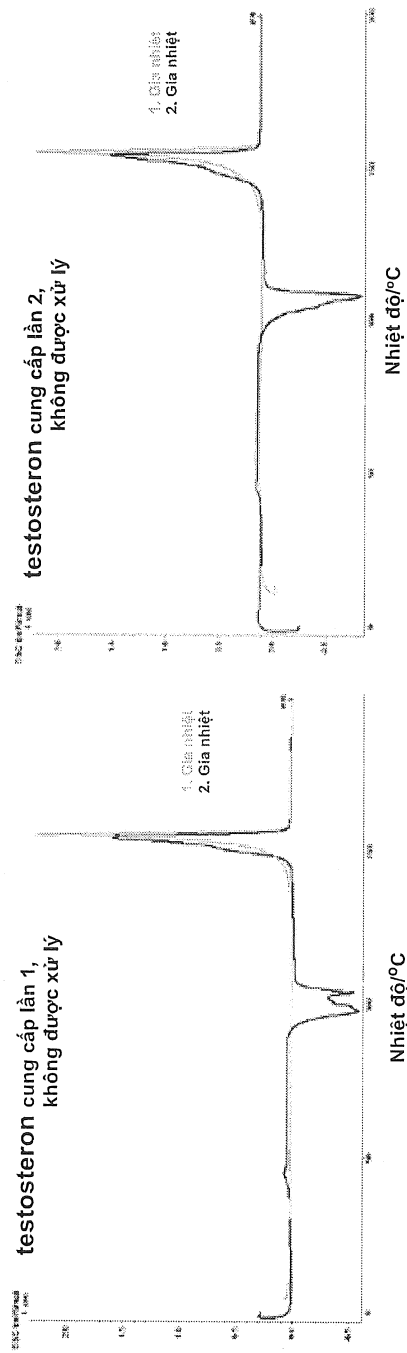


FIG. 31

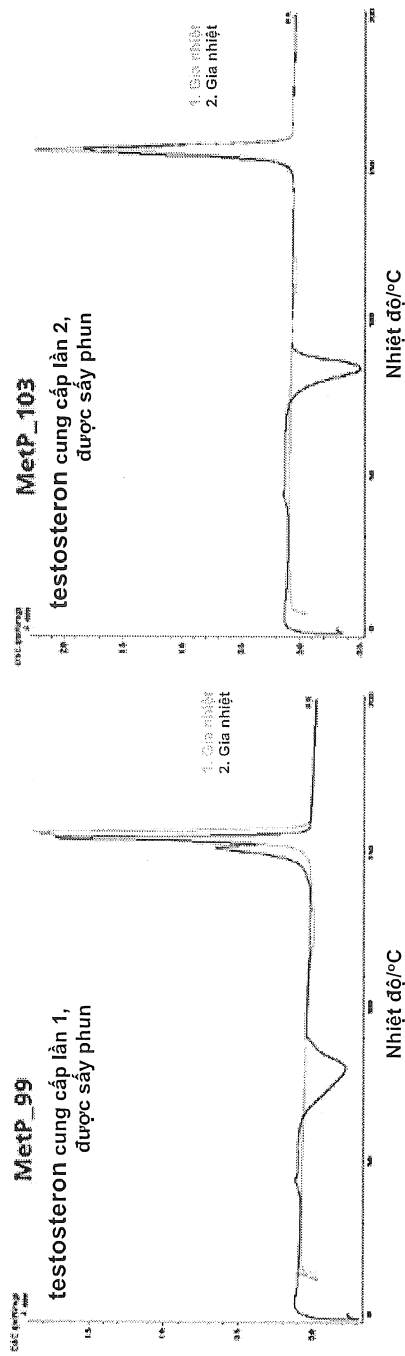


FIG. 32

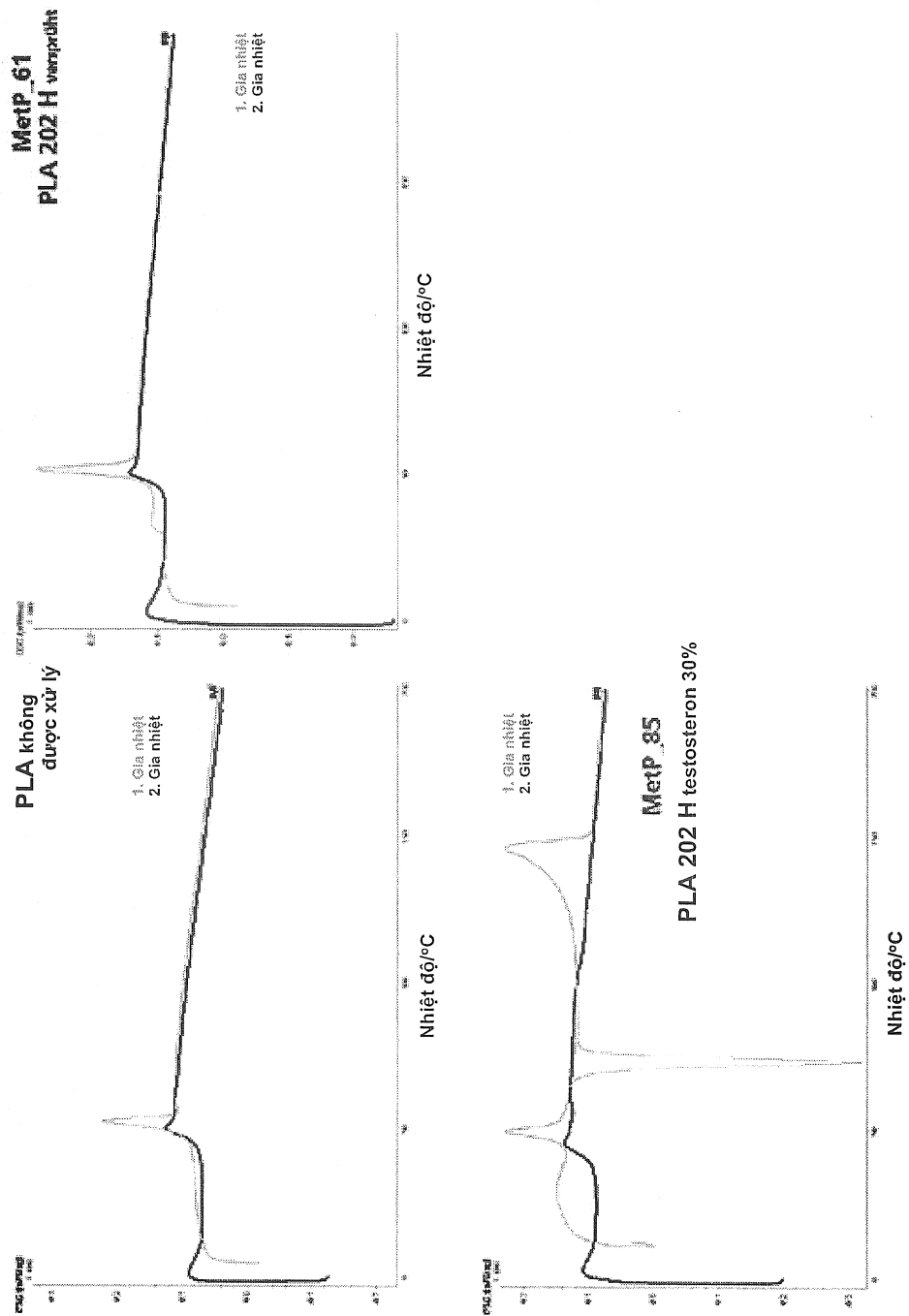


FIG. 33

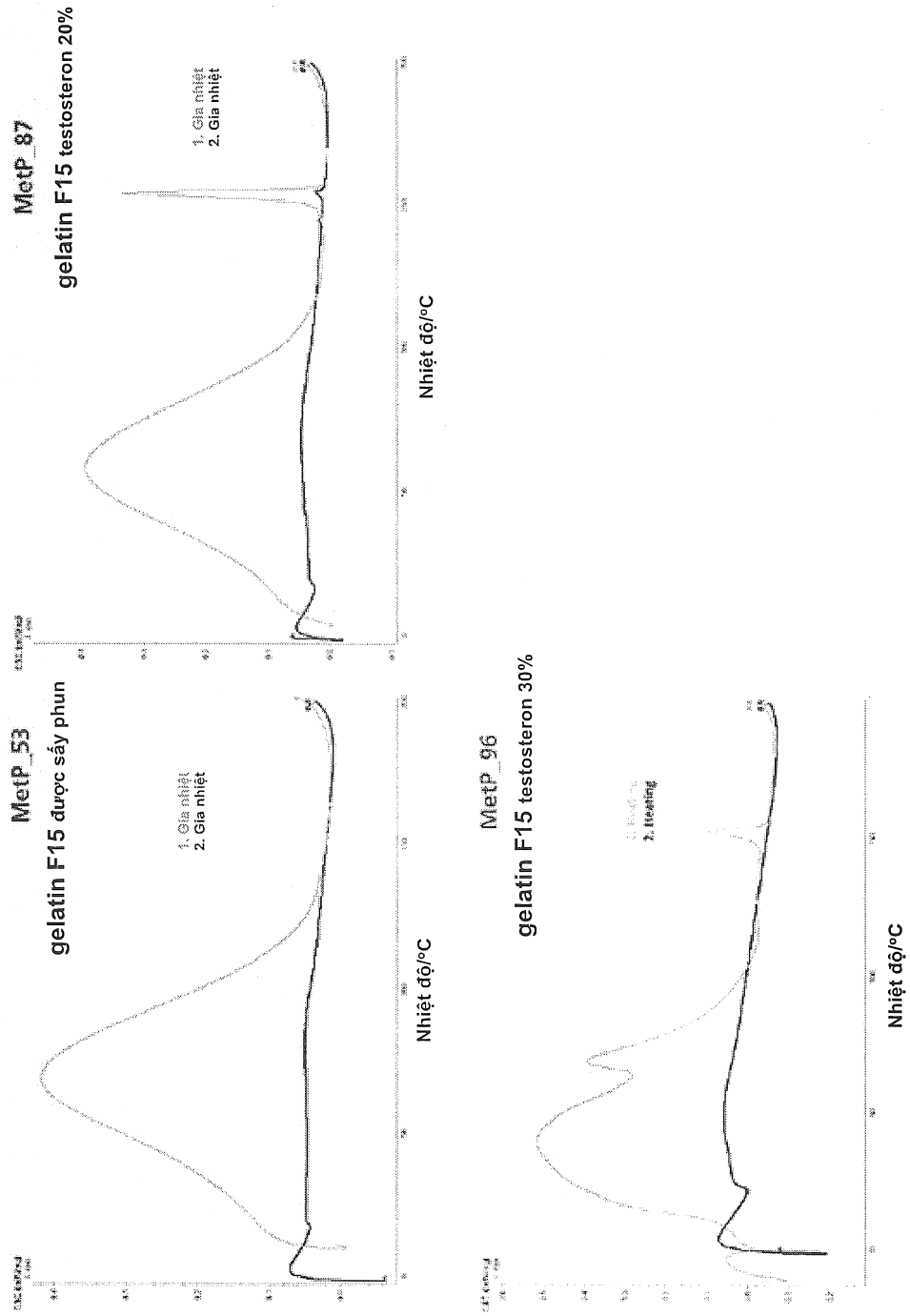


FIG. 34

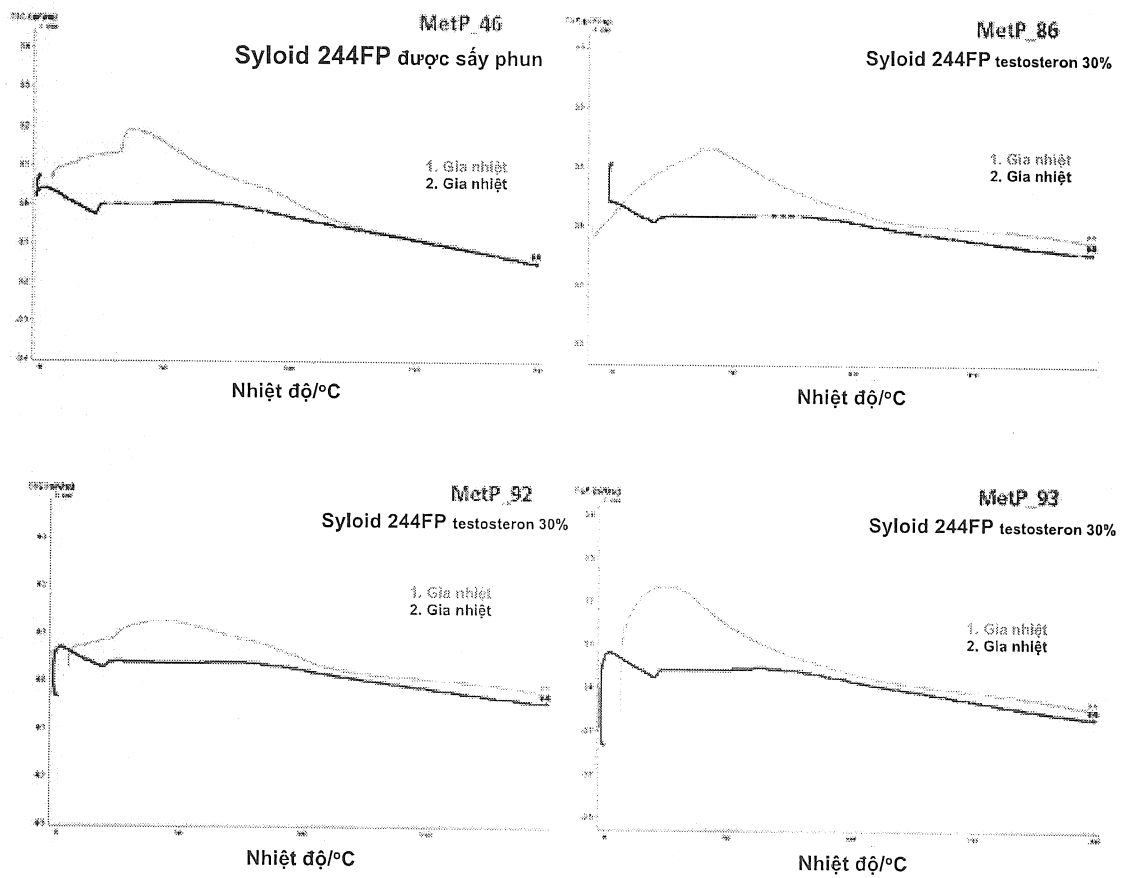


FIG. 35

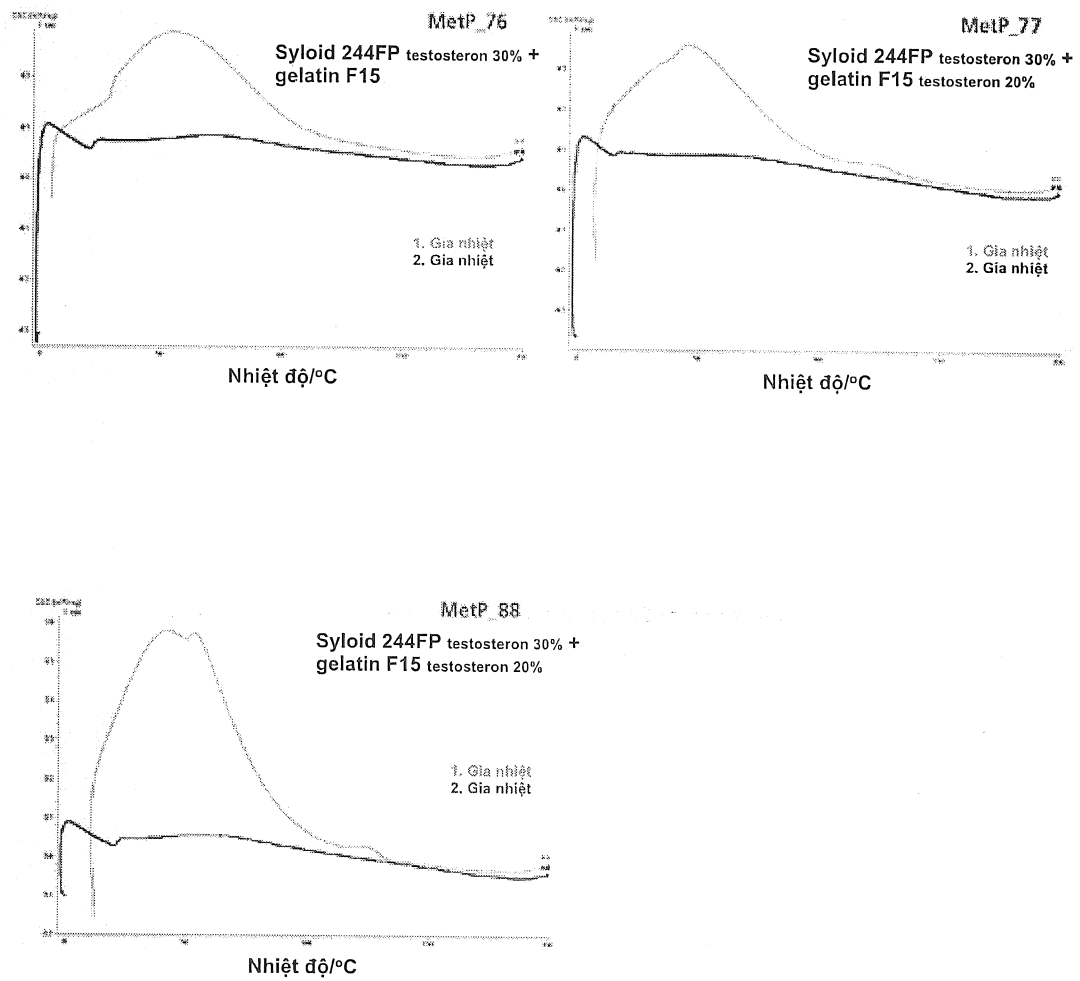


FIG. 36

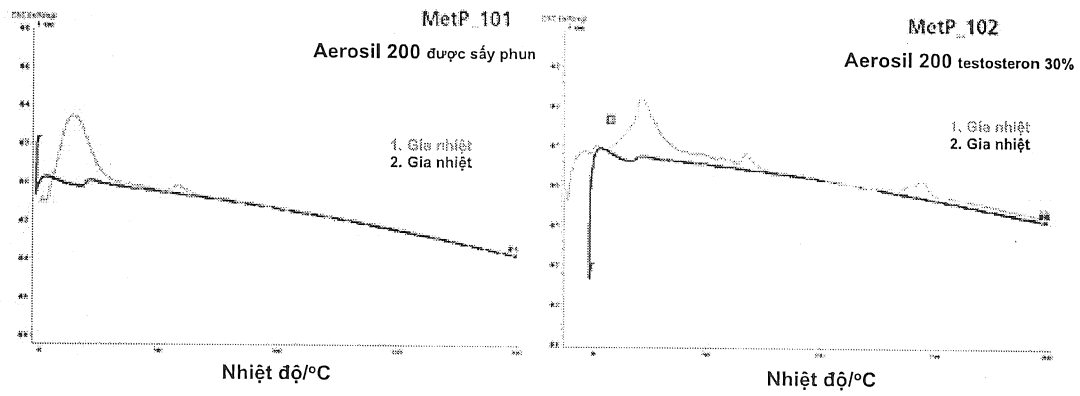


FIG. 37

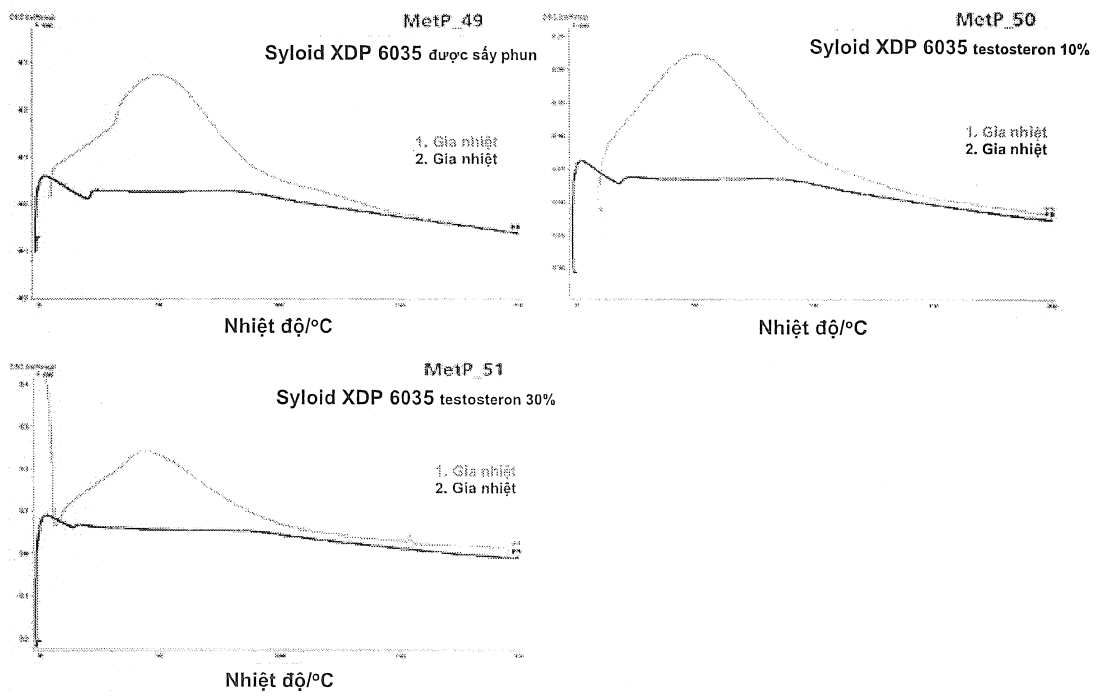


FIG. 38