



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

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

(11)



1-0039264

(51)^{2020.01} A61L 27/50; A61K 9/127; A61K
31/685; A61K 9/00

(13) B

(21) 1-2020-01570

(22) 21/08/2018

(86) PCT/IL2018/050923 21/08/2018

(87) WO 2019/038763 28/02/2019

(30) 62/548,429 22/08/2017 US

(45) 25/03/2024 432

(43) 25/08/2020 389

(73) MOEBIUS MEDICAL LTD. (IL)

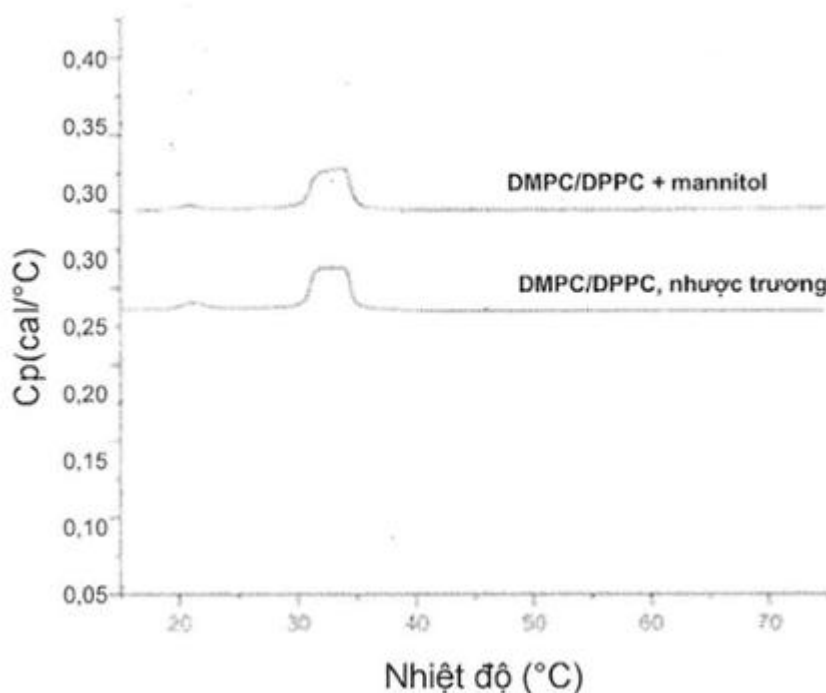
27 HaBarzel Street, 67910 Tel Aviv, Israel

(72) BARENHOLZ, Yechezkel (IL); DOLEV, Yaniv (IL); TURJEMAN, Keren (IL);
SARFATI, Gadi (IL); AYAL-HERSHKOVITZ, Maty (IL).

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

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA LIPOSOM DÙNG ĐỂ BÔI TRƠN KHỚP

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để bôi trơn các khớp, trong đó dược phẩm này bao gồm chất tạo đẳng trương không ion chứa polyol, và các liposom bao gồm ít nhất một màng chứa ít nhất một hợp chất phospholipit (PL) được chọn từ glyxerophospholipit (GPL), GPL nêu trên có hai chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon giống nhau hoặc khác nhau, và sphingomyelin (SM) có chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon, dược phẩm này gần như không chứa chất có hoạt tính dược lý bổ sung, trong đó ít nhất một màng có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C và khớp có nhiệt độ trong khớp cao hơn nhiệt độ chuyển pha.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dược phẩm chứa liposom trong đó chính các hợp chất phospholipit là chất có hoạt tính dược lý duy nhất, và công dụng trị liệu để bôi trơn khớp của dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các rối loạn chức năng khớp ảnh hưởng đến tỷ lệ rất lớn dân số. Sự bôi trơn sinh học đầy đủ là điều kiện tiên quyết cho khả năng vận động khớp đúng cách, là điều quan trọng đối với việc phòng ngừa và cải thiện sự thay đổi thoái hóa của khớp.

Rối loạn chức năng khớp thông thường là viêm xương khớp (osteoarthritis: OA), với tỷ lệ hiện nay chỉ tính riêng ở Mỹ là trên 20 triệu người. Phương pháp điều trị hiện nay tập trung vào việc làm giảm sự quá tải của các khớp, vật lý trị liệu, và làm giảm mức độ đau và viêm, thường là bằng cách sử dụng thuốc qua đường toàn thân hoặc trong khớp.

Sụn khớp tạo ra bề mặt mịn, dẻo dai, đàn hồi và linh hoạt để tạo điều kiện thuận lợi cho sự chuyển động của xương. Khoang hoạt dịch chứa đầy hoạt dịch (synovial fluid: SF) có độ nhớt cao, chứa axit hyaluronic (hyaluronic acid: HA) và glycoprotein lubricin. HA là polyme của axit D-glucuronic và D-N-acetylglucosamin, chất này không ổn định ở mức cao và phân hủy khi có tình trạng viêm của OA (Nitzan, D.W., Kreiner, B. & Zeltser, R. TMJ lubrication system: its effect on the joint function, dysfunction, and treatment approach. *Compend. Contin. Educ. Dent.* **25**, 437-444 (2004); Yui, N., Okano, T. & Sakurai, Y. Inflammation responsive degradation of crosslinked hyaluronic acid gels. *J. Control. Release* **22**, 105-116 (1992)). Lubricin được tạo thành từ ~44% protein, ~45% hydrat cacbon và ~11% phospholipit (phospholipid: PL), mà ~41% là phosphatidylcholin (phosphatidylcholine: PC), ~27% là phosphatidyletanolamin (phosphatidylethanolamine: PE) và ~32% là sphingomyelin. Các hợp chất PL này được gọi là “phospholipit có hoạt tính bề mặt” (surface-active phospholipid: SAPL).

Sự bôi trơn phần ranh giới mà trong đó các lớp phân tử chất bôi trơn phân cách các bề mặt đối diện nhau, xảy ra khi các khớp chịu tải trọng. Một vài hợp chất khác nhau đã được đề xuất làm chất bôi trơn phần ranh giới tự nhiên ở sụn khớp, bao gồm HA và lubricin. Pickard và các đồng tác giả và Schwartz và Hills đã chứng minh được

rằng các hợp chất phospholipit được xác định làm phospholipit có hoạt tính bề mặt của lubricin tạo điều kiện thuận lợi cho sự bôi trơn khớp ở sụn khớp (Pickard, J.E., Fisher, J., Ingham, E. & Egan, J. Investigation into the effects of proteins and lipids on the frictional properties of articular cartilage. *Biomaterials* **19**, 1807-1812 (1998); Schwarz, I.M. & Hills, B.A. Surface-active phospholipid as the lubricating component of lubricin. *Br. J. Rheumatol.* **37**, 21-26 (1998)). Hills và các đồng nghiệp đã chứng minh được rằng các khớp bị viêm OA có sự thiếu hụt SAPL, và việc tiêm hợp chất phospholipit có hoạt tính bề mặt là 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DPPC) vào các khớp của các bệnh nhân bị viêm OA dẫn đến sự cải thiện khả năng vận động kéo dài lên đến 14 tuần mà không có các tác dụng phụ lớn (Vecchio, P., Thomas, R. & Hills, B.A. Surfactant treatment for osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* **38**, 1020-1021 (1999); Gudimelta, O.A., Crawford, R. & Hills, B.A. Consolidation responses of delipidized cartilage. *Clin. Biomech.* **19**, 534-542 (2004)). Theo nghiên cứu khác, bằng cách sử dụng kỹ thuật bảo quản sụn đông lạnh đặc biệt, Watanabe và các đồng tác giả đã quan sát được các túi hình cầu lipid ở trên bề mặt của sụn khỏe mạnh, các túi này được cho là đóng vai trò lớn trong sự bôi trơn (Watanabe, M. et al. Ultrastructural study of upper surface layer in rat articular cartilage by "in vivo cryotechnique" combined with various treatments. *Med. Elect. Microsc.* **33**, 16-24 (2000)). Kawano và các đồng tác giả và Forsey và các đồng tác giả, bằng cách sử dụng các mô hình động vật, đã chứng minh được rằng việc sử dụng HA có trọng lượng phân tử cao (~2000 kDa) kết hợp với DPPC đã cải thiện khả năng bôi trơn của DPPC (Kawano, T. et al. Mechanical effects of the intraarticular administration of high molecular weight hyaluronic acid plus phospholipid on synovial joint lubrication and prevention of articular cartilage degeneration in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* **48**, 1923-1929 (2003); Forsey, R.W. et al. The effect of hyaluronic acid and phospholipid based lubricants on friction within a human cartilage damage model. *Biomaterials* **27**, 4581-4590 (2006)).

Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 6.800.298 bộc lộ chế phẩm hydrogel trên cơ sở dextran chứa các lipid, cụ thể là các phospholipit, dùng để bôi trơn các khớp của động vật có vú.

Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2005/0123593 đề cập đến chế phẩm chứa các hợp chất glycosaminoglycan được bao nang trong hệ giải phóng liposom để sử dụng trong

khớp dùng để điều trị viêm xương khớp.

Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 8.895.054 đề cập đến các phương pháp bôi trơn khớp và/hoặc phòng ngừa sự mài mòn sụn bằng cách sử dụng liposom bao gồm chủ yếu là các màng phospholipit có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C.

Các dược phẩm có bán trên thị trường để phòng ngừa và điều trị viêm xương khớp, trên cơ sở axit hyaluronic làm thành phần hoạt tính bao gồm, ngoài các thành phần khác, Antalvisc®, Kartilage® và Kartilage® Cross. Ngoài HA, các dược phẩm nêu trên bao gồm cả manitol. Đã phát hiện được rằng manitol có khả năng làm giảm sự thoái biến HA trong tình trạng stress do oxy hóa và do đó có thể được sử dụng để làm gia tăng đáng kể thời gian lưu trong khớp của HA được tiêm vào và cải thiện hiệu quả bổ sung độ nhớt của việc tiêm trong khớp trên cơ sở HA (M. Rinaudo, B. Lardy, L. Grange, and T. Conrozier, *Polymers* **2014**, 6, 1948-1957). Nghiên cứu lâm sàng so sánh cả độ an toàn và hiệu quả của việc bổ sung độ nhớt trong khớp bằng axit hyaluronic có trọng lượng phân tử (molecular weight: MW) trung bình được trộn với manitol nồng độ cao và chỉ riêng HA có MW cao (HA sinh học), ở các bệnh nhân bị viêm xương khớp đầu gối đã cho thấy rằng sự bổ sung độ nhớt bằng manitol có hiệu quả không kém hơn so với HA sinh học đối chứng của nó, về sự cải thiện chức năng và sự giảm đau trong sáu tháng mà không gây ra nhiều tác dụng phụ (Conrozier, Thierry et al. *The Knee*, **2016**, 23 (5), 842 – 848). Tác dụng của manitol đối với hiệu quả của các chế phẩm bổ sung độ nhớt trên cơ sở HA cũng được nghiên cứu bởi Eymard và các đồng tác giả, (Eymard F, Bossert M, Lecurieux R, Maillet B, Chevalier X, et al. (2016) Addition of Mannitol to Hyaluronic Acid may Shorten Viscosupplementation Onset of Action in Patients with Knee Osteoarthritis: Post-Hoc Analysis of A Double-blind, Controlled Trial. *J Clin Exp Orthop* 2: 21) và Conrozier, T. và các đồng tác giả (Role of high concentrations of mannitol on the stability of hyaluronan in an oxidative stress model induced by xanthine/xanthine oxidase Osteoarthritis and Cartilage, Volume 22 , S478). Ferraccioli và các đồng tác giả đã cho thấy rằng việc chiếu tia cực tím vào hoạt dịch có thể là phương pháp hữu ích để sàng lọc hiệu quả làm sạch gốc tự do của các thuốc, vì nó làm giảm độ nhớt do sự tạo ra các gốc tự do. Sự bảo vệ độ nhớt của hoạt dịch ở người qua trung gian superoxit dismutaza, manitol và catalaza (G.F. Ferraccioli, U. Ambanelli, P. Fietta, N.

Giudicelli, C. Giori, Decrease of osteoarthritic synovial fluid viscosity by means of u.v. illumination: A method to evaluate the free radical scavenging action of drugs, *Biochemical Pharmacology*, 30, (13) 1981, 1805-1808).

Công bố đơn quốc tế số WO2012/001679 đề cập đến dược phẩm dạng tiêm dùng để làm dịu hoặc làm giảm sự kích ứng khớp hoặc làm giảm tình trạng xấu đi của mức độ viêm khớp hiện tại, được bào chế để tiêm trong khớp, chứa thành phần hoạt tính polyol, thành phần hoạt tính polyol này là xylitol. Hiệu quả của xylitol được so sánh với hiệu quả của manitol và glyxerol đối với việc ngăn ngừa sự kích ứng khớp, và tài liệu này bộc lộ rằng dung dịch manitol hoặc glyxerol không ngăn ngừa sự kích ứng, khi được tiêm bằng cách tiêm trong khớp vào đầu gối của thỏ.

Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2014/0038917 đề cập đến chế phẩm dạng lỏng dùng để tiêm và vô khuẩn để sử dụng trong khoảng trống trong khớp của khớp của đối tượng, ở dạng gel chứa: axit hyaluronic, hoặc một trong số các muối của nó, và polyol, tốt hơn là sorbitol ở nồng độ lớn hơn hoặc bằng 7mg/ml.

Công bố đơn quốc tế số WO2003/000191 đề cập đến chế phẩm và phương pháp điều trị viêm khớp chứa một hoặc nhiều hợp chất glycosaminoglycan kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế hyaluronidaza, trong đó các chất ức chế hyaluronidaza có thể được chọn từ heparan sulfat, dextran sulfat và xyloza sulfat, và trong đó axit hyaluronic có thể được đồng bao nang với chất ức chế hyaluronidaza trong các liposom.

Các dược phẩm chứa HA dạng tiêm đã được biết là có nhiều tác dụng phụ khác nhau, như gây khó chuyển động, đau hoặc cứng cơ, đau ở các khớp và sưng hoặc tấy đỏ ở khớp. Một số tác dụng phụ của Antalvisc® bao gồm đau và sưng tạm thời của khớp được tiêm sau khi tiêm.

Do đó, vẫn còn nhu cầu chưa được đáp ứng về dược phẩm có hiệu quả bôi trơn khớp, tạo ra tác dụng kéo dài, trong khi làm giảm khả năng xuất hiện các tác dụng phụ liên quan đến việc sử dụng trong khớp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dạng bào chế liposom để đưa vào các khớp hoạt dịch nhằm tạo ra sự bôi trơn để làm giảm đau và sự kích ứng và cải thiện hoặc phục hồi khả năng vận động của khớp. Dạng bào chế liposom được làm thích ứng đặc hiệu cho việc giải phóng trong khớp. Dược phẩm của sáng chế chứa các liposom làm

thành phần hoạt tính, bao gồm các màng phospholipit có nhiệt độ chuyển pha thấp hơn một chút so với nhiệt độ sinh lý. Do đó, các liposom ở pha lỏng không có trật tự (LD) khi được sử dụng cho khớp hoạt dịch. Dược phẩm này còn chứa chất tạo đẳng trương là polyol. Chất tạo đẳng trương này cần được sử dụng để làm giảm sự kích ứng tại chỗ bằng cách ngăn ngừa tình trạng sốc do thẩm thấu tại vị trí sử dụng.

Sáng chế một phần dựa trên sự phát hiện bất ngờ là các chất tạo đẳng trương không ion, được bổ sung vào chế phẩm liposom, tạo ra sự bôi trơn được gia tăng so với chất tạo đẳng trương ion. Cụ thể, sự bổ sung manitol vào chế phẩm liposom đã cải thiện hiệu quả bôi trơn của chế phẩm, trong khi việc sử dụng natri clorua làm giảm hiệu quả bôi trơn của các liposom. Hiệu quả của manitol thậm chí còn đáng ngạc nhiên hơn khi trên thực tế là các dược phẩm không chứa chất có hoạt tính dược lý bổ sung bất kỳ, ngoài chính các hợp chất phospholipit, và cụ thể là không chứa axit hyaluronic, mà hoạt tính của nó đã được biết là tăng thêm khi bổ sung các hợp chất polyol. Sự bổ sung hợp chất polyol không ion khác, bao gồm cụ thể là glyxerol, cũng dẫn đến sự gia tăng khả năng bôi trơn của chế phẩm liposom, so với khi sử dụng natri clorua, mặc dù với mức độ ít hơn rõ rệt.

Để đạt được mục đích trên đây, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chất tạo đẳng trương bao gồm polyol; và các liposom bao gồm ít nhất một màng chứa ít nhất một hợp chất phospholipit (PL) được chọn từ glyxerophospholipit (GPL), GPL nêu trên có hai chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon giống nhau hoặc khác nhau, và sphingomyelin (sphingomyelin: SM) có chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon, trong đó ít nhất một màng có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C ; trong đó dược phẩm này gần như không chứa chất có hoạt tính dược lý bổ sung. Dược phẩm này hữu ích trong việc bôi trơn khớp của động vật có vú có nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển pha. Theo một số phương án, chất tạo đẳng trương là chất tạo đẳng trương không ion. Theo các phương án khác, polyol được chọn từ manitol và glyxerol. Theo phương án cụ thể, chất tạo đẳng trương chứa manitol.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp bôi trơn khớp của động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước: sử dụng dược phẩm trong khoang khớp, dược phẩm này bao gồm chất tạo đẳng trương chứa polyol; và các liposom bao gồm ít nhất một màng chứa ít nhất một hợp chất phospholipit (PL) được chọn từ glyxerophospholipit (GPL), GPL nêu trên có hai chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon giống

nhau hoặc khác nhau, và sphingomyelin (SM) có chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon, trong đó ít nhất một màng có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C ; trong đó dược phẩm này gần như không chứa chất có hoạt tính dược lý bổ sung, trong đó khớp có nhiệt độ trong khớp cao hơn nhiệt độ chuyển pha. Theo một số phương án, chất tạo đẳng trương là chất tạo đẳng trương không ion. Theo các phương án khác, polyol được chọn từ manitol và glyxerol. Theo phương án cụ thể, chất tạo đẳng trương chứa manitol.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng đau hoặc kích ứng ở khớp của đối tượng bị rối loạn ở khớp, phương pháp này bao gồm bước bôi trơn khớp của đối tượng nêu trên bằng cách sử dụng dược phẩm trong khoang khớp, dược phẩm này bao gồm chất tạo đẳng trương chứa polyol; và các liposom bao gồm ít nhất một màng chứa ít nhất một hợp chất phospholipit (PL) được chọn từ glyxerophospholipit (GPL), GPL nêu trên có hai chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon giống nhau hoặc khác nhau, và sphingomyelin (SM) có chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon, trong đó ít nhất một màng có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C ; trong đó dược phẩm này gần như không chứa chất có hoạt tính dược lý bổ sung, và trong đó khớp có nhiệt độ trong khớp cao hơn nhiệt độ chuyển pha. Theo một số phương án, chất tạo đẳng trương là chất tạo đẳng trương không ion. Theo các phương án khác, polyol được chọn từ manitol và glyxerol. Theo phương án cụ thể, chất tạo đẳng trương chứa manitol.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng chất tạo đẳng trương chứa polyol; và các liposom chủ yếu bao gồm ít nhất một màng chứa ít nhất một hợp chất phospholipit (PL) được chọn từ glyxerophospholipit (GPL), GPL nêu trên có hai chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon giống nhau hoặc khác nhau, và sphingomyelin (SM) có chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon, trong đó ít nhất một màng có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C , để bào chế dược phẩm dùng để bôi trơn khớp của động vật có vú có nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển pha nêu trên, trong đó dược phẩm này gần như không chứa chất có hoạt tính dược lý bổ sung. Theo một số phương án, chất tạo đẳng trương là chất tạo đẳng trương không ion. Theo các phương án khác, polyol được chọn từ manitol và glyxerol. Theo phương án cụ thể, chất tạo đẳng trương chứa manitol.

Theo một số phương án, polyol không bao gồm xylitol.

Theo một số phương án, polyol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5% (theo trọng lượng) đến khoảng 50% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm. Theo một số phương án, manitol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20% (theo trọng lượng) đến khoảng 40% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm. Theo một số phương án, glyxerol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5% (theo trọng lượng) đến khoảng 25% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm. Theo một số phương án, các hợp chất phospholipit có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 50% (theo trọng lượng) đến khoảng 95% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm.

Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa môi trường lỏng mà trong đó các liposom được phân tán hoặc tạo hỗn dịch. Theo các phương án khác, polyol được phân tán hoặc hòa tan trong môi trường lỏng nêu trên. Theo các phương án khác nữa, manitol được hòa tan trong môi trường lỏng nêu trên. Môi trường lỏng có thể được chọn từ chất đệm và nước. Theo các số phương án nhất định, chất đệm nêu trên bao gồm chất đệm histidin hoặc nước muối đệm photphat. Mỗi khả năng là một phương án riêng của sáng chế. Theo các phương án nhất định, chất đệm nêu trên bao gồm chất đệm histidin.

Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng hỗn dịch được đựng chứa các liposom được tạo hỗn dịch trong môi trường lỏng.

Theo một số phương án, nồng độ của polyol bên trong liposom gần bằng nồng độ của polyol ở môi trường bên ngoài liposom.

Theo một số phương án, polyol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% (theo trọng lượng) đến khoảng 10% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo các phương án khác, tỷ lệ trọng lượng của polyol nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% (theo trọng lượng) đến khoảng 7% (theo trọng lượng). Theo các phương án khác nữa, tỷ lệ trọng lượng của polyol nằm trong khoảng từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 5% (theo trọng lượng).

Theo một số phương án, manitol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% (theo trọng lượng) đến khoảng 7% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo các phương án khác, tỷ lệ trọng lượng

của manitol nằm trong khoảng từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 7% (theo trọng lượng).

Theo một số phương án, glyxerol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% (theo trọng lượng) đến khoảng 5% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo các phương án khác, tỷ lệ trọng lượng của glyxerol nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% (theo trọng lượng) đến khoảng 5% (theo trọng lượng).

Theo một số phương án, dược phẩm có độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ khoảng 200 đến khoảng 600 mOsm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm có độ thẩm thấu là khoảng 300 mOsm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm có tính đẳng trương.

Theo một số phương án, dược phẩm có pH nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến 8.

Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và polyol nằm trong khoảng từ khoảng 15:1 đến khoảng 1:1. Theo các phương án khác, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và manitol nằm trong khoảng từ khoảng 10:1 đến khoảng 1:1. Theo các phương án bổ sung, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và glyxerol nằm trong khoảng từ khoảng 15:1 đến khoảng 2:1.

Theo một số phương án, các liposom có nhiều hơn một màng. Theo các phương án nhất định, các liposom là túi đa lớp (multilamellar vesicle: MLV).

Theo một số phương án, GPL chứa hai chuỗi axyl. Theo các phương án khác, các chuỗi nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm các chuỗi C₁₄, C₁₅, C₁₆ và C₁₈ axyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong số các chuỗi hydrocacbon nêu trên là chuỗi hydrocacbon no. Theo các phương án khác, hai chuỗi hydrocacbon là chuỗi no.

Theo một số phương án, PL là phosphatidylcholin (PC). Theo các phương án khác, ít nhất một màng chứa 1,2-dimyristoyl-*sn*-glyxero-3-phosphocholin (DMPC).

Theo một số phương án, ít nhất một màng còn chứa PC được chọn từ nhóm bao gồm 1, 2-dipalmitoyl-*sn*-glyxero-3-phosphocholin (DPPC), 1,2-dipentadecanoyl-*sn*-glyxero-3-phosphocholin (C15), 1,2-distearoyl-*sn*-glyxero-3-phosphocholin (DSPC), và N-palmitoyl-D-*erythro*-sphingosylphosphorylcholin (D-*erythro* C16). Theo một số phương án, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC trong ít nhất một màng nằm trong khoảng từ khoảng 10% đến khoảng 75%.

Theo một số phương án, ít nhất một màng chứa DMPC và DPPC. Theo các phương án khác, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với DPPC nằm trong khoảng từ khoảng 25:75 đến khoảng 70:30. Theo các phương án nhất định, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với DPPC là khoảng 45:55.

Theo một số phương án, ít nhất một màng chứa DMPC và C15. Theo các phương án khác, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với C15 nằm trong khoảng từ khoảng 25:75 đến khoảng 45:55.

Theo một số phương án, ít nhất một màng chứa DMPC và DSPC. Theo các phương án khác, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với DSPC là khoảng 75:25.

Theo một số phương án, ít nhất một màng chứa DMPC và *D-erythro* C16. Theo các phương án khác, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với *D-erythro* C16 nằm trong khoảng từ khoảng 10:90 đến khoảng 25:75.

Theo một số phương án, ít nhất một màng chứa C15.

Tổng nồng độ của các hợp chất phospholipit trong dược phẩm theo một số phương án của sáng chế nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 300mM. Theo các phương án nhất định, tổng nồng độ của các hợp chất phospholipit nằm trong khoảng từ khoảng 100mM đến khoảng 200mM.

Theo một số phương án, các hợp chất phospholipit có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% (theo trọng lượng) đến khoảng 30% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo các phương án khác, tỷ lệ trọng lượng của các hợp chất phospholipit nằm trong khoảng từ khoảng 3% (theo trọng lượng) đến khoảng 30% (theo trọng lượng).

Theo một số phương án, các liposom có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 μ m đến khoảng 10 μ m.

Theo các phương án nhất định, ít nhất một màng có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 30°C đến khoảng 35°C.

Theo một số phương án, nhiệt độ của khớp cao hơn từ khoảng 1 đến 15°C so với nhiệt độ chuyển pha nêu trên.

Theo một số phương án được ưu tiên hiện nay, dược phẩm gần như không chứa axit hyaluronic.

Theo các phương án nhất định, các liposom chủ yếu bao gồm ít nhất một màng chứa ít nhất một hợp chất phospholipit (PL), như được nêu chi tiết trên đây.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa các liposom MLV có các màng chủ yếu bao gồm DMPC và DPPC; manitol; và chất đệm histidin. Theo các phương án khác, DMPC có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 10% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo các phương án khác nữa, DPPC có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% (theo trọng lượng) đến khoảng 12% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo các phương án khác nữa, manitol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 7% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm.

Theo một số phương án, sự bôi trơn khớp là để điều trị rối loạn ở khớp hoặc các triệu chứng phát sinh từ đó. Theo các phương án khác, rối loạn ở khớp được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp, viêm xương khớp, viêm xương khớp ở bệnh nhân mắc bệnh viêm đa khớp dạng thấp, tổn thương khớp do chấn thương, khớp bị khóa, chấn thương do chơi thể thao, trạng thái sau chọc khớp, phẫu thuật nội soi khớp, phẫu thuật khớp mở, và thay khớp. Mỗi khả năng là một phương án riêng của sáng chế. Theo các phương án nhất định, dược phẩm dùng để làm giảm đau khớp gối ở các bệnh nhân viêm xương khớp.

Theo một số phương án, sự bôi trơn là để phòng ngừa sự mài mòn khớp.

Theo các phương án cụ thể, dược phẩm là dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa chứa hỗn dịch của các liposom. Dược phẩm này có thể ở dạng thích hợp cho việc sử dụng bằng cách tiêm trong khớp, sử dụng trong nội soi khớp hoặc sử dụng trong phẫu thuật. Mỗi khả năng là một phương án riêng của sáng chế.

Dược phẩm theo các phương án khác nhau của sáng chế có thể được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5ml đến khoảng 10ml. Theo các phương án khác, dược phẩm được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ khoảng 1ml đến khoảng 6ml. Theo các phương án nhất định, dược phẩm được sử dụng với liều dùng bằng khoảng 3ml.

Theo một số phương án, một đơn vị liều của dược phẩm chứa manitol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20mg đến khoảng 350mg. Theo phương án nhất định, một đơn vị liều của dược phẩm chứa khoảng 120mg manitol.

Theo một số phương án, một đơn vị liều của dược phẩm chứa phospholipit với

lượng nằm trong khoảng từ khoảng 50mg đến khoảng 1000mg. Theo một số phương án, một đơn vị liều của dược phẩm chứa DPPC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 50mg đến khoảng 500mg. Theo một số phương án, một đơn vị liều của dược phẩm chứa DMPC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 40mg đến khoảng 300mg.

Các phương án khác và phạm vi khả năng áp dụng đầy đủ của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết dưới đây. Tuy nhiên, cần hiểu rằng phần mô tả chi tiết và các ví dụ cụ thể, trong khi thể hiện các phương án được ưu tiên của sáng chế, được đưa ra chỉ là sự minh họa, do các thay đổi và cải biến khác nhau nằm trong phạm vi của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả chi tiết dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện các biểu đồ nhiệt theo phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (Differential Scanning Calorimetry: DSC) chưa xử lý của các dược phẩm liposom đẳng trương và nhược trương chứa DMPC/DPPC.

Fig.2 thể hiện các biểu đồ nhiệt theo phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) chưa xử lý của các dược phẩm liposom đẳng trương và nhược trương chứa C15.

Fig.3 là đồ thị dạng biểu đồ cột thể hiện khoảng nhiệt độ chuyển pha từ SO thành LD của các liposom chứa các hỗn hợp phospholipit khác nhau được đánh giá từ các lần quét DSC. Vùng màu xám biểu thị khoảng nhiệt độ từ 20°C đến 39°C.

Fig.4 thể hiện profin của các trụ trượt có lắp sụn trước và sau thử nghiệm mài mòn trong chất lỏng trên cơ sở protein. Vị trí xuất hiện xương dưới sụn được đánh dấu bằng mũi tên. Thang đo không thể hiện chiều cao hữu hiệu do các profin được dịch chuyển để quan sát được rõ hơn.

Fig.5A-5B thể hiện các hình ảnh quang học của trụ trượt có lắp sụn #9 trước (Fig.5A) và 12 giờ sau (Fig.5B) thử nghiệm mài mòn trong chất lỏng trên cơ sở protein. Ngoài vòng sụn bên ngoài, xương dưới sụn xuất hiện ở nơi mà sụn đã bị mài mòn qua (được thể hiện bằng mũi tên).

Fig.6 thể hiện profin của các trụ trượt có lắp sụn trước và sau khi thử nghiệm mài mòn trong chế phẩm liposom. Thang đo không thể hiện chiều cao hữu hiệu do các profin được dịch chuyển để quan sát được rõ hơn.

Fig.7A-7B thể hiện các hình ảnh quang học của trụ trượt có lắp sụn #14 trước

(Fig.7A) và 6 giờ sau khi (Fig.7B) thử nghiệm mài mòn trong chế phẩm liposom.

Fig.8A-8B thể hiện các hình ảnh quang học của trụ trượt có lắp sụn #17 trước (Fig.8A) và 12 giờ sau khi (Fig.8B) thử nghiệm mài mòn trong chế phẩm liposom.

Fig.9A-9B thể hiện kết quả so sánh dạng biểu đồ về sự giảm khối lượng (Fig.9A) và sự giảm chiều cao (Fig.9B) của chế phẩm trên cơ sở protein so với chế phẩm trên cơ sở liposom. Các cột sai số là ước tính sơ bộ về độ chính xác của phép đo.

Fig.10A-10B thể hiện profin của các bề mặt sụn trước và sau thử nghiệm mài mòn trong chất lỏng trên cơ sở protein (Fig.10A) và chế phẩm liposom (Fig.10B).

Fig.11 thể hiện các thông số độ nhám R_a (●), R_k (◆), R_{pk} (▲) và R_{vk} (▼), trước ($t=0$) và sau khi thử nghiệm mài mòn (6 giờ và 12 giờ) của các trụ trượt từ 13 đến 18 được thử nghiệm trong chế phẩm liposom, trong đó R_a là độ lệch trung bình cộng của profin độ nhám và R_k là độ sâu nhám kernel (độ sâu nhám loại trừ giá trị của đỉnh cao nhất (R_{pk}) và đáy thấp nhất (R_{vk})).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm liposom để sử dụng trong việc bôi trơn các khớp của động vật có vú, sự bôi trơn nêu trên làm giảm đau và sự kích ứng và cho phép cải thiện hoặc phục hồi khả năng vận động của khớp và làm giảm sự mài mòn khớp. Dược phẩm có thể còn được sử dụng để điều trị, kiểm soát hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở khớp. Dược phẩm theo các nguyên lý của sáng chế dựa trên chế phẩm liposom, có nhiệt độ chuyển pha xác định của các màng của liposom, nhiệt độ này thấp hơn nhiệt độ của khớp.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, theo một số phương án, thuật ngữ “nhiệt độ chuyển pha” để chỉ nhiệt độ mà khi đó xảy ra sự chuyển pha từ dạng rắn có trật tự (solid ordered: SO) thành dạng lỏng không có trật tự (liquid disordered: LD) của liposom. Nhiệt độ chuyển pha của các liposom có thể được đánh giá bằng phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC). Các thông số khác nhau của biểu đồ nhiệt DSC có thể được thử nghiệm để đánh giá nhiệt độ chuyển pha bao gồm $T_{\text{bắt đầu}}$, thể hiện nhiệt độ mà khi đó sự chuyển pha SO-LD được bắt đầu và $T_{\text{kết thúc}}$, thể hiện nhiệt độ mà khi đó sự chuyển pha SO-LD kết thúc trong quá trình quét nhiệt, và T_p và T_m lần lượt là nhiệt độ mà khi đó sự thay đổi cực đại về nhiệt dung trong quá trình chuyển tiếp sơ bộ (T_p) và chuyển tiếp chính (T_m) xảy ra.

Các túi đa lớp gồm các PC khác nhau, với hai chuỗi C_{12} - C_{16} hydrocacbon mà

trước đó đã được chứng minh là các chất bôi trơn sụn hiệu quả và các chất làm giảm sự mài mòn ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển pha từ SO thành LD một chút (ví dụ, khoảng 1°C, 2°C, 3°C, 5°C, 8°C, 11°C và ở các thời điểm lên đến khoảng 15°C (như được mô tả chi tiết trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 8.895.054, nội dung của tài liệu này được kết hợp vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của nó). Các dược phẩm theo sáng chế còn chứa chất tạo đẳng trương không ion, là chất làm gia tăng nồng độ áp lực thẩm thấu của dược phẩm.

Đã bất ngờ phát hiện được rằng hiệu quả bôi trơn của dược phẩm chứa polyol không ion là cao hơn đáng kể so với dược phẩm chứa chất tạo đẳng trương ion, và cụ thể là muối natri clorua. Hiệu quả tích cực của các hợp chất polyol so với natri clorua là hoàn toàn bất ngờ, do dược phẩm của sáng chế không trên cơ sở axit hyaluronic mà hoạt tính của nó đã được biết là được tăng lên bằng cách bổ sung các hợp chất polyol.

Các tác giả sáng chế còn chứng minh thêm được rằng sự bổ sung manitol không làm thay đổi nhiệt độ chuyển pha của các màng liposom. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết hoặc cơ chế tác dụng, có thể giả thiết rằng hiệu quả bất ngờ của việc bổ sung polyol không liên quan trực tiếp đến nhiệt độ chuyển pha của liposom, điều này đã từng được báo cáo là dấu hiệu cần thiết để tạo ra khả năng bôi trơn của nó.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm chất tạo đẳng trương chứa polyol; và liposom chứa ít nhất một hợp chất phospholipit (PL) được chọn từ glycerophospholipit (GPL) hoặc sphingolipit (SPL) và có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C, trong đó dược phẩm này gần như không chứa chất có hoạt tính dược lý bổ sung. Theo một số phương án, dược phẩm này để sử dụng trong việc bôi trơn khớp của động vật có vú.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp bôi trơn khớp của động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước: sử dụng trong khoang khớp dược phẩm bao gồm: chất tạo đẳng trương chứa polyol; và liposom chứa ít nhất một hợp chất phospholipit (PL) được chọn từ glycerophospholipit (GPL) hoặc sphingolipit (SPL) có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C, trong đó dược phẩm này gần như không chứa chất có hoạt tính dược lý bổ sung.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng đau hoặc kích ứng ở khớp của đối tượng bị rối loạn ở khớp, phương pháp này bao gồm bước bôi trơn khớp của đối tượng nêu trên bằng cách sử dụng trong khoang khớp dược phẩm

bao gồm: chất tạo đẳng trương chứa polyol; và liposom chứa ít nhất một hợp chất phospholipit (PL) được chọn từ glyxerophospholipit (GPL) hoặc sphingolipit (SPL) có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C, trong đó dược phẩm này gần như không chứa chất có hoạt tính dược lý bổ sung.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng chất tạo đẳng trương bao gồm polyol và liposom chứa ít nhất một hợp chất phospholipit (PL) được chọn từ glyxerophospholipit (GPL) hoặc sphingolipit (SPL) có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C, để bào chế dược phẩm dùng để bôi trơn khớp của động vật có vú, trong đó dược phẩm này gần như không chứa chất có hoạt tính dược lý bổ sung.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, theo một số phương án, thuật ngữ “chất tạo đẳng trương” để chỉ chất tạo đẳng trương thích hợp cho việc sử dụng trong các dược phẩm dùng để tiêm trong khớp.

Theo một số phương án, chất tạo đẳng trương là chất tạo đẳng trương không ion. Theo một số phương án, polyol là polyol mạch thẳng. Theo một số phương án, polyol là polyol mạch vòng. Ví dụ không làm giới hạn về các hợp chất polyol không ion thích hợp để sử dụng trong dược phẩm của sáng chế bao gồm manitol, glyxerol, dextroza, lactoza, và trehaloza.

Theo một số phương án được ưu tiên hiện nay, polyol là manitol. Manitol là tá dược đã được biết rõ và có giá thành thấp, thường được sử dụng bởi các nhà bào chế trong các loại dược phẩm khác nhau. Như được đề cập trên đây, manitol được sử dụng kết hợp với axit hyaluronic trong các dược phẩm dùng để bôi trơn khớp. Manitol cũng đã được thông báo là hữu ích trong việc bảo quản lạnh các liposom (Talsma H, van Steenbergen MJ, Salemink PJ, Crommelin DJ, Pharm Res. **1991**, 8 (8):1021-6).

Theo một số phương án, chất tạo đẳng trương chứa glyxerol.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hỗn hợp của các hợp chất polyol, nghĩa là hỗn hợp của manitol và glyxerol. Dược phẩm này có thể còn chứa hỗn hợp của polyol với chất tạo đẳng trương bổ sung.

Theo một số phương án, polyol không chứa xylitol.

Cần nhấn mạnh rằng theo một số phương án được ưu tiên, chất tạo đẳng trương không được bao nang trong các liposom. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, theo một số phương án, thuật ngữ “được bao nang” để chỉ nồng độ của chất tạo đẳng trương

bên trong liposom cao hơn đáng kể so với môi trường bên ngoài liposom. Thuật ngữ “bên trong liposom” cần được hiểu là bao gồm ít nhất một pha chứa nước bên trong của liposom. Thuật ngữ “nồng độ” có thể bao gồm cả nồng độ áp lực thẩm thấu. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, theo một số phương án, thuật ngữ “cao hơn đáng kể” để chỉ sự chênh lệch về nồng độ ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, polyol không được bao nang trong các liposom. Theo các phương án khác, manitol không được bao nang trong các liposom. Theo các phương án bổ sung, glyxerol không được bao nang trong các liposom.

Theo các phương án khác, nồng độ của chất tạo đẳng trương bên trong liposom gần bằng nồng độ của chất tạo đẳng trương ở môi trường bên ngoài liposom. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, theo một số phương án, thuật ngữ “gần bằng” để chỉ sự chênh lệch về nồng độ là nhỏ hơn khoảng 15%. Theo các phương án khác, thuật ngữ “gần bằng” để chỉ sự chênh lệch về nồng độ là nhỏ hơn khoảng 10%, nhỏ hơn khoảng 5%, nhỏ hơn khoảng 2,5%, hoặc nhỏ hơn khoảng 1%. Mỗi khả năng là một phương án riêng của sáng chế.

Theo các phương án khác, nồng độ hợp chất polyol bên trong liposom gần bằng nồng độ hợp chất polyol ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác nữa, nồng độ manitol bên trong liposom gần bằng nồng độ manitol ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác nữa, nồng độ glyxerol bên trong liposom gần bằng nồng độ glyxerol ở môi trường bên ngoài liposom.

Theo một số phương án, các liposom không được đông khô. Theo các phương án khác, các liposom không được đông khô và/hoặc được rã đông trước khi sử dụng cho khớp.

Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa môi trường lỏng. Theo một số phương án, các liposom được phân tán hoặc tạo hỗn dịch trong môi trường lỏng nêu trên. Theo các phương án khác, chất tạo đẳng trương được hòa tan hoặc phân tán trong môi trường lỏng nêu trên. Theo các phương án khác, manitol hoặc glyxerol được hòa tan trong môi trường lỏng nêu trên. Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng hỗn dịch được dụng chứa các liposom được tạo hỗn dịch trong môi trường lỏng.

Sáng chế còn đề xuất hỗn dịch được dụng chứa dược phẩm theo các phương án khác nhau nêu trên và còn chứa môi trường lỏng.

Theo một số phương án, polyol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng

nằm trong khoảng từ khoảng 5% (theo trọng lượng) đến khoảng 50% (theo trọng lượng), hoặc từ khoảng 10% (theo trọng lượng) đến khoảng 40% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, polyol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng là khoảng 30% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm. Theo các phương án bổ sung, polyol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng là khoảng 15% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm.

Theo một số phương án, manitol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10% (theo trọng lượng) đến khoảng 50% (theo trọng lượng), hoặc từ khoảng 20% (theo trọng lượng) đến khoảng 50% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm. Theo các phương án khác, manitol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng là khoảng 30% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm.

Theo một số phương án, glyxerol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5% (theo trọng lượng) đến khoảng 35% (theo trọng lượng), hoặc từ khoảng 5% (theo trọng lượng) đến khoảng 25% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm. Theo các phương án khác, glyxerol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng là khoảng 15% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm.

Theo một số phương án, các hợp chất phospholipit tạo thành các liposom có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 50% (theo trọng lượng) đến khoảng 95% (theo trọng lượng), hoặc từ khoảng 60% (theo trọng lượng) đến khoảng 85% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm. Theo các phương án khác, các hợp chất phospholipit có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ phần trăm trọng lượng là khoảng 70% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm. Theo các phương án khác, các hợp chất phospholipit có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ phần trăm trọng lượng là khoảng 85% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm.

Theo một số phương án, khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “trọng lượng khô” để chỉ trọng lượng của dược phẩm mà không bao gồm môi trường lỏng. Theo các phương án khác, thuật ngữ “trọng lượng khô” để chỉ trọng lượng của dược phẩm mà không bao gồm nước.

Theo một số phương án, các dược phẩm của sáng chế này là dược phẩm được dụng. Theo một số phương án, khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dược dụng" để chỉ dạng bào chế bất kỳ an toàn, và tạo ra sự giải phóng thích hợp lượng hữu hiệu của thành phần hoạt tính cho đường sử dụng mong muốn để sử dụng theo sáng chế. Thuật ngữ này cũng đề cập đến việc sử dụng các dạng bào chế được đệm, trong đó độ pH được duy trì ở giá trị mong muốn cụ thể, nằm trong khoảng từ độ pH = 4,0 đến độ pH = 9,0, theo độ ổn định của các hợp chất và đường sử dụng.

Do đó, môi trường lỏng có thể được chọn từ chất đệm, nước, và dung dịch muối. Theo một số phương án, môi trường lỏng bao gồm chất đệm. Theo các phương án nhất định, chất đệm nêu trên bao gồm chất đệm histidin hoặc nước muối đệm photphat. Mỗi khả năng là một phương án riêng của sáng chế. Nồng độ histidin có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,5mg/ml đến khoảng 10mg/ml. Theo các phương án nhất định, nồng độ histidin là khoảng 2mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ histidin nằm trong khoảng từ khoảng 1mM đến khoảng 50mM. Theo các phương án nhất định, nồng độ histidin là khoảng 10mM. Histidin có thể có mặt trong dược phẩm dưới dạng muối hydroclorua hoặc axetat hòa tan. Theo các phương án nhất định, dược phẩm còn chứa lượng vi lượng của các axit vô cơ, ví dụ như axit clohydric.

Độ pH của dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 8. Theo một số phương án, độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6 đến khoảng 7. Theo các phương án nhất định, độ pH của dược phẩm là khoảng 6,5.

Theo một số phương án, nồng độ polyol trong dược phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 100mg/ml. Theo các phương án khác, nồng độ polyol nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 70mg/ml. Theo các phương án khác nữa, nồng độ polyol nằm trong khoảng từ khoảng 2,5 đến khoảng 60mg/ml. Theo các phương án khác nữa, nồng độ polyol nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 50mg/ml. Theo các phương án khác nữa, nồng độ polyol nằm trong khoảng từ khoảng 30 đến khoảng 50mg/ml. Theo các phương án nhất định, nồng độ polyol nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 30mg/ml.

Theo một số phương án, nồng độ manitol trong dược phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 1mg/ml đến khoảng 70mg/ml. Theo các phương án khác, nồng độ manitol nằm trong khoảng từ khoảng 10mg/ml đến khoảng 70mg/ml. Theo các phương án khác nữa, nồng độ manitol nằm trong khoảng từ khoảng 10mg/ml đến khoảng

50mg/ml. Theo các phương án nhất định, nồng độ manitol là khoảng 40mg/ml. Theo các phương án bổ sung, nồng độ manitol là khoảng 20mg/ml.

Theo một số phương án, nồng độ glyxerol trong dược phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 0,5mg/ml đến khoảng 50mg/ml. Theo các phương án khác, nồng độ glyxerol nằm trong khoảng từ khoảng 1mg/ml đến khoảng 40mg/ml. Theo các phương án khác nữa, nồng độ glyxerol nằm trong khoảng từ khoảng 5mg/ml đến khoảng 30mg/ml. Theo các phương án nhất định, nồng độ glyxerol là khoảng 20mg/ml. Theo các phương án bổ sung, nồng độ glyxerol là khoảng 10mg/ml.

Theo một số phương án, nồng độ polyol trong dược phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 500mM. Theo các phương án khác, nồng độ polyol nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến khoảng 400mM. Theo các phương án khác nữa, nồng độ polyol nằm trong khoảng từ khoảng 200 đến khoảng 300mM. Polyol có thể được chọn từ manitol và glyxerol.

Theo một số phương án, polyol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% (theo trọng lượng) đến khoảng 10% (theo trọng lượng), từ khoảng 0,1% (theo trọng lượng) đến khoảng 7% (theo trọng lượng), từ khoảng 0,5% (theo trọng lượng) đến khoảng 10% (theo trọng lượng), hoặc từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 5% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo các phương án nhất định, tỷ lệ trọng lượng của polyol là khoảng 4% (theo trọng lượng). Theo các phương án bổ sung, tỷ lệ trọng lượng của polyol là khoảng 2% (theo trọng lượng).

Theo một số phương án, manitol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% (theo trọng lượng) đến khoảng 7% (theo trọng lượng), từ khoảng 0,5% (theo trọng lượng) đến khoảng 10% (theo trọng lượng), hoặc từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 7% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo các phương án nhất định, tỷ lệ trọng lượng của manitol là khoảng 4% (theo trọng lượng).

Theo một số phương án, glyxerol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% (theo trọng lượng) đến khoảng 5% (theo trọng lượng), hoặc từ khoảng 0,5% (theo trọng lượng) đến khoảng 5% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo các phương án nhất định, tỷ lệ trọng lượng của glyxerol là khoảng 2% (theo trọng lượng).

Theo một số phương án, khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tổng trọng lượng” để chỉ trọng lượng của dược phẩm chứa môi trường lỏng. Theo các phương án khác, thuật ngữ “tổng trọng lượng” để chỉ trọng lượng của hỗn dịch được dụng.

Theo một số phương án, dược phẩm có độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ khoảng 200 đến khoảng 600 mOsm. Theo các phương án khác, dược phẩm có độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ khoảng 250 đến khoảng 500 mOsm. Theo các phương án khác, dược phẩm có độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ khoảng 250 đến khoảng 400 mOsm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm có độ thẩm thấu là khoảng 300 mOsm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm có tính đẳng trương.

Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và polyol nằm trong khoảng từ khoảng 30:1 đến khoảng 1:2. Theo các phương án khác, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và polyol nằm trong khoảng từ khoảng 15:1 đến khoảng 2:1. Theo các phương án khác nữa, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và polyol nằm trong khoảng từ khoảng 10:1 đến khoảng 2:1. Theo các phương án khác nữa, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và polyol nằm trong khoảng từ khoảng 6:1 đến khoảng 2:1. Theo các phương án bổ sung, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và polyol nằm trong khoảng từ khoảng 10:1 đến khoảng 6:1.

Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và manitol nằm trong khoảng từ khoảng 10:1 đến khoảng 1:1. Theo các phương án khác, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và manitol nằm trong khoảng từ khoảng 6:1 đến khoảng 2:1. Theo các phương án nhất định, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và manitol là khoảng 4:1.

Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và glyxerol nằm trong khoảng từ khoảng 15:1 đến khoảng 2:1. Theo các phương án khác, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và glyxerol nằm trong khoảng từ khoảng 12:1 đến khoảng 2:1. Theo các phương án khác nữa, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và glyxerol nằm trong khoảng từ khoảng 10:1 đến khoảng 6:1.

Theo một số phương án, độ pH của dược phẩm có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ vô cơ. Ví dụ không làm giới hạn về các bazơ vô cơ thích hợp bao gồm natri hydroxit và kali hydroxit. Mỗi khả năng là một phương án riêng của sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, GPL bao gồm nhóm đầu phosphocholin (phosphatidylcholin, lipit trên cơ sở PC) hoặc nhóm đầu phosphoglycerol (phosphatidylglycerol, lipit trên cơ sở PG), và SPL là xeramit (N-axyl sphingosin mang nhóm đầu phosphocholin, còn được gọi là N-axyl sphingosin-phosphocholin (lipit trên cơ sở SM)).

Các hợp chất PC và SM là các hợp chất phospholipit dạng ion lưỡng tính với các gốc cholin cation và phosphat dieste anion (tạo thành nhóm đầu phosphocholin). Phần kỵ nước của PC và PG bao gồm 2 chuỗi hydrocacbon (ví dụ, các axyl và alkyl). SM cũng có hai chuỗi hydrocacbon kỵ nước mà trong đó một chuỗi chính là chuỗi bazơ sphingoit và chuỗi còn lại là chuỗi N-axyl. PC, SM và PG mà trong đó các chuỗi hydrocacbon có trên 12 nguyên tử cacbon đều là hình trụ giống nhau về hình dạng khi thông số lèn chặt của chúng nằm trong khoảng từ 0,74 đến 1,0. Chúng tạo thành các lớp lipit kép mà các lớp này trở nên được hydrat hóa ở mức cao và kết túi để tạo thành các túi lipit (các liposom) ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển pha từ SO thành LD. Các lớp kép của liposom PC và PG có thể ở trong pha rắn có trật tự (SO), hoặc trong pha lỏng không có trật tự (LD). Sự chuyển hóa giữa pha SO thành pha LD liên quan đến sự thu nhiệt, sự chuyển pha trật tự thứ nhất được gọi là sự chuyển pha chính. T_m là nhiệt độ mà khi đó sự thay đổi cực đại về nhiệt dung trong quá trình chuyển pha từ SO thành LD. T_m và khoảng nhiệt độ chuyển pha từ SO thành LD của các PL phụ thuộc, ngoài các yếu tố khác, vào thành phần chuỗi hydrocacbon của PL. Trong pha LD (nhưng không ở trong pha SO), nhóm đầu phosphoglycerol và phosphocholin mang điện tích được hydrat hóa ở mức cao.

Theo một số phương án, thuật ngữ “nhiệt độ chuyển pha” để chỉ T_m . Theo các phương án khác, thuật ngữ “nhiệt độ chuyển pha” để chỉ khoảng nhiệt độ chuyển pha từ SO thành LD.

Cần lưu ý thêm rằng các PG và SM có nhiệt độ T_m tương tự với nhiệt độ T_m của PC tương ứng ((các) chuỗi hydrocacbon thay thế có cùng chiều dài). Chẳng hạn, nhiệt độ T_m của hợp chất 1,2-dimyristoyl-*sn*-glyxero-3-phosphorylglycerol (DMPG) là giống với nhiệt độ T_m của DMPC, cụ thể là 23°C, và nhiệt độ T_m của hợp chất 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glyxero-3-phosphorylglycerol (DPPG) hoặc N-palmitoyl SM là giống với nhiệt độ T_m của DPPC, cụ thể là 41°C. Do đó, trong khi các ví dụ dưới đây chủ yếu sử dụng các lipit trên cơ sở PC, PL theo sáng chế cũng có thể là lipit trên cơ sở PG

hoặc SM.

Theo các nguyên lý của sáng chế, hỗn hợp của hai hoặc nhiều PL (ví dụ, hai PC khác nhau, PC với PG, hai PG khác nhau, hai SM, PC hoặc PG với SM, v.v.) có thể được sử dụng, miễn là hỗn hợp này được tạo ra ở trạng thái LD, khi sử dụng tại chỗ (ví dụ, ở vùng khớp của khớp khỏe mạnh hoặc rối loạn chức năng).

Theo một số phương án cụ thể, liposom chứa PC. Theo các phương án cụ thể khác nữa, liposom chứa tổ hợp của hai PC khác nhau. Theo các phương án cụ thể khác, liposom chứa tổ hợp của PC và SM.

Theo một số phương án, các liposom khác biệt ở chỗ, chúng bao gồm ít nhất một màng chứa ít nhất một hợp chất phospholipit (PL) được chọn từ glyxerophospholipit (GPL) có hai chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon giống nhau hoặc khác nhau và sphingolipit (SPL) có chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon. Nhiệt độ chuyển pha mà khi đó sự chuyển pha rắn có trật tự (SO) thành pha lỏng không có trật tự (LD), nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C . Các liposom được sử dụng để bôi trơn các khớp có nhiệt độ của khớp cao hơn nhiệt độ chuyển pha. Theo đó, các liposom ở pha LD trong khớp.

Cần lưu ý rằng các điều kiện nêu trên là tích lũy, cụ thể là sự lựa chọn PL (PL một mình hoặc tổ hợp của PL với các PL bổ sung) được chứa trong liposom sao cho liposom sẽ có nhiệt độ chuyển pha SO-LD nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C .

GPL hoặc SPL có thể có chuỗi C_{12} - C_{18} hydrocacbon của alkyl, alkenyl hoặc axyl. Trong trường hợp GPL, hai chuỗi có thể giống hoặc khác nhau. Theo một số phương án, GLP có các chuỗi C_{12} - C_{16} hydrocacbon. Theo các phương án bổ sung, SPL có các chuỗi C_{12} - C_{16} hydrocacbon.

Một phương án cụ thể đề cập đến được phẩm chứa các liposom có GPL hoặc SPL với ít nhất một chuỗi C_{14} axyl. Phương án cụ thể khác đề cập đến được phẩm chứa các liposom có GPL hoặc SPL với ít nhất một chuỗi C_{15} axyl. Phương án cụ thể khác nữa đề cập đến được phẩm chứa các GPL có ít nhất một trong số các chuỗi C_{14} , C_{15} , C_{16} , và C_{18} axyl. Phương án cụ thể khác nữa đề cập đến được phẩm chứa các liposom có SPL với chuỗi C_{16} axyl. Các phương án bổ sung đề cập đến được phẩm chứa tổ hợp của các liposom bất kỳ trong số các liposom nêu trên.

Theo một số phương án, ít nhất một chuỗi kỵ nước C_{12} - C_{18} hoặc C_{12} - C_{16} là

chuỗi no. Theo các phương án khác, cả hai chuỗi kỵ nước C_{12} - C_{18} và C_{12} - C_{16} đều là chuỗi no.

Theo một phương án, các chuỗi kỵ nước C_{12} - C_{18} hoặc C_{12} - C_{16} nêu trên là chuỗi no.

Ví dụ không làm giới hạn về các hợp chất phospholipit có thể có mặt trong liposom theo các nguyên lý của sáng chế bao gồm 1,2-dimyristoyl-*sn*-glyxero-3-phosphocholin (DMPC, $T_m \sim 24^\circ\text{C}$); 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glyxero-3-phosphocholin (DPPC, T_m $41,4^\circ\text{C}$); 1,2-dipentadecanoyl-*sn*-glyxero-3-phosphocholin (C15, T_m $33,0^\circ\text{C}$); 1,2-distearoyl-*sn*-glyxero-3-phosphocholin (DSPC), T_m 55°C); và N-palmitoyl-D-*erythro*-sphingosylphosphorylcholin (D-*erythro* C16, T_m $41,0^\circ\text{C}$). Các giá trị T_m của các lipit trên cơ sở PC khác nhau có thể được tìm thấy trong tài liệu: "Thermotropic Phase Transitions of Pure Lipids in Model Membranes and Their Modifications by Membrane Proteins", John R. Silvius, Lipid-Protein Interactions, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1982, và cũng trong tài liệu: the Lipid Thermotropic Phase Transition Data Base – LIPIDAT, và trong tài liệu Marsh (1990).

Theo một số phương án, khi sử dụng hỗn hợp của hai hoặc nhiều PL, tỷ lệ mol giữa chúng được thiết kế sao cho nhiệt độ T_m của tổ hợp tạo ra liposom trong pha LD khi được phẩm được sử dụng cho khớp. Theo các phương án khác, tỷ lệ mol được chọn để tạo ra liposom có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C .

Theo một số phương án, liposom chứa DMPC. Theo các phương án khác, liposom chủ yếu bao gồm DMPC. Theo các phương án khác nữa, ít nhất một màng của liposom chủ yếu bao gồm DMPC. Theo các phương án bổ sung, liposom chủ yếu bao gồm DMPC chứa chất tạo đẳng trương có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ chất tạo đẳng trương ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác, liposom chủ yếu bao gồm DMPC chứa polyol có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ polyol ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác nữa, liposom chủ yếu bao gồm DMPC chứa manitol có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ manitol ở môi trường bên ngoài liposom.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa liposom bao gồm tổ hợp của DMPC và PC bổ sung. Theo một số phương án, dược phẩm chứa liposom bao gồm tổ hợp của DMPC và SPM.

Theo một số phương án, tỷ lệ mol của DMPC trong màng liposom nằm trong khoảng từ khoảng 5% đến khoảng 100%. Theo các phương án khác, tỷ lệ mol của DMPC trong màng liposom nằm trong khoảng từ khoảng 5% đến khoảng 80%. Theo các phương án khác, tỷ lệ mol của DMPC trong màng liposom nằm trong khoảng từ khoảng 10% đến khoảng 75%, từ khoảng 15% đến khoảng 70%, từ khoảng 20% đến khoảng 65%, từ khoảng 25% đến khoảng 60%, từ khoảng 30% đến khoảng 55%, từ khoảng 35% đến khoảng 50%, từ khoảng 5% đến khoảng 15%, từ khoảng 20% đến khoảng 30%, từ khoảng 5% đến khoảng 30%, từ khoảng 40% đến khoảng 50%, hoặc từ khoảng 70% đến khoảng 80%. Mỗi khả năng là một phương án riêng của sáng chế. Theo một số phương án làm ví dụ, tỷ lệ mol của DMPC trong màng liposom là khoảng 10%. Theo các phương án làm ví dụ khác, tỷ lệ mol của DMPC trong màng liposom là khoảng 25%. Theo các phương án làm ví dụ khác nữa, tỷ lệ mol của DMPC trong màng liposom là khoảng 45%. Theo các phương án ví dụ bổ sung, tỷ lệ mol của DMPC trong màng liposom là khoảng 75%.

Theo một số phương án, liposom chứa tổ hợp của DMPC và DPPC. Theo các phương án khác, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và DPPC. Theo các phương án khác nữa, ít nhất một màng của liposom chủ yếu bao gồm DMPC và DPPC. Theo các phương án bổ sung, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và DPPC chứa chất tạo đẳng trương có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ của chất tạo đẳng trương ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và DPPC chứa polyol có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ polyol ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác nữa, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và DPPC chứa manitol có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ manitol ở môi trường bên ngoài liposom.

Theo một số phương án, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với DPPC nằm trong khoảng từ khoảng 25:75 đến khoảng 70:30. Theo các phương án khác, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với DPPC ở nằm trong khoảng từ khoảng 30:70 đến khoảng 65:25, từ khoảng 35:65 đến khoảng 60:30, hoặc từ khoảng 40:60 đến khoảng 55:45. Mỗi khả năng là một phương án riêng của sáng chế. Theo các phương án nhất định, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với DPPC là khoảng 45:55. Theo các phương án bổ sung, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC trên DPPC là khoảng 25:75.

Theo một số phương án, nhiệt độ chuyển pha của liposom chứa tổ hợp của

DMPC và DPPC nằm trong khoảng từ khoảng 33°C đến khoảng 37°C.

Theo một số phương án, liposom chứa tổ hợp của DMPC và C15. Theo các phương án khác, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và C15. Theo các phương án khác nữa, ít nhất một màng của liposom chủ yếu bao gồm DMPC và C15. Theo các phương án bổ sung, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và C15 chứa chất tạo đẳng trương có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ của chất tạo đẳng trương ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và C15 chứa polyol có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ polyol ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác nữa, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và C15 chứa manitol có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ manitol ở môi trường bên ngoài liposom.

Theo một số phương án, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với C15 nằm trong khoảng từ khoảng 15:85 đến khoảng 55:45. Theo các phương án khác, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với C15 nằm trong khoảng từ khoảng 25:75 đến khoảng 45:55. Theo các phương án nhất định, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với C15 là khoảng 45:55. Theo các phương án bổ sung, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với C15 là khoảng 25:75.

Theo một số phương án, nhiệt độ chuyển pha của liposom chứa tổ hợp của DMPC và C15 nằm trong khoảng từ khoảng 29°C đến khoảng 31°C.

Theo một số phương án, ít nhất một màng chứa DMPC và DSPC. Theo các phương án khác, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và DSPC. Theo các phương án khác nữa, ít nhất một màng của liposom chủ yếu bao gồm DMPC và DSPC. Theo các phương án bổ sung, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và DSPC chứa chất tạo đẳng trương có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ của chất tạo đẳng trương ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và DSPC chứa polyol có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ polyol ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác nữa, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và DSPC chứa manitol có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ manitol ở môi trường bên ngoài liposom.

Theo một số phương án, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với DSPC là khoảng 75:25.

Theo một số phương án, nhiệt độ chuyển pha của liposom chứa tổ hợp của

DMPC và DSPC là khoảng 27°C.

Theo một số phương án, liposom chứa tổ hợp của DMPC và *D-erythro* C16. Theo các phương án khác, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và *D-erythro* C16. Theo các phương án khác nữa, ít nhất một màng của liposom chủ yếu bao gồm DMPC và *D-erythro* C16. Theo các phương án bổ sung, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và *D-erythro* C16 chứa chất tạo đẳng trương có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ của chất tạo đẳng trương ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và *D-erythro* C16 chứa polyol có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ polyol ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác nữa, liposom chủ yếu bao gồm DMPC và *D-erythro* C16 chứa manitol có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ của manitol ở môi trường bên ngoài liposom.

Theo một số phương án, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với *D-erythro* C16 nằm trong khoảng từ khoảng 5:95 đến khoảng 50:50. Theo các phương án khác, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với *D-erythro* C16 nằm trong khoảng từ khoảng 10:90 đến khoảng 45:55, từ khoảng 10:90 đến khoảng 40:60, từ khoảng 10:90 đến khoảng 35:65, từ khoảng 10:90 đến khoảng 30:70, hoặc từ khoảng 10:90 đến khoảng 25:75. Mỗi khả năng là một phương án riêng của sáng chế. Theo một số phương án, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với *D-erythro* C16 nằm trong khoảng từ khoảng 5:95 đến khoảng 50:50. Theo một số phương án làm ví dụ, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với *D-erythro* C16 là khoảng 10:90. Theo các phương án làm ví dụ khác, tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với *D-erythro* C16 là khoảng 25:75.

Theo một số phương án, nhiệt độ chuyển pha của liposom chứa tổ hợp của DMPC và *D-erythro* C16 nằm trong khoảng từ khoảng 27°C đến 32°C.

Theo một số phương án, liposom chứa C15. Theo các phương án khác, liposom chủ yếu bao gồm C15. Theo các phương án khác nữa, ít nhất một màng của liposom chủ yếu bao gồm C15. Theo các phương án bổ sung, liposom chủ yếu bao gồm C15 chứa chất tạo đẳng trương có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ của chất tạo đẳng trương ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác, liposom chủ yếu bao gồm C15 chứa polyol có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ polyol ở môi trường bên ngoài liposom. Theo các phương án khác nữa, liposom chủ yếu bao gồm C15 chứa manitol có nồng độ bên trong liposom gần bằng nồng độ

manitol ở môi trường bên ngoài liposom.

Tổng nồng độ PL trong dược phẩm theo một số phương án của sáng chế nằm trong khoảng từ khoảng 20mM đến khoảng 500mM. Theo các phương án khác, nồng độ này nằm trong khoảng từ khoảng 50mM đến khoảng 300mM. Theo các phương án khác nữa, nồng độ này nằm trong khoảng từ khoảng 100mM đến khoảng 200mM. Theo các phương án khác nữa, nồng độ này nằm trong khoảng từ khoảng 130mM đến khoảng 170mM. Theo các phương án nhất định, tổng nồng độ PL là khoảng 150mM.

Theo một số phương án, tổng nồng độ PL nằm trong khoảng từ khoảng 10mg/ml đến khoảng 500mg/ml. Theo các phương án khác, nồng độ này nằm trong khoảng từ khoảng 30mg/ml đến khoảng 300mg/ml. Theo các phương án khác nữa, nồng độ này nằm trong khoảng từ khoảng 50mg/ml đến khoảng 200mg/ml. Theo các phương án nhất định, tổng nồng độ PL là khoảng 100mg/ml.

Theo một số phương án, các hợp chất phospholipit tạo thành liposom có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% (theo trọng lượng) đến khoảng 40% (theo trọng lượng), từ khoảng 0,5% (theo trọng lượng) đến khoảng 30% (theo trọng lượng), từ khoảng 3% (theo trọng lượng) đến khoảng 30% (theo trọng lượng), hoặc từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 20% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo các phương án nhất định, các hợp chất phospholipit tạo thành liposom có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng là khoảng 10% (theo trọng lượng).

Theo một số phương án, các liposom thích hợp để sử dụng trong dược phẩm của sáng chế không bao gồm sterol có hoạt tính màng, như cholesterol, trong các lớp kép của chúng. Cần lưu ý rằng tốt hơn là dược phẩm của sáng chế không chứa propylen glycol. Cần lưu ý thêm rằng tốt hơn là dược phẩm của sáng chế không chứa dextran.

Ngoài ra, cần nhấn mạnh rằng chính các liposom được sử dụng trong dược phẩm của sáng chế được sử dụng làm thành phần hoạt tính và không làm chất mang của chất có hoạt tính dược lý nhất định. Theo đó và như được đề cập trên đây, các dược phẩm theo các nguyên lý của sáng chế gần như không chứa chất có hoạt tính dược lý bổ sung. Theo một số phương án, khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “gần như không chứa chất có hoạt tính dược lý bổ sung” để chỉ dược phẩm bao gồm lượng ít hơn lượng có hiệu quả điều trị của chất có hoạt tính dược lý mà đã biết là

để sử dụng trong bôi trơn khớp, điều trị rối loạn chức năng khớp, làm giảm đau, sự kích ứng và/hoặc mài mòn khớp, hoặc tổ hợp bất kỳ của các công dụng nêu trên. Theo một số phương án, khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đã biết để sử dụng” để chỉ các chất có hoạt tính dược lý đã được chấp thuận để sử dụng theo chỉ định ở thời điểm có sáng chế. Theo các phương án khác, thuật ngữ “đã biết để sử dụng” để chỉ các chất có hoạt tính dược lý sẽ được chấp thuận để sử dụng theo chỉ định trong tương lai. Theo các phương án khác nữa, thuật ngữ “đã biết để sử dụng” để chỉ các chất có hoạt tính dược lý được đề cập trong tài liệu khoa học và/hoặc bằng độc quyền sáng chế là thích hợp cho việc sử dụng theo chỉ định.

Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế không bao gồm chất có hoạt tính dược lý là tác nhân bôi trơn, ví dụ như, ngoài các chất khác, glycosaminoglycan hoặc muối, este hoặc dẫn xuất dược dụng của chúng. Theo các phương án nhất định, glycosaminoglycan nêu trên là axit hyaluronic hoặc este hoặc muối chứa hyaluronan. Theo các phương án nhất định, axit hyaluronic không được bao nang trong liposom. Ngoài ra hoặc theo cách khác, axit hyaluronic không nên được phân tán trong môi trường lỏng. Theo một số phương án được ưu tiên hiện nay, dược phẩm gần như không chứa axit hyaluronic, hoặc este hoặc muối dược dụng của nó. Thuật ngữ “gần như không chứa”, khi được sử dụng liên quan đến axit hyaluronic, theo một số phương án, để chỉ dược phẩm bao gồm lượng ít hơn lượng có hiệu quả điều trị của axit hyaluronic hoặc muối hoặc este của nó. Theo các phương án bổ sung, thuật ngữ “gần như không chứa” để chỉ dược phẩm bao gồm lượng ít hơn lượng có thể phát hiện được của axit hyaluronic hoặc muối hoặc este của nó.

Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế không bao gồm chất có hoạt tính dược lý là tác nhân bôi trơn được chọn từ protein vùng bề mặt (superficial zone protein: SZP), lubricin, proteoglycan 4 và các chất tương tự và các dẫn xuất của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế không bao gồm chất có hoạt tính dược lý là tác nhân kháng viêm, như xylitol, betamethason, prednisolon, piroxicam, aspirin, flurbiprofen, (+)-N-{4-[3-(4-fluorophenoxy)phenoxy]-2-xyclopenten-1-yl}-N-hydroxyure salsalat, diflunisal, ibuprofen, fenoprofen, fenamat, ketoprofen, nabumeton, naproxen, diclofenac, indomethacin, sulindac, tolmetin, etodolac, ketorolac, oxaprozin, celecoxib, meclofenamat, axit mefenamic, oxyphenbutazon, phenylbutazon, các hợp chất salixylat, hoặc các chất loại

phytosphingosin.

Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế không bao gồm chất có hoạt tính được lý là tác nhân kháng virus, như axyclovir, nelfinavir, hoặc virazol.

Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế không bao gồm chất có hoạt tính được lý là kháng sinh, bao gồm các kháng sinh thuộc về họ penicilline, cephalosporin, aminoglycosidic, phân tử vòng lớn, carbapenem và penem, beta-lactam đơn vòng, các chất ức chế beta-lactamaza, và tetracyclin, các chất kháng sinh polypeptit, chloramphenicol và các dẫn xuất, ionophore poly-ete, và quinolon. Ví dụ không làm giới hạn về các chất kháng sinh này bao gồm ampicillin, dapsone, chloramphenicol, neomycin, cefaclor, cefadroxil, cephalixin, cephradine, erythromycin, clindamycin, lincomycin, amoxicillin, ampicillin, bacampicillin, carbenicillin, dicloxacillin, cyclacillin, picloxacillin, hetacillin, methicillin, nafcillin, oxacillin, penicillin G, penicillin V, ticarcillin, rifampin, tetracyclin, axit fusidic, lincomycin, novobiocin, và spectinomycin.

Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế không bao gồm chất có hoạt tính được lý là chất chống nhiễm khuẩn như benzalkonium clorua hoặc clohexidin.

Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế không bao gồm chất có hoạt tính được lý là steroid. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "steroid" đề chỉ các hợp chất steroid có trong tự nhiên và các dẫn xuất của chúng cũng như các chất tương tự steroid tổng hợp hoặc bán tổng hợp có hoạt tính giống steroid. Steroid có thể là glucocorticoid hoặc corticosteroid. Ví dụ về các hợp chất steroid tự nhiên và tổng hợp cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: aldosterone, beclomethasone, betamethasone, budesonide, clobetasol, cortisone, cortivazol, deoxycortone, desonide, desoximetasone, dexamethasone, difluorocortolone, fluocinolone, flumethasone, flunisolide, fluocinolone, fluocinonide, fluocortin butyl, fluorocortisone, fluorocortolone, fluorometholone, flurandrenolone, fluticasone, halcinonide, hydrocortisone, icomethasone, meprednisone, methylprednisolone, paramethasone, prednisolone, prednisone, tixocortol hoặc triamcinolone, và các muối được dùng hoặc dẫn xuất tương ứng của chúng.

Theo một số phương án, các hợp chất phospholipid được sử dụng trong dược phẩm của sáng chế là thành phần hoạt tính duy nhất.

Theo một số phương án, dược phẩm chủ yếu chứa chất tạo đẳng trương không

ion bao gồm polyol và các liposom, như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, thuật ngữ "chủ yếu bao gồm" để chỉ chế phẩm mà chỉ thành phần hoạt tính của nó là thành phần hoạt tính được chỉ định (nghĩa là các liposom), tuy nhiên, các hợp chất khác có thể được đưa vào để làm ổn định, phòng ngừa, hoặc kiểm soát nồng độ áp lực thẩm thấu, độ nhớt và/hoặc độ pH của dạng bào chế, nhưng không liên quan trực tiếp đến hiệu quả điều trị của các liposom và/hoặc các hợp chất phospholipit. Theo một số phương án, thuật ngữ "gồm" để chỉ chế phẩm chứa các liposom, chất tạo đẳng trương và chất dẫn thuốc hoặc tá dược được dùng.

Các dược phẩm theo các phương án khác nhau của sáng chế có thể được khử khuẩn và nếu muốn, được trộn với các chất phụ trợ, ví dụ, các chất bảo quản, chất ổn định, chất thẩm ướt, các chất nhũ hóa tổng hợp, các muối bổ sung để tác động đến áp suất thẩm thấu, việc tạo màu, và/hoặc các chất thơm và chất tương tự mà không có phản ứng có hại với các liposom.

GPL, SPL hoặc các tổ hợp của chúng tạo thành các liposom, tốt hơn là các liposom này với đường kính trung bình lớn hơn khoảng $0,3\mu\text{m}$, lớn hơn khoảng $0,5\mu\text{m}$, lớn hơn khoảng $0,8\mu\text{m}$, hoặc lớn hơn khoảng $1\mu\text{m}$. Đường kính trung bình của các liposom có thể nhỏ hơn khoảng $10\mu\text{m}$, $8\mu\text{m}$, $7\mu\text{m}$, $6\mu\text{m}$ hoặc $5\mu\text{m}$. Mỗi khả năng là một phương án riêng của sáng chế. Theo một số phương án, các liposom có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ khoảng $0,3\mu\text{m}$ đến $10\mu\text{m}$. Theo các phương án khác, các liposom có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ khoảng $0,5\mu\text{m}$ đến $9\mu\text{m}$. Theo các phương án khác nữa, các liposom có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ khoảng $1\mu\text{m}$ đến $8\mu\text{m}$. Theo các phương án khác nữa, các liposom có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ khoảng $3\mu\text{m}$ đến $5\mu\text{m}$.

Theo một số phương án, các thuật ngữ "đường kính trung bình" và "cỡ hạt trung bình" được sử dụng thay thế lẫn nhau ở đây để chỉ đường kính trung bình của liposom thu được từ sự phân bố cỡ hạt dựa trên mô hình phân bố số lượng. Theo một số phương án, các thuật ngữ nêu trên để chỉ đường kính trung bình của liposom thu được từ sự phân bố cỡ hạt dựa trên mô hình phân bố thể tích. Theo các phương án bổ sung, các thuật ngữ nêu trên để chỉ đường kính trung bình của liposom thu được từ sự phân bố cỡ hạt dựa trên mô hình phân bố diện tích bề mặt. Sự phân bố cỡ hạt có thể được xác định, ngoài các phương pháp khác, bằng phương pháp nhiễu xạ ánh sáng laze và/hoặc bằng phương pháp đếm Coulter.

Theo một số phương án, các liposom có thể là liposom màng đơn hoặc có thể là các túi đa lớp (MLV). Theo các phương án khác, các liposom cũng có thể là các liposom dạng túi đa lớp lớn (large multivesicular vesicle: LMVV) hoặc các túi tái hydrat hóa được loại nước (DRV) .

Theo một số phương án được ưu tiên hiện nay, các liposom là túi đa lớp (MLV). Theo các phương án nhất định, các liposom có nhiều hơn một màng.

Theo một phương án, MLV được xác định theo đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 0,3 μ m đến 10 μ m. Theo phương án khác, MLV được xác định theo đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 0,5 μ m đến 9 μ m. Theo các phương án khác nữa, MLV được xác định theo đường kính trung bình nằm trong khoảng từ khoảng 1 μ m đến 8 μ m. Theo các phương án khác nữa, MLV được xác định theo đường kính trung bình nằm trong khoảng từ khoảng 3 μ m đến 5 μ m

Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa polyol và các liposom MLV có các màng chủ yếu bao gồm DMPC và DPPC. Polyol có thể được chọn từ manitol và glyxerol. Theo phương án nữa, dược phẩm chứa manitol và các liposom MLV có các màng chủ yếu bao gồm DMPC và DPPC. Theo phương án bổ sung, nồng độ manitol nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 70mg/ml. Theo phương án khác nữa, dược phẩm có độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ khoảng 200 đến khoảng 600 mOsm. Theo phương án khác nữa, tỷ lệ trọng lượng giữa các liposom và manitol nằm trong khoảng từ khoảng 6:1 đến khoảng 2:1.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa manitol và các liposom MLV có các màng chủ yếu bao gồm DMPC và DPPC. Theo một số phương án, DMPC có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20% (theo trọng lượng) đến khoảng 40% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm. Theo phương án nhất định, DMPC có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng là khoảng 30% (theo trọng lượng). Theo một số phương án, DPPC có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 30% (theo trọng lượng) đến khoảng 60% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm. Theo phương án nhất định, DPPC có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng là khoảng 40% (theo trọng lượng). Theo một số phương án, manitol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20% (theo trọng lượng) đến khoảng 40% (theo trọng lượng) tính theo trọng lượng khô của dược phẩm. Theo phương án

nhất định, manitol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng là khoảng 30% (theo trọng lượng).

Theo một số phương án, dược phẩm chứa manitol và các liposom có các màng chủ yếu bao gồm DMPC và DPPC, còn chứa chất đệm histidin làm môi trường lỏng. Theo các phương án khác, DMPC có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 10% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án nhất định, DMPC có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ phần trăm trọng lượng là khoảng 4% (theo trọng lượng). Theo một số phương án, DPPC có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% (theo trọng lượng) đến khoảng 12% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án nhất định, DPPC có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng là khoảng 5% (theo trọng lượng). Theo một số phương án, manitol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 7% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án nhất định, manitol có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ phần trăm trọng lượng là khoảng 4% (theo trọng lượng).

Dược phẩm theo các phương án khác nhau của sáng chế có thể được sử dụng để bào chế thay thế cho các PL trong sụn có trong tự nhiên, cụ thể là làm chất bôi trơn và/hoặc chất làm giảm sự mài mòn của khớp.

Cần lưu ý rằng nhiệt độ của các khớp ở bệnh nhân bị đau do sự bôi trơn khớp giảm hoặc do sự mài mòn khớp, như viêm xương khớp thay đổi khi bệnh tiến triển [Hollander, J. L.; Moore, R., Studies in osteoarthritis using Intra-Articular Temperature Response to Injection of Hydrocortisone. *Ann. Rheum. Dis.* **1956**, 15, (4), 320-326]. Trên thực tế, sự thay đổi nhiệt độ này được sử dụng làm công cụ lâm sàng để đánh giá viêm xương khớp [Thomas, D.; Ansell, B. M.; Smith, D. S.; Isaacs, R. J., Knee Joint Temperature Measurement using a Differential Thermistor Thermometer. *Rheumatology* **1980**, 19, (1), 8-13]. Ở các khớp tay của bệnh nhân bị viêm xương khớp, nhiệt độ đã được chứng minh là thay đổi từ ~28 đến ~33°C [Varju, G.; Pieper, C. F.; Renner, J. B.; Kraus, V. B., Assessment of hand osteoarthritis: correlation between thermographic and radiographic methods. *Rheumatology* **2004**, 43, 915-919], trong khi nhiệt độ của khớp thái dương-hàm dưới (TMJ) thay đổi từ ~35 đến 37°C [Akerman, S.; Kopp, S., Intra-articular and skin surface temperature of human temporomandibular

joint. *Scand. J. Dent. Res.* **1987**, 95, (6), 493-498].

Do đó, theo các nguyên lý của sáng chế, điều cần thiết và trên thực tế, điều kiện tiên quyết là các PL hoặc hỗn hợp của chúng có mặt trong pha LD tại chỗ, ở vùng khớp cần được bôi trơn bằng chất này. Theo một số phương án, các liposom có nhiệt độ bù (giới hạn trên) của sự chuyển pha từ SO thành LD không cao hơn 15°C so với nhiệt độ tại chỗ, nghĩa là ở trong khớp, nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C. Theo các nguyên lý của sáng chế, các liposom được tạo thành từ GPL, SPL hoặc tổ hợp của chúng, và do đó, nhiệt độ chuyển pha từ SO thành LD đã mô tả trên đây liên quan đến các liposom được tạo thành từ GPL, SPL và các tổ hợp của chúng, để tạo ra liposom mà trong đó các PL hoặc các hỗn hợp của chúng ở trong pha LD.

Theo các phương án nhất định, chất tạo đẳng trương không ion bao gồm polyol không làm ảnh hưởng đến nhiệt độ chuyển pha của các liposom. Theo các phương án khác, nhiệt độ chuyển pha của các liposom được kết hợp với chất tạo đẳng trương không ion chứa polyol khác với nhiệt độ chuyển pha của riêng các liposom là không lớn hơn khoảng 10%. Theo các phương án khác nữa, nhiệt độ chuyển pha của các liposom được kết hợp với chất tạo đẳng trương không ion chứa polyol khác với nhiệt độ chuyển pha của riêng các liposom là không lớn hơn khoảng 5%.

Dược phẩm của sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, làm giảm bớt, làm chậm, phòng ngừa, kiểm soát hoặc chữa khỏi rối loạn ở khớp bất kỳ hoặc các triệu chứng phát sinh từ đó có liên quan đến rối loạn chức năng ở khớp. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "rối loạn ở khớp" cần được cho là để chỉ sự đau đớn (bẩm sinh, tự miễn dịch hoặc theo cách khác) bất kỳ, sự tổn thương hoặc bệnh của vùng khớp gây thoái hóa, đau, giảm khả năng vận động, viêm, kích ứng, hoặc gián đoạn sinh lý và rối loạn chức năng của các khớp. Rối loạn này có thể liên quan đến giảm sự tiết dịch và sự bôi trơn khớp cũng như từ các biến chứng của việc thay khớp gối và thay khớp háng.

Khớp theo các nguyên lý của sáng chế có thể là khớp bất kỳ ở gối, háng, mắt cá chân, vai, khuỷu tay, cổ chân, cổ tay, khớp gian đốt ngón và khớp đốt xương sống. Mỗi khả năng là một phương án riêng của sáng chế. Theo các phương án nhất định, khớp nêu trên là khớp gối.

Các rối loạn ở khớp cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiếu hụt về sự tiết dịch và/hoặc sự bôi trơn khớp phát sinh từ viêm khớp, bao gồm cả các tình

trạng bệnh của sự ăn mòn khớp ở bệnh viêm đa khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm xương khớp ở bệnh nhân bị viêm đa khớp dạng thấp, tổn thương khớp do chấn thương (bao gồm cả chấn thương do chơi thể thao), khớp bị khóa (như ở khớp thái dương-hàm dưới (TMJ)), trạng thái sau khi chọc dịch khớp, phẫu thuật nội soi khớp, phẫu thuật khớp mở, khớp (ví dụ, thay khớp gối hoặc thay khớp háng) ở các động vật có vú, tốt hơn là ở người. Rối loạn được ưu tiên cần được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách sử dụng dược phẩm của sáng chế là viêm xương khớp.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm dùng để làm giảm đau khớp gối ở các bệnh nhân viêm xương khớp.

Dược phẩm của sáng chế có thể được sử dụng làm biện pháp phòng bệnh để phòng ngừa sự tổn thương hoặc thoái hóa trong tương lai. Ví dụ, dược phẩm có thể được sử dụng qua đường trong khớp cho các vận động viên theo từng đợt xuyên suốt sự nghiệp của họ để làm giảm đến mức tối thiểu nguy cơ stress liên quan đến chấn thương hoặc thoái hóa sụn.

Dược phẩm của sáng chế có thể được sử dụng riêng, hoặc làm chất bổ trợ cho, các chất kháng viêm, chất giảm đau, chất làm giãn cơ, chất chống trầm cảm, hoặc các chất kích thích sự bôi trơn khớp thường được sử dụng để điều trị các rối loạn liên quan đến sự cứng khớp như viêm khớp. Phương pháp điều trị kết hợp là có lợi trong việc làm giảm các tác dụng phụ liên quan đến các chất, như các thuốc kháng viêm không steroid (non-steroidal, anti-inflammatory drug: NSAID), thường được sử dụng để phòng ngừa, kiểm soát, hoặc điều trị các rối loạn như viêm xương khớp có liên quan đến sự bôi trơn khớp giảm. Ngoài việc tăng cường độ an toàn, phương pháp điều trị kết hợp cũng có thể có lợi trong việc làm gia tăng hiệu quả điều trị.

Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng thích hợp cho việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Việc sử dụng dược phẩm của sáng chế ngoài đường tiêu hóa vào khoang khớp của bệnh nhân có thể được thực hiện bằng phương pháp được chọn từ nhóm bao gồm tiêm trong khớp, sử dụng trong nội soi khớp hoặc sử dụng trong phẫu thuật. Do đó, theo một số phương án, dược phẩm được bào chế ở dạng thích hợp để sử dụng qua đường sử dụng được chọn từ tiêm trong khớp, sử dụng trong nội soi khớp hoặc sử dụng trong phẫu thuật. Một trong số các đặc điểm có lợi của dược phẩm theo sáng chế là sự có mặt của chất tạo đẳng trương, chất này điều chỉnh độ thẩm thấu của chế phẩm liposom đến giá trị sinh lý, nhờ đó làm giảm các tác dụng phụ có liên quan

đến việc sử dụng trong khớp.

Dược phẩm theo các phương án khác nhau của sáng chế có thể được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5ml đến khoảng 10ml. Theo các phương án khác, dược phẩm được sử dụng với liều dùng nằm trong khoảng từ khoảng 1ml đến khoảng 6ml. Theo các phương án nhất định, dược phẩm được sử dụng với liều dùng là khoảng 3ml.

Theo một số phương án, một đơn vị liều của dược phẩm chứa từ manitol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20mg đến khoảng 350mg. Theo một số phương án, một đơn vị liều của dược phẩm chứa manitol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 40mg đến khoảng 250mg. Theo phương án nhất định, một đơn vị liều của dược phẩm chứa khoảng 120mg manitol. Theo phương án khác, một đơn vị liều của dược phẩm chứa khoảng 40mg manitol. Theo phương án bổ sung, một đơn vị liều của dược phẩm chứa khoảng 250mg manitol.

Theo một số phương án, một đơn vị liều của dược phẩm chứa phospholipit với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 50mg đến khoảng 1000mg. Theo một số phương án, một đơn vị liều của dược phẩm chứa phospholipit với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 100mg đến khoảng 800mg. Theo phương án nhất định, một đơn vị liều của dược phẩm chứa khoảng 300mg phospholipit. Theo phương án nhất định khác, một đơn vị liều của dược phẩm chứa khoảng 100mg phospholipit. Theo phương án bổ sung, một đơn vị liều của dược phẩm chứa khoảng 600mg phospholipit.

Theo một số phương án, một đơn vị liều của dược phẩm chứa DPPC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 30mg đến khoảng 550mg. Theo một số phương án, một đơn vị liều của dược phẩm chứa DPPC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 50mg đến khoảng 500mg. Theo phương án nhất định, một đơn vị liều của dược phẩm chứa khoảng 180mg DPPC. Theo phương án khác, một đơn vị liều của dược phẩm chứa khoảng 60mg DPPC. Theo phương án bổ sung, một đơn vị liều của dược phẩm chứa khoảng 365mg DPPC.

Theo một số phương án, một đơn vị liều của dược phẩm chứa DMPC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20mg đến khoảng 450mg. Theo một số phương án, một đơn vị liều của dược phẩm chứa DMPC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 40mg đến khoảng 300mg DMPC. Theo phương án nhất định, một đơn vị liều của dược phẩm chứa khoảng 140mg DPPC. Theo phương án khác, một đơn vị liều của dược phẩm

chứa khoảng 45mg DPPC. Theo phương án nhất định, một đơn vị liều của dược phẩm chứa khoảng 275mg DPPC.

Dược phẩm có thể được chia thành từng phần vào các lọ nhỏ hoặc theo các liều tiêm đơn lẻ hoặc theo cách thuận tiện khác bất kỳ cho việc sử dụng thực tế.

Các đối tượng được cho sử dụng dược phẩm của sáng chế được dự định bao gồm các động vật có vú như, nhưng không chỉ giới hạn ở, người và các động vật linh trưởng khác.

Trong toàn bộ phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế này, các dạng mạo từ số ít bao gồm cả các sự tham chiếu đến số nhiều, trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác. Do đó, ví dụ, sự tham chiếu đến "PL" là sự tham chiếu đến một hoặc nhiều PL và "liposom" để chỉ một hoặc nhiều liposom. Trong toàn bộ phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế này, các dạng số nhiều của các từ cũng bao gồm các sự tham chiếu đến số ít, trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác. Cần lưu ý rằng thuật ngữ "và" hoặc thuật ngữ "hoặc" thường được sử dụng theo ý nghĩa của nó bao gồm "và/hoặc", trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác.

Hơn nữa, trong toàn bộ phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế, các từ "bao gồm" và "chứa" và các phương án của các từ này, ví dụ "việc bao gồm" và "có chứa", nghĩa là "bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở", và không dự định (và không) loại trừ các gốc, chất phụ gia, thành phần, các số nguyên hoặc bước khác.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "khoảng", khi đề cập đến các giá trị đo được như lượng, khoảng thời gian, và thông số tương tự, có nghĩa là bao gồm các phương án $\pm 10\%$, tốt hơn nữa là $\pm 5\%$, vẫn tốt hơn nữa là $\pm 1\%$, và vẫn tốt hơn nữa là $\pm 0,1\%$ so với giá trị cụ thể, do các phương án này là thích hợp để thực hiện các phương pháp được bộc lộ.

Các ví dụ dưới đây được trình bày để minh họa đầy đủ hơn về một số phương án của sáng chế. Tuy nhiên, các phương án này không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng đưa ra nhiều thay đổi và cải biến các nguyên lý được bộc lộ trong bản mô tả này mà vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các nguyên liệu và phương pháp

Các nguyên liệu

Hợp chất 1,2-dimyristoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DMPC 14:0, Cat: 556200), 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DPPC 16:0, Cat: 556300) thu được từ công ty Lipoid (Ludwigshafen, Đức). Hợp chất 1,2-distearoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DSPC 18:0, Cat: 850365P), 1,2-dipentadecanoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (C15 (còn được viết tắt ở trong bản mô tả này là PC (15:0)), Cat: 850350P) thu được từ công ty Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL, Mỹ). Hợp chất N-palmitoyl-D-erythro-sphingosylphosphorylcholin (palmitoyl sphingomyelin, *D-erythro* C16 (còn được viết tắt ở trong bản mô tả này là C16 SPM), Cat: 16608050) thu được từ công ty Bio-Lab ltd. (Jerusalem, Israel)

Nước có độ tinh khiết cao (điện trở là 18,2 megaOhm) thu được bằng cách sử dụng hệ thống lai siêu lọc WaterPro PS HPLC/Ultrafilter Hybrid System (Labconco, Kansas City, MO). Etanol loại dùng cho HPLC thu được từ công ty BioLab Ltd, Jerusalem, Israel. Tất cả các hợp chất L-histidin monohydroclorua monohydrat, natri hydroxit (NaOH) và D-Manitol đều thu được từ công ty Merck (Darmstadt, Đức). Glyxerol thu được từ công ty Merck, cat số: 1.04093. Natri clorua thu được từ công ty J. T. Baker, cat số: 4058-02

Các phương pháp

Điều chế các chế phẩm nhũ tương chứa liposom MLV

Hỗn hợp của các hợp chất phospholipit mong muốn được hòa tan trong 2,5ml etanol đến nồng độ bằng 180mM. Dung dịch này được khuấy bằng cách lắc mạnh và cho vào bể nước (60°C) trong ~20 phút. Việc khuấy được lặp lại vài lần cho đến khi các hợp chất phospholipit được hòa tan hoàn toàn. Dung dịch etanol được chuyển vào 10ml chất đệm histidin 10mM hoặc 7,5mM (độ pH = 6,5) âm được trộn đều bằng cách lắc mạnh trong 2 phút để hydrat hóa các lipid và tạo thành hệ phân tán của MLV mong muốn.

Etanol được loại bỏ bằng 5 chu trình ly tâm và thay thế chất đệm lạnh ở nhiệt độ 4°C. Đối với các hệ liposom gồm các PC, tiến hành ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút, trong 40 phút ở chu trình thứ 1 và 30 phút ở tốc độ 4000 vòng/phút trong các chu trình tiếp theo. Đối với các hệ liposom chứa SPL, tiến hành ly tâm ở tốc độ 4000 vòng/phút, hai lần trong 50 phút với chế độ để yên qua đêm ở giữa chu trình thứ 1, và hai lần trong 40 phút ở tốc độ 4000 vòng/phút trong các chu trình 2 và 3. Các chu trình 4 và 5 được thực hiện trong 60 phút ở tốc độ 4000 vòng/phút. Tiến hành theo dõi sự loại bỏ

etanol bằng các phép đo độ thẩm thấu. Sau mỗi lần thay thế chất đệm lạnh, các viên vón được tái tạo hỗn dịch bằng cách sử dụng ống pipet vô khuẩn để làm tan viên vón dính, sau đó các ống được đóng chặt và lắc mạnh trong 2 phút. Quá trình ly tâm và sự thay thế dung dịch được lặp lại cho đến khi độ thẩm thấu trong hỗn hợp là nhỏ hơn 50mOsm. Áp suất thẩm thấu của HB (10mM, 7,5mM) được đo và phát hiện bằng 26 và 19 mOsm tương ứng. MLV được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 đến 8°C cho đến khi phân tích.

Điều chế các chế phẩm đẳng trương chứa các liposom MLV và chất tạo đẳng trương

Các liposom được điều chế như đã mô tả ở trên. Dung dịch etanol của các liposom được chuyển vào 10ml chất đệm histidin 13,5mM (độ pH = 6,5) ẩm chứa chất tạo đẳng trương được chọn từ manitol, glyxerol và natri clorua và được trộn kỹ bằng cách lắc mạnh trong 2 phút để hydrat hóa các lipid và tạo thành hệ phân tán của MLV mong muốn.

Nồng độ của các chất tạo đẳng trương trong chất đệm histidin là như sau: Glyxerol – 235mM; Manitol – 234mM; và NaCl – 131mM.

Quá trình ly tâm và sự thay thế dung dịch được lặp lại cho đến khi độ thẩm thấu trong hỗn hợp bằng khoảng 300mOsm. Các chế phẩm được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 đến 8°C cho đến khi phân tích.

Xác định tính chất của các liposom MLV

Nồng độ phospholipid được xác định bằng cách sử dụng phương pháp Bartlett được cải biến [Barenholz, Y. and S. Amselem, *Quality control assays in the development and clinical use of liposome-based formulations*. Liposome technology, 1993. 1: p. 527-616]. Sự phân bố kích cỡ liposom được xác định bằng thiết bị phân tích cỡ hạt nhiễu xạ laze (LS13320 Beckman Coulter), thiết bị này cho phép đo cỡ hạt trong khoảng từ 40nm đến 2mm. Phương pháp đếm Coulter (dựa trên việc xác định các thay đổi về tính dẫn điện khi các hạt được tạo hỗn dịch trong chất lỏng dẫn điện xuyên qua lỗ nhỏ) cũng được sử dụng để xác định sự phân bố kích thước.

Mô hình sụn-trên-sụn *ex vivo* dùng để đánh giá hiệu quả bôi trơn

Sụn khớp bình thường từ những người cho (độ tuổi: nam 70 tuổi và nữ 68, 72, 81, 87, 98 tuổi) thu được từ các ca phẫu thuật gãy đầu xương đùi tại Trung tâm y tế Hadassah Medical Center, Jerusalem. Mô được đông lạnh ở nhiệt độ -20°C cho đến

khi phân tích.

Hoạt dịch được gộp từ 8 người cho ở Trung tâm Hadassah Medical Center, Jerusalem.

Các chất phản ứng được dùng để chuẩn bị các mẫu sụn bao gồm Superglue (chất kết dính xyanoacrylat, 3g), NaCl (Bio Lab LTD, Israel, 19030291 cat số: 19030291, lô số: 57747), và etanol (Frutarom, Israel, cat số: 5551640, lô số: 26141007).

Các mẫu được chuẩn bị trong Phòng thí nghiệm về bệnh sụn và khớp, Khoa kỹ thuật y sinh (Department of Mechanical Engineering Technion), IIT, Haifa, Israel. Các thử nghiệm được thực hiện tại Phòng thí nghiệm Shamban & Microsystems Tribology, Khoa kỹ thuật y sinh (Department of Mechanical Engineering Technion), IIT, Haifa, Israel. Thiết bị sử dụng tại chỗ để đo sự ma sát được trang bị cảm biến tải trọng với hệ thống đo độ biến dạng (HBM Z8, Đức) và phần mềm LabView (National Instruments, Mỹ).

Thiết bị được cài đặt như sau. Các đầu sụn được chuẩn bị và cố định. Từ mỗi sụn, 10-20 đầu, có đường kính 4mm hoặc 8mm được chuẩn bị. Các đầu này được gắn ngẫu nhiên cho các chế phẩm được thử nghiệm khác nhau. Các đầu 8mm được gắn trong thiết bị trên các giá đỡ cố định và được nhúng vào dung dịch chứa 2ml hoạt dịch (SF) và dung dịch được thử nghiệm theo tỷ lệ 1:1 (theo thể tích). Các đầu 4mm được cố định trên pittông trên.

Các phép đo: Thử nghiệm sự ma sát được thực hiện với nhiều lần lặp lại với sự có mặt của các mẫu thử nghiệm khác nhau. Đối với mỗi phép đo, đầu phía trên được định vị trên đầu phía đáy, và sau khoảng thời gian dừng vài giây, hệ số ma sát được đo. Đối với cặp đầu cho trước bất kỳ, không ít hơn 10 phép đo độc lập được thực hiện, với các đầu được xoay trước mỗi thử nghiệm sau đó để tạo ra các điều kiện tương tự nhau trong tất cả các lần lặp lại.

Hệ số ma sát tĩnh được xác định trong các điều kiện ma sát cụ thể của tải trọng tác dụng, vận tốc trượt, thời gian dừng và nhiệt độ, như được thể hiện trong bảng 1:

Bảng 1: Các điều kiện của thử nghiệm theo mô hình sụn-trên-sụn:

Tải trọng bình thường	30N
Vận tốc trượt	1mm/giây
Thời gian dừng (khoảng thời gian tải trước khi việc trượt bắt đầu)	5 giây
Khoảng cách trượt	5mm
Nhiệt độ bôi trơn	từ 32 đến 34°C

Các phép đo theo phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC)

Để xác định nhiệt độ T_m của các hệ liposom khác nhau, các mẫu được quét bằng cách sử dụng thiết bị MicroCal™ VP-DSC GE Healthcare Life Sciences (Uppsala, Thụy Điển, hiện nay được sở hữu bởi công ty Malvern, Vương quốc Anh). Mẫu MLV trong HB và mẫu được phẩm chứa các liposom và manitol, với nồng độ khoảng 20mM phospholipit, cùng với HB hoặc HB với manitol trong ô tham chiếu, được quét trong khoảng nhiệt độ từ 10° đến 75°C, với tốc độ gia nhiệt là 1°C/phút. Mỗi mẫu nghiên cứu được quét ba lần ở cùng tốc độ – tăng nhiệt độ từ 10°C lên 75°C (quét lần 1), giảm nhiệt độ từ 75°C xuống 10°C (quét lần 2) và tăng lại nhiệt độ từ 10°C lên 75°C (quét lần 3). Việc xử lý dữ liệu đo nhiệt lượng được thực hiện bằng phần mềm Origin® 7.0. $T_{\text{bắt đầu}}$ và $T_{\text{kết thúc}}$ của sự chuyển pha chính được xác định bằng cách ngoại suy đường thẳng để xác định khoảng nhiệt độ của sự chuyển pha chính. Đối với hệ thống F1, phân tích bổ sung bằng cách làm khớp mô hình: MN2State được thực hiện do "vai" rộng ở đỉnh 2.

Ví dụ 1 – Hiệu quả của chất tạo đẳng trương đối với các đặc tính bôi trơn của dược phẩm chứa liposom

Sự bôi trơn sụn bằng dược phẩm chứa chất tạo đẳng trương và liposom được đánh giá bằng cách sử dụng mô hình sụn-trên-sụn *ex vivo*. Mô hình sụn-trên-sụn *ex vivo* này cung cấp hệ thống thử nghiệm để thử nghiệm hiệu quả tương đối của các dạng chế phẩm chất bôi trơn sinh học đối với hệ số ma sát tĩnh. Loại phép đo này có thể biểu thị khả năng của các chất bôi trơn khác nhau để làm giảm hệ số ma sát ở sụn. Mô hình sụn-trên-sụn *ex vivo* sử dụng thiết bị mà ở đó hai đầu sụn của người cố định được để cho trượt lên nhau trong khi được nhúng trong các dung dịch chất bôi trơn khác nhau. Thiết bị này cho phép đo ma sát tĩnh giữa hai mẫu sụn [Merkher Y et al. "A rational human joint friction test using a human cartilage-on-cartilage." Tribology Letters (2006): 29-36]. Mô hình này đã được sử dụng trước đây để so sánh hệ số ma sát của các chế phẩm liposom khác nhau [Sivan S et al. "Liposomes act as effective

biolubricants for friction reduction in human synovial joints." *Langmuir* (2010): 1107-16].

Thử nghiệm này được thiết kế để xác định đặc tính bôi trơn tương đối của các chế phẩm liposom chứa chất tạo đẳng trương, như được phản ánh bởi các phép đo hệ số ma sát tĩnh và để so sánh chúng với các chế phẩm liposom nhược trương. Bảng 2 thể hiện các được phẩm đã được thử nghiệm. Tổ hợp liposom được chọn là DMPC/DPPC với tỷ lệ phần trăm mol là 45:55.

Bảng 2: Các chế phẩm liposom đẳng trương và nhược trương

Chế phẩm #	Phospholipit (tỷ lệ phần trăm mol)	Chất tạo đẳng trương	Môi trường lỏng
1	DMPC/DPPC (45:55)	-	Chất đệm histidin
2	DMPC/DPPC (45:55)	Glyxerol	Chất đệm histidin
3	DMPC/DPPC (45:55)	Manitol	Chất đệm histidin
4	DMPC/DPPC (45:55)	NaCl	Chất đệm histidin

Các chế phẩm liposom chứa 183mg DPPC và 136mg DMPC được phân tán trong 3ml chất đệm histidin 10mM (HB) có độ pH = 6,5. Các chế phẩm liposom chứa chất đệm histidin 10mM có nồng độ áp lực thẩm thấu là khoảng 50 mOsm (Bảng 3). Theo đó, để làm gia tăng nồng độ áp lực thẩm thấu đến mức độ đẳng trương là khoảng 300 mOsm, nồng độ của chất tạo đẳng trương cần được điều chỉnh để tạo ra khoảng 250mM chất tan.

Manitol được bổ sung với lượng 120mg (4% trọng lượng hoặc 40mg/ml) để tạo thành chế phẩm đẳng trương. Glyxerol được bổ sung với lượng 61mg (2% trọng lượng hoặc 20mg/ml). Natri clorua được bổ sung với lượng 21mg.

Bảng 3 thể hiện tóm tắt các đặc tính hóa lý của các chế phẩm liposom khác nhau. Các chế phẩm liposom được điều chế với ba chất tạo đẳng trương khác nhau, mỗi chất góp phần bằng nhau vào tổng độ thẩm thấu của chế phẩm. Tính đẳng trương của các chế phẩm này là khoảng 300 mOsm. Tiến hành so sánh giữa chất tạo đẳng trương dạng ion (NaCl) và không ion (manitol và glyxerol). Chế phẩm liposom nhược trương mà không có chất tạo đẳng trương (nhỏ hơn 50 mOsm) cũng được thử nghiệm. Hiệu quả của chất tạo đẳng trương đối với khả năng bôi trơn của chế phẩm liposom được đánh giá bằng cách sử dụng thiết lập mô hình sụn-trên-sụn, như được mô tả trong

phần Các nguyên liệu và phương pháp.

Bảng 3: Các đặc tính hóa lý của chế phẩm liposom.

	Chất đệm	Các chế phẩm đẳng trương		
		Manitol	Glyxerol	NaCl
Độ pH	6,6	6,4	6,4	6,4
Độ thẩm thấu (mOsm)	49	307	299	289
Cỡ hạt theo thể tích (μm)	5,8	4,4	3,8	4,5
Cỡ hạt theo diện tích bề mặt (μm)	3,4	2,8	2,9	3,2
Cỡ hạt theo số lượng (μm)	1,3	1,5	1,7	1,8
Thử nghiệm DMPC (mM)	66,4	67,5	70,2	69,6
Thử nghiệm DPPC (mM)	81,7	82,1	84,7	83,3
Nồng độ phospholipit (mM)	148	150	155	153
Tỷ lệ phần trăm mol DMPC/DPPC	55,2/44,8	45,1/54,9	45,3/54,7	45,5/54,5
Lyso-myristoyl phosphatidylcholin (%)	NMT* 0,5	ND**	ND	ND
Lyso-palmitoyl phosphatidylcholin (%)	NMT 0,5	ND	ND	ND
Axit myristic (%)	0,27	ND	ND	ND
Axit palmitic (%)	0,27	0,06	0,04	ND
Tổng tạp chất	LT*** 0,2	0,06	0,04	ND

*NMT - Không nhiều hơn

**ND - Không phát hiện được

***LT - Nhỏ hơn

Bảng 4 thể hiện kết quả sơ bộ về các hệ số ma sát tĩnh trung bình thu được trong thử nghiệm. Độ chính xác của các lần lặp phép đo là tương tự nhau trong số tất cả các chế phẩm được thử nghiệm, như được phản ánh bởi độ lệch chuẩn (SD) tương đối.

Bảng 4: Đặc tính bôi trơn của các chế phẩm liposom.

Chế phẩm	Chất đệm	Glyxerol	Manitol	NaCl
Số lần lặp lại	53	55	56	50
Hệ số ma sát tĩnh trung bình	0,093	0,075	0,064	0,098
Độ lệch chuẩn (S.D)	0,025	0,020	0,022	0,026

So sánh các chế phẩm cho thấy rằng chế phẩm chứa manitol có hệ số ma sát tĩnh thấp nhất so với các chế phẩm đẳng trương khác. Hệ số ma sát tĩnh thấp nhất thể hiện rằng chế phẩm manitol có các đặc tính bôi trơn cao hơn. Đã bắt ngờ phát hiện được rằng hệ số ma sát tĩnh thu được khi sử dụng chế phẩm manitol là thấp hơn

khoảng 30% so với khi sử dụng chế phẩm liposom nhược trương mà không có chất tạo đẳng trương. Chế phẩm glyxerol cũng tạo ra sự bôi trơn tốt hơn (hệ số ma sát tĩnh trung bình thấp hơn khoảng 20% so với chế phẩm nhược trương). Ngược lại, việc bổ sung chất tạo đẳng trương dạng ion vào chế phẩm liposom không làm gia tăng khả năng bôi trơn của nó.

Ví dụ 2 – Tác dụng của chất tạo đẳng trương đối với các đặc tính hướng nhiệt của các được phẩm liposom

Thử nghiệm này được thiết kế để xác định xem sự bổ sung chất tạo đẳng trương có ảnh hưởng đến đặc tính hướng nhiệt và các thông số nhiệt động học của chế phẩm liposom, bao gồm khoảng chuyển pha SO-LD ($T_{\text{bắt đầu}} \rightarrow T_{\text{kết thúc}}$), T_p , T_m , $T_{1/2}$, và ΔH hay không. $T_{\text{bắt đầu}}$ và $T_{\text{kết thúc}}$ là nhiệt độ mà khi đó sự chuyển pha SO-LD được bắt đầu và kết thúc trong quá trình quét nhiệt, T_p và T_m là nhiệt độ mà khi đó sự thay đổi cực đại về nhiệt dung trong quá trình trước chuyển pha (T_p) và chuyển pha chính (T_m) xảy ra, $T_{1/2}$ là khoảng nhiệt độ (độ rộng) ở một nửa chiều cao của sự thu nhiệt thể hiện sự thay đổi entalpy trong quá trình chuyển pha SO-LD và ΔH là diện tích dưới đường cong thể hiện tổng mức độ thay đổi entalpy trong quá trình chuyển pha SO-LD.

Hai loại chế phẩm liposom được chọn, mỗi loại được thử nghiệm có chứa và không chứa manitol (làm chất tạo đẳng trương). Các chế phẩm liposom được thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5: Các chế phẩm liposom đẳng trương và nhược trương

Phospholipit (tỷ lệ phần trăm mol, nếu có)	Chất tạo đẳng trương	Môi trường lỏng
DMPC/DPPC (45:55)	-	Chất đệm histidin
DMPC/DPPC (45:55)	Manitol	Chất đệm histidin
1,2-dipentadecanoyl- <i>sn</i> -glyxero-3-phosphocholin (C15)	-	Chất đệm histidin
1,2-dipentadecanoyl- <i>sn</i> -glyxero-3-phosphocholin (C15)	Manitol	Chất đệm histidin

Các chế phẩm liposom DMPC/DPPC chứa 183mg DPPC và 136mg DMPC được phân tán trong 3ml chất đệm histidin (HB) 10mM có độ pH = 6,5. Chế phẩm liposom C15 chứa 212mg (70,6mg/ml) phospholipit. Manitol được bổ sung với lượng 120mg (4% trọng lượng) để tạo thành các chế phẩm đẳng trương.

Bảng 6 thể hiện tóm tắt các đặc tính hóa lý của các chế phẩm liposom khác nhau.

Bảng 6: Các đặc tính hóa lý của chế phẩm liposom.

Phospholipit	Chất tạo đẳng trương	Tổng nồng độ PC (mM)	Độ thẩm thấu của MLV (mOsm)	Phân bố kích cỡ theo thể tích		
				Trung bình cộng (μm)	Giá trị trung điểm (μm)	Độ lệch chuẩn
DMPC/DPPC	-	105	34	2,7	2,18	1,73
DMPC/DPPC	manitol	91	288	4,24	2,70	4,61
C15	-	102,7	28	3,97	2,59	3,96
C15	manitol	99,3	272	3,1	2,61	1,96

Để xác định các đặc tính hướng nhiệt và các thông số nhiệt động học ($T_{\text{bắt đầu}} \rightarrow T_{\text{kết thúc}}$, T_m , $T_{1/2}$, ΔH) của các hệ khác nhau, các mẫu được quét bằng cách sử dụng thiết bị MicroCal™ VP-DSC (GE Healthcare Life Sciences, Uppsala, Thụy Điển). Việc xử lý dữ liệu đo nhiệt lượng được thực hiện bằng phần mềm Origin® 7.0. Khoảng $T_{\text{bắt đầu}} \rightarrow T_{\text{kết thúc}}$ được xác định như được mô tả trong phần Các nguyên liệu và phương pháp.

Bảng 7 thể hiện việc xác định tính hướng nhiệt độ của các chế phẩm liposom thử nghiệm được đánh giá từ các lần quét DSC

Bảng 7: Xác định tính hướng nhiệt của các chế phẩm liposom.

Phospholipit	Chất tạo đẳng trương	Xác định tính hướng nhiệt									
		Đỉnh 1 (trước chuyển pha)					Đỉnh 2 (chuyển pha)				
		T _{bắt đầu} (°C)	T _{kết thúc} (°C)	T _p (°C)	T _{1/2} (°C)	ΔH (Cal/mol)	T _{bắt đầu} (°C)	T _{kết thúc} (°C)	T _m (°C)	T _{1/2} (°C)	ΔH (Cal/mol)
DMPC/DPPC	-	17,8	24,7	21,0	2,2	1030,5	30,44	35,19	33,6	3,5	9782,1
DMPC/DPPC	manitol	17,6	24,5	21,0	2,5	962,7	30,49	35,42	33,7	3,3	10707,7
C15	-	21,7	27,3	24,6	2,2	1316,9	33,03	35,16	34,3	1,3	6716,9
C15	manitol	20,5	27,0	24,5	2,5	1009,1	32,66	35,29	34,4	1,5	6081,3

Các kết quả được tóm tắt trong Bảng 7 và trên Fig.1 và Fig.2 thể hiện việc manitol không có tác dụng đối với đặc tính hướng nhiệt của MLV chứa DMPC/DPPC với tỷ lệ mol 45/55 và MLV chứa C15 100% mol.

Ví dụ 3 – Nhiệt độ chuyển pha của các tổ hợp liposom

Nghiên cứu này được thiết kế để đánh giá đặc tính hướng nhiệt và các thông số nhiệt động học của các chế phẩm liposom khác nhau và cụ thể là để tìm ra các tổ hợp

liposom có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ 20°C đến 39°C. Do sự bổ sung manitol không làm ảnh hưởng đến đặc tính hướng nhiệt của các liposom (như được thể hiện trong Ví dụ 2), nhiệt độ chuyển pha của các chế phẩm liposom khác nhau được thử nghiệm trong nghiên cứu này cần phải tương tự với nhiệt độ chuyển pha của các chế phẩm đẳng trương tương ứng.

Các chế phẩm liposom thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 8.

Bảng 8: Các chế phẩm liposom

Hệ	Phospholipit (% mol)					Chất đệm	T _m dự kiến
	DMPC	DPPC	DSPC	C15	D-erythro C16		
A1	0	100	-	-	-	HB	41°C
B1	10	90	-	-	-	HB	<41°C
C1	25	75	-	-	-	HB	<<41°C
D1	45	55	-	-	-	HB	~34°C
F1	75	-	25	-	-	HB	<<55°C
G1	45	-	-	55	-	HB	<<35°C
H1	25	-	-	75	-	HB	<35°C
A2	-	-	-	-	100	HB	~41°C
B2	10	-	-	-	90	HB	<41°C
C2	25	-	-	-	75	HB	<41°C
D2	75	-	-	-	25	HB	<<41°C
E2	90	-	-	-	10	HB	<<41°C
F2	100	-	-	-	-	HB	~24°C
G2	-	-	-	100	-	HB	~34°C

Các hệ MLV khác nhau được xác định tính chất về sự phân bố kích cỡ, độ thâm thấu và tổng nồng độ PC. Các kết quả được tóm tắt trong các Bảng từ 9 đến 12.

Bảng 9: Các đặc tính hóa lý của MLV chứa DPPC khác: hỗn hợp DMPC

Hệ tỷ lệ PC (% mol)	Tổng nồng độ PC (mM)	Độ thâm thấu của MLV (mOsm)	Sự phân bố kích cỡ theo thể tích		
			Trung bình cộng (μ m)	Giá trị trung điểm (μ m)	Độ lệch chuẩn
A1 DPPC 100	93	31	3,12	2,4	2,38
B1 DMPC/DPPC 10/90	111	29	3,10	2,34	2,31
C1 DMPC 25/75	107	27	3,92	2,64	4,03
D1 DMPC/DPPC 45/55	105	34	2,7	2,18	1,73
F2 DMPC 100	136,5	32	2,93	1,87	3,02

Dựa vào các kết quả về độ thẩm thấu được mô tả trong bảng này, nồng độ ethanol là thấp hơn 0,1% đối với tất cả các hệ MLV. Dựa vào hệ số phân bố liposom/nước, gần như tất cả các hệ ở dạng pha nước.

Bảng 10: Các đặc tính hóa lý của MLV chứa hỗn hợp DSPC:DMPC

Hệ Tỷ lệ PC (% mol)	Tổng nồng độ PC (mM)	Độ thẩm thấu của các MLV (mOsm)	Sự phân bố kích cỡ theo thể tích		
			Trung bình cộng (μm)	Giá trị trung điểm (μm)	Độ lệch chuẩn
F1 DMPC/DSPC 75/25	69	50	3,72	3	2,77

Dựa vào các kết quả về độ thẩm thấu được mô tả trong bảng này, nồng độ ethanol là thấp hơn 0,2%. Dựa vào hệ số phân bố liposom/nước, phần lớn các hệ ở dạng pha nước. MLV này thể hiện sự xuất hiện mức độ tổn hao lipid lớn trong quá trình loại bỏ ethanol.

Bảng 11: Các đặc tính hóa lý của MLV chứa hỗn hợp C15: DMPC khác nhau

Hệ Tỷ lệ PC (% mol)	Tổng nồng độ PC (mM)	Độ thẩm thấu của MLV (mOsm)	Sự phân bố kích cỡ theo thể tích		
			Trung bình cộng (μm)	Giá trị trung điểm (μm)	Độ lệch chuẩn
G2 PC (15:0) 100	102,7	28	3,97	2,59	3,96
G1 DMPC/PC15 45/55	103	40	4,57	3,44	3,84
H1 DMPC/PC15 25/75	97	34	3,06	2,16	2,38

Dựa vào các kết quả về độ thẩm thấu được mô tả trong bảng này, nồng độ ethanol là thấp hơn 0,1% đối với tất cả các hệ MLV. Dựa vào hệ số phân bố liposom/nước, phần lớn các hệ này ở dạng pha nước.

Bảng 12: Các đặc tính hóa lý của MLV chứa các hỗn hợp DMPC/D-erythro C16 khác nhau

Hệ Tỷ lệ PC (% mol)	Tổng nồng độ PC (mM)	Độ thẩm thấu của MLV (mOsm)	Sự phân bố kích cỡ theo thể tích		
			Trung bình cộng (μm)	Giá trị trung điểm (μm)	Độ lệch chuẩn
A2 D-erythro C16 100	53,9	20	4,04	2,66	4,38

B2 DMPC/ D-erythro C16 10/90	76,6	20	3,31	2,27	3,25
C2 DMPC/ D-erythro C16 25/75	85,7	21	3,37	2,31	3,18
D2 DMPC/ C16 D-erythro C16 75/25	90,4	24	2,67	2,05	1,83
E2 DMPC/ D-erythro C16 10/90	56,6	22	3,7	3,03	2,5
F2 DMPC 100	136,5	32	2,93	1,87	3,02

Dựa vào các kết quả về độ thẩm thấu được mô tả trong bảng này, nồng độ etanol là thấp hơn 0,1% đối với tất cả các hệ MLV. Dựa vào hệ số phân bố liposom/nước, phần lớn các hệ ở dạng pha nước.

Đặc tính hướng nhiệt và các thông số nhiệt động học của các tổ hợp liposom được đánh giá như được mô tả trong Ví dụ 2 và trong phần Các nguyên liệu và phương pháp. Bảng 13 thể hiện tóm tắt các kết quả về đặc tính hướng nhiệt của các tổ hợp liposom được thử nghiệm và Fig.3 thể hiện khoảng nhiệt độ chuyển pha SO-LD của MLV chứa các hỗn hợp phospholipit khác nhau được đánh giá từ các lần quét DSC.

Bảng 13: Xác định tính hướng nhiệt của MLV chứa các hỗn hợp khác nhau được đánh giá từ các lần quét DSC

Tỷ lệ PC (% mol)	Xác định tính hướng nhiệt									
	Đỉnh 1 (trước chuyển pha)					Đỉnh 2 (chuyển pha)				
	T _{bắt đầu} (°C)	T _{kết thúc} (°C)	T _p (°C)	T _{1/2} (°C)	ΔH (Cal/mol)	T _{bắt đầu} (°C)	T _{kết thúc} (°C)	T _m (°C)	T _{1/2} (°C)	ΔH (Cal/mol)
Các hỗn hợp DPPC:DMPC										
DPPC (100)	32,3	37,3	34,9	2,2	1983,5	40,44	42,45	41,8	1,3	7993,7
DMPC/DPPC (10/90)	28,3	33,8	30,8	2,9	1666,2	37,77	40,91	40,0	1,9	9982,4
DMPC/DPPC (25/75)	22,6	29,8	25,8	3,2	1429,3	34,24	38,23	37,4	2,8	10363,0
DMPC/DPPC (45/55)	17,8	24,7	21,0	2,2	1030,5	30,44	35,19	33,6	3,5	9782,1
DMPC (100)	11,4	16,4	14,0	1,0	683,7	23,24	25,24	24,4	1,1	5394,7
Hỗn hợp DSPC:DMPC										
DMPC/DSPC (75/25)	11,4	17,4	14,2	4,0	369,5	24,67	34,6	27,1	2,7	10199,9
Các hỗn hợp C15:DMPC										
C15 (100)	21,7	27,3	24,6	2,2	1316,9	33,03	35,16	34,3	1,3	6716,9

Tỷ lệ PC (% mol)	Xác định tính hướng nhiệt									
	Đỉnh 1 (trước chuyển pha)					Đỉnh 2 (chuyển pha)				
	T _{bắt đầu} (°C)	T _{kết thúc} (°C)	T _p (°C)	T _{1/2} (°C)	ΔH (Cal/mol)	T _{bắt đầu} (°C)	T _{kết thúc} (°C)	T _m (°C)	T _{1/2} (°C)	ΔH (Cal/mol)
DMPC/C15 (45/55)	15,9	21,0	18,1	1,7	1059,7	28,03	30,28	29,4	1,3	7767,7
DMPC/C15 (25/75)	17,9	22,9	20,4	1,2	851,1	30,35	32,12	31,3	1,2	7107,5
Các hỗn hợp D-erythro C16/DMPC										
SPM (100)	30,2	38,8	33,9	0,8	941,5	41,14	43,24	41,8	1,0	7967,0
D-erythro C16/DMPC (90/10)	32,5	36,0	33,8	0,7	200,2	38,36	41,91	39,7	2,2	7503,7
D-erythro C16/DMPC (75/25)	22,3	25,8	23,8	0,5	97,5	34,7	39,77	36,5	3,1	6758,1
D-erythro C16/DMPC (25/75)	13,9	19,1	16,6	2,9	126,9	30,91	36,19	32,1	3,2	7304,5
D-erythro C16/DMPC (10/90)	11,4	14,8	13,0	1,3	233,9	26,68	29,72	27,5	1,7	7592,0
DMPC (100)	11,4	16,4	14,0	1,0	683,7	23,24	25,24	24,4	1,1	5394,7

Có thể thấy rằng các tổ hợp liposom khác nhau bao gồm, ví dụ, DMPC/DPPC (25/75), DMPC/DPPC (45/55), DMPC/DSPC (75/25), DMPC/C15 (45/55), DMPC/C15 (25/75), D-erythro C16/DMPC (75/25), D-erythro C16//DMPC (25/75), và D-erythro C16/DMPC (10/90) có nhiệt độ chuyển pha của các màng liposom nằm trong khoảng nhiệt độ mong muốn từ 20°C đến 39°C.

Ví dụ 4 - Đánh giá chế phẩm liposom bằng thử nghiệm mài mòn sụn kiểu trụ trượt trên đĩa (pin-on-disc)

Các điều kiện ma sát ở đầu gối được mô phỏng *in vitro* bằng thử nghiệm trụ trượt trên đĩa bằng cách sử dụng các trụ trượt có lắp sụn lợn trượt trên các đĩa CoCrMo. Các thử nghiệm trụ trượt trên đĩa được tiến hành trên máy OrthoPOD từ công ty Advanced Mechanical Technology Inc. (AMTI), Watertown, MA 02472-4800, Mỹ. Máy này được gia nhiệt bởi bộ ổn định nhiệt để đảm bảo nhiệt độ là 37±3°C bên trong chất lỏng. Các bình chứa hình trụ được nạp 20ml chất lỏng thử nghiệm. Các lực được tác dụng bởi mỗi cánh tay giữ riêng lẻ đã được kiểm tra với trụ trượt ở trung tâm đĩa là 3, 10, 30, 50 và 100N bằng cách sử dụng máy đo lực Mecmesin.

Các trụ trượt có lắp sụn được lấy từ vai lợn. Các nang bao bọc khớp được mở bằng cách sử dụng dao mổ để làm lộ ra bề mặt sụn. Ít nhất mười trụ trượt hình trụ được thu hoạch bằng cách sử dụng máy đột lỗ với đường kính trong là 5,0mm. Sáu trụ trượt từ cùng con vật, với độ dài thích hợp và độ nghiêng bề mặt nhỏ nhất, được chọn cho mỗi thử nghiệm mài mòn trụ trượt trên đĩa.

Khả năng bôi trơn của dược phẩm theo sáng chế được đánh giá bằng cách xác định sự giảm khối lượng xương dưới sụn và sự giảm chiều cao sau 12 giờ thử nghiệm mài mòn. Sau trụ trượt có lắp sụn được sử dụng cho mỗi thử nghiệm trong đó ba trụ trượt được lấy ra sau 6 giờ và ba trụ trượt còn lại được thử nghiệm trong 6 giờ nữa. Bên cạnh việc xác định sự giảm khối lượng và chiều cao của các trụ trượt, các bề mặt sụn được phân tích bằng máy lập profin quang học trước và sau khi thử nghiệm. Thiết bị được sử dụng là giao thoa kế S neox và kính hiển vi đồng tiêu (Sensofar, Tây Ban Nha). Để xác định các thông số độ nhám, hơn 12 đường profin được trích xuất từ các dạng bề mặt sau khi loại bỏ hình dạng. Để minh họa độ nghiêng bề mặt, các profin được trích xuất từ các phép đo đồng tiêu 5X theo hướng bắc-nam do việc định vị các trụ trượt có mức cao nhất hướng về phía nam. Để làm gia tăng mức độ rõ ràng, các profin này được làm nhẵn và dịch chuyển bằng cách sử dụng phần mềm Kaleidagraph 4.0.

Chế phẩm trên cơ sở liposom chứa manitol (Chế phẩm # 3 từ Bảng 2) được thử nghiệm trong thử nghiệm mài mòn. Chế phẩm này được so sánh với chất lỏng chứa protein, các protein huyết thanh bê nồng độ 30 g/l, EDTA và NaN_3 , như được sử dụng cho thử nghiệm mô phỏng phản háng (ISO 14242-1).

Các kết quả

Thử nghiệm mài mòn

Các thử nghiệm trụ trượt trên đĩa trong chất lỏng chứa protein đã cho thấy sự mài mòn của các sụn. Sự giảm khối lượng trung bình của các trụ trượt tăng từ 22mg sau 6 giờ lên 26mg sau 12 giờ thử nghiệm. Sự giảm chiều cao trung bình của các trụ trượt đã được thông báo là tăng lên với 0,6mm sau 6 giờ và 1,1mm sau 12 giờ mài mòn. Các profin được trích xuất (Fig.4) thể hiện rằng sau 6 giờ mài mòn, các bề mặt sụn đã bị làm phẳng. Một số chất sụn đã di chuyển sang một bên và tạo thành chỗ phình mà chỉ được gắn lỏng lẻo vào trụ trượt ban đầu. Do đó, sự giảm khối lượng thực tế bị đánh giá thấp khi trọng lượng được xác định bao gồm cả chỗ phình được gắn vào. Sau 12 giờ mài mòn, ba trụ trượt còn lại có các vùng mà ở đó sụn bị mài mòn xuyên qua và ở đó đã xuất hiện xương dưới sụn (Fig.4 và Fig.5A, Fig.5B).

Các trụ trượt có lắp sụn trong chế phẩm liposom (Chế phẩm #3) có các dấu hiệu của sự mài mòn sau khi lấy ra. Sự giảm khối lượng trung bình của các trụ trượt là 14mg sau 6 giờ mài mòn và vẫn ở mức đó trong 6 giờ mài mòn thêm. Sự giảm chiều

cao là từ khoảng 0,3 đến 0,4mm trong hai thời điểm. Sau 6 giờ mài mòn, các bề mặt sụn bị làm phẳng (Fig.6 và Fig.7A, Fig.7B) và vật liệu sụn tạo thành chỗ phình xung quanh phần trung tâm. Sau 12 giờ mài mòn, bề mặt sụn của các trụ trượt còn lại vẫn còn nguyên vẹn và không có các vùng có xuất hiện xương dưới sụn (Fig.8A, Fig.8B).

Các trụ trượt có lắp sụn trong chất lỏng chứa protein có sự xuất hiện của xương dưới sụn sau 12 giờ thử nghiệm mài mòn không giống như các trụ trượt trong chế phẩm liposom mà ở đó sụn vẫn còn nguyên vẹn xuyên suốt thử nghiệm. Sự mài mòn dường như chậm lại trong chế phẩm liposom do không quan sát được sự giảm thêm khối lượng hoặc chiều cao giữa thời điểm 6 và 12 giờ

Các kết quả mài mòn còn được minh họa thêm trên Fig.9A (sự giảm khối lượng) và Fig.9B (sự giảm chiều cao). So sánh hai chất lỏng cho thấy rằng chế phẩm liposom làm cho sự giảm khối lượng và chiều cao của các trụ trượt có lắp sụn nhỏ hơn.

Đo độ nhám

Các thông số độ nhám được xác định từ loạt các profin được trích xuất dựa trên các phép đo giao thoa với vật kính DI 10X. Các phép đo được thực hiện ở phần trung tâm của trụ trượt, cũng ở trong bề mặt tiếp xúc. Fig.10A và Fig.10B thể hiện các profin làm ví dụ sau loại bỏ mặt phẳng bên dưới.

Các thông số độ nhám được chọn R_a , R_k , R_{pk} và R_{vk} được thể hiện trên Fig.11. Đối với các thử nghiệm mài mòn trong chất lỏng trên cơ sở protein, có thể quan sát được sự gia tăng đáng kể của các thông số này do sự mài mòn ($p < 0,01$). Ví dụ, độ nhám trung bình R_a tăng từ $0,5 \pm 0,2\mu m$ ở $t = 0$ lên $1,6 \pm 0,4\mu m$ đối với các trụ trượt bị mài mòn và độ nhám kernel R_k tăng từ $1,4 \pm 0,5\mu m$ lên $4,5 \pm 1,1\mu m$. Đối với thử nghiệm mài mòn trong chế phẩm liposom, quan sát thấy sự gia tăng đáng kể nhưng nhỏ hơn của các thông số độ nhám, ngoại trừ R_{pk} ($p > 0,2$). Độ nhám trung bình R_a tăng từ $0,4 \pm 0,2\mu m$ lên $0,8 \pm 0,3\mu m$ và độ nhám kernel R_k tăng từ $0,9 \pm 0,4\mu m$ lên $2,4 \pm 0,8\mu m$.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn bởi những gì đã được thể hiện và mô tả cụ thể trên đây. Thay vào đó, phạm vi của sáng chế bao gồm cả các tổ hợp và tổ hợp con của các đặc điểm khác nhau đã mô tả trên đây cũng như các thay đổi và cải biến. Do đó, sáng chế không được cho là bị giới hạn ở các phương án được mô tả cụ thể, và phạm vi của sáng chế sẽ được hiểu một cách dễ dàng hơn bởi các sự tham chiếu đến các yêu cầu bảo hộ dưới đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm được bào chế để tạo ra sự bôi trơn cho khớp của động vật có vú ở dạng đơn vị liều chủ yếu bao gồm:

các liposom chủ yếu bao gồm hợp chất 1,2-dimyristoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DMPC) và 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DPPC), trong đó các liposom này là túi đa lớp (multilamellar vesicle: MLV) có ít nhất một màng và nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C;

manitol với lượng đủ để làm giảm sự kích ứng tại chỗ bằng cách phòng ngừa tình trạng sốc do thẩm thấu tại vị trí sử dụng dược phẩm; và

môi trường lỏng được chọn từ chất đệm hoặc nước mà trong đó các liposom được tạo hỗn dịch;

trong đó dược phẩm này gần như không chứa axit hyaluronic và các chất có hoạt tính được lý bổ sung;

trong đó dược phẩm này tạo ra sự bôi trơn khớp của động vật có vú có nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển pha với lượng manitol có mặt cũng cải thiện hiệu quả bôi trơn của dược phẩm này;

trong đó manitol có mặt với tỷ lệ phần trăm trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 7% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm,

trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa liposom và manitol nằm trong khoảng từ khoảng 6:1 đến khoảng 2:1; và

trong đó đơn vị liều của dược phẩm này chứa DPPC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 30mg đến khoảng 550mg, DMPC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20mg đến khoảng 450mg, và manitol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20mg đến khoảng 350mg.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó DMPC có mặt trong dược phẩm này với tỷ lệ phần trăm trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 10% (theo trọng lượng) và DPPC có mặt với tỷ lệ phần trăm trọng lượng nằm trong khoảng từ 2% (theo trọng lượng) đến khoảng 12% (theo trọng lượng).

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất đệm nêu trên là chất đệm histidin.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này có độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ khoảng 200 đến khoảng 600 mOsm.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến 8.
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với DPPC nằm trong khoảng từ khoảng 25:75 đến khoảng 70:30.
7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó tỷ lệ phần trăm mol của DMPC với DPPC bằng khoảng 45:55.
8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó liposom có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 μ m đến khoảng 10 μ m
9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó ít nhất một màng có nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 30°C đến khoảng 35°C.
10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó nhiệt độ trong khớp của động vật có vú cao hơn từ khoảng 1 đến 15°C so với nhiệt độ chuyển pha nêu trên.
11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó liposom ở dạng hỗn dịch.
12. Dược phẩm được bào chế để tạo ra sự bôi trơn cho khớp của động vật có vú ở dạng đơn vị liều chủ yếu bao gồm:
 - các liposom chủ yếu bao gồm hợp chất 1,2-dimyristoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DMPC) và 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DPPC), trong đó các liposom này là túi đa lớp (MLV) có ít nhất một màng và nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 39°C;
 - manitol với lượng đủ để thu được độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ khoảng 200 đến khoảng 600 mOsm; và
 - môi trường lỏng chứa chất đệm histidin mà trong đó các liposom được tạo hỗn dịch;
 - trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến 8;
 - trong đó các liposom có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 μ m đến khoảng 10 μ m;
 - trong đó dược phẩm này gần như không chứa axit hyaluronic và các chất có

hoạt tính dược lý bổ sung;

trong đó dược phẩm này tạo ra sự bôi trơn khớp của động vật có vú có nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển pha với lượng manitol có mặt cũng cải thiện hiệu quả bôi trơn của dược phẩm này;

trong đó DMPC có mặt trong dược phẩm với tỷ lệ phần trăm trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 10% (theo trọng lượng), DPPC có mặt với tỷ lệ phần trăm trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% (theo trọng lượng) đến khoảng 12% (theo trọng lượng), manitol có mặt với tỷ lệ phần trăm trọng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% (theo trọng lượng) đến khoảng 7% (theo trọng lượng) của tổng trọng lượng dược phẩm;

trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa liposom và manitol nằm trong khoảng từ khoảng 6:1 đến khoảng 2:1; và

trong đó đơn vị liều của dược phẩm này chứa manitol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20mg đến khoảng 350mg, DPPC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 30mg đến khoảng 550mg và DMPC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20mg đến khoảng 450mg.

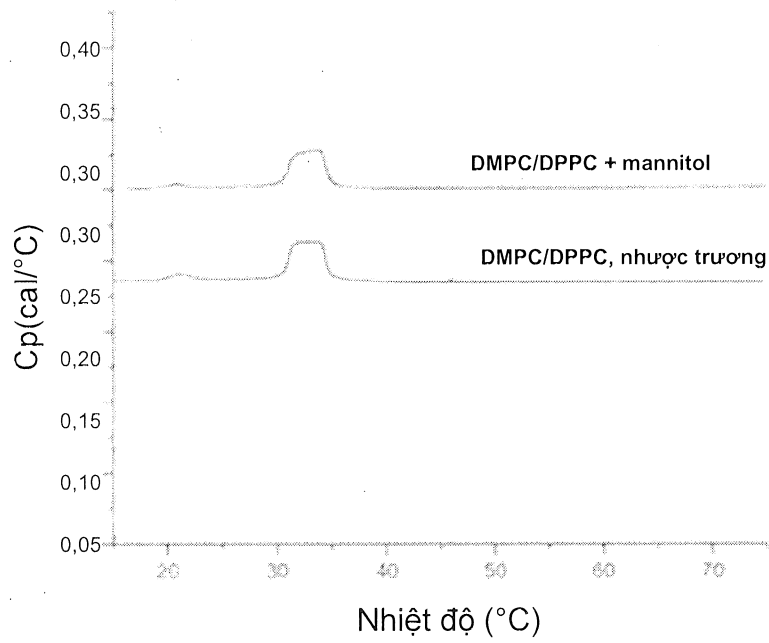


Fig.1

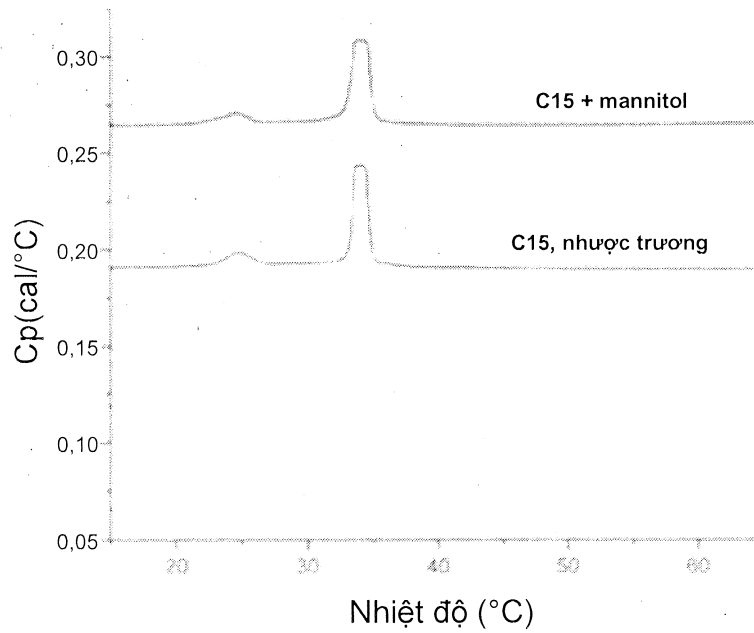


Fig.2

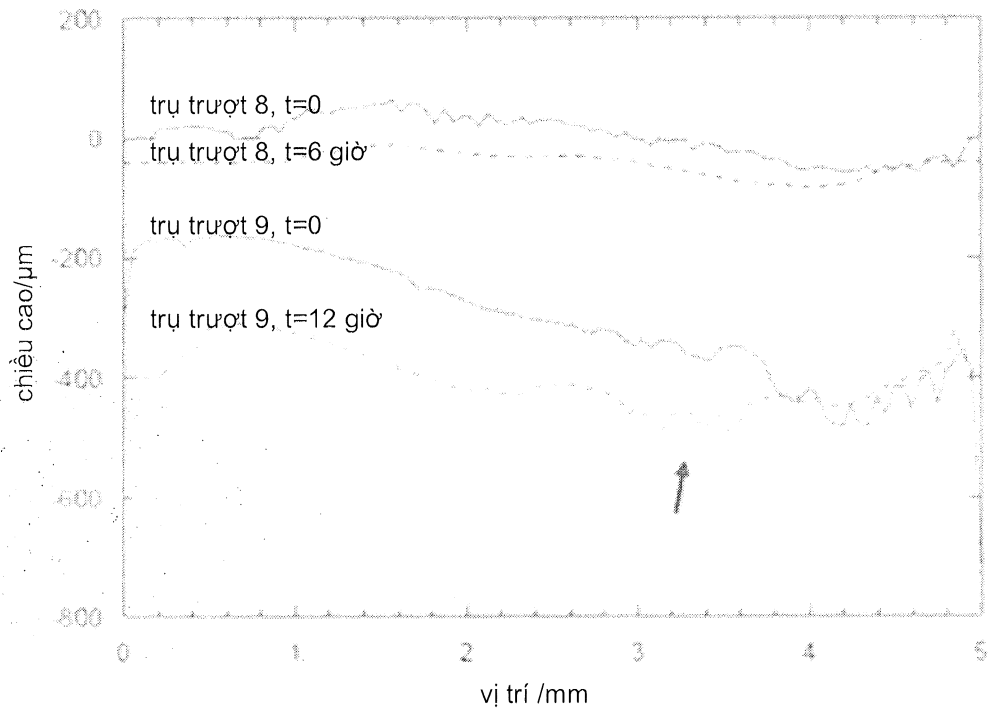


Fig.4

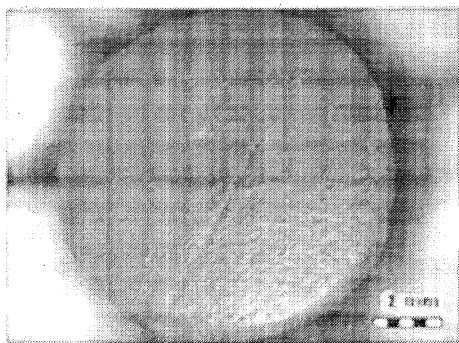


Fig.5A

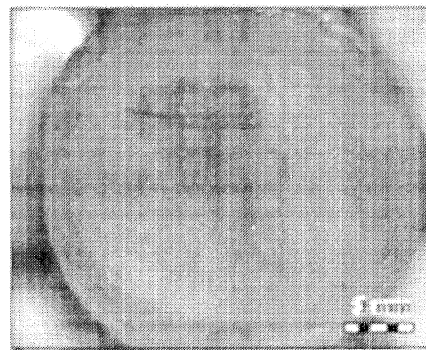


Fig.5B

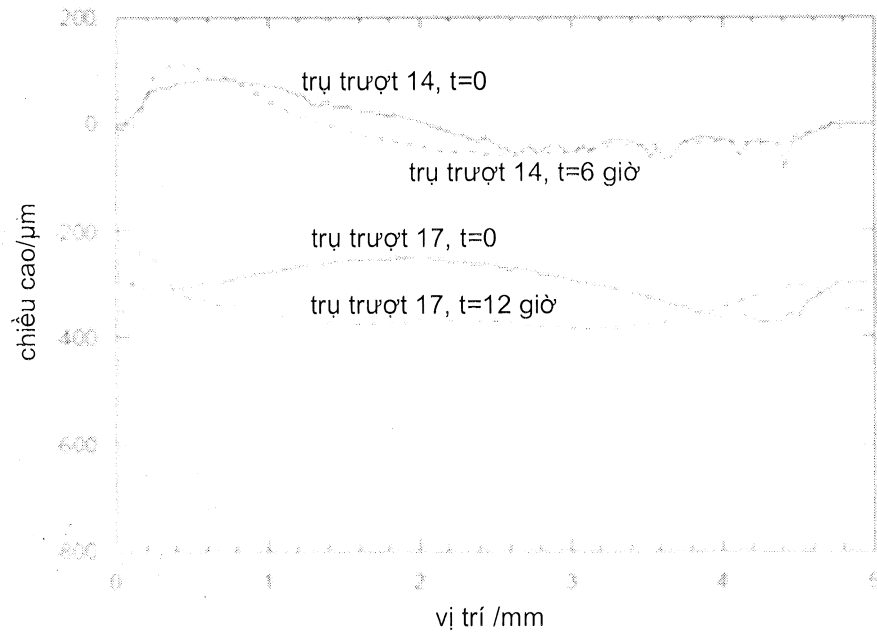


Fig.6

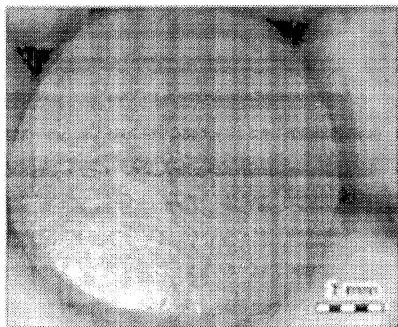


Fig.7A

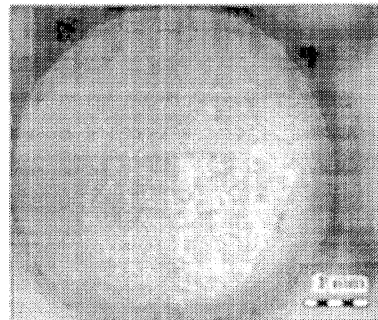


Fig.8A

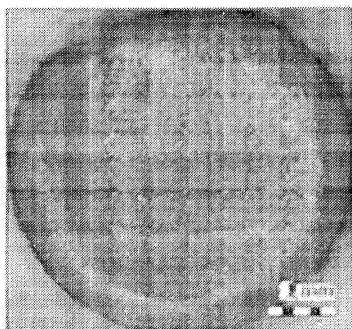


Fig.7B

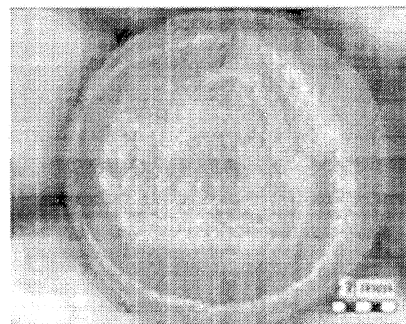


Fig.8B

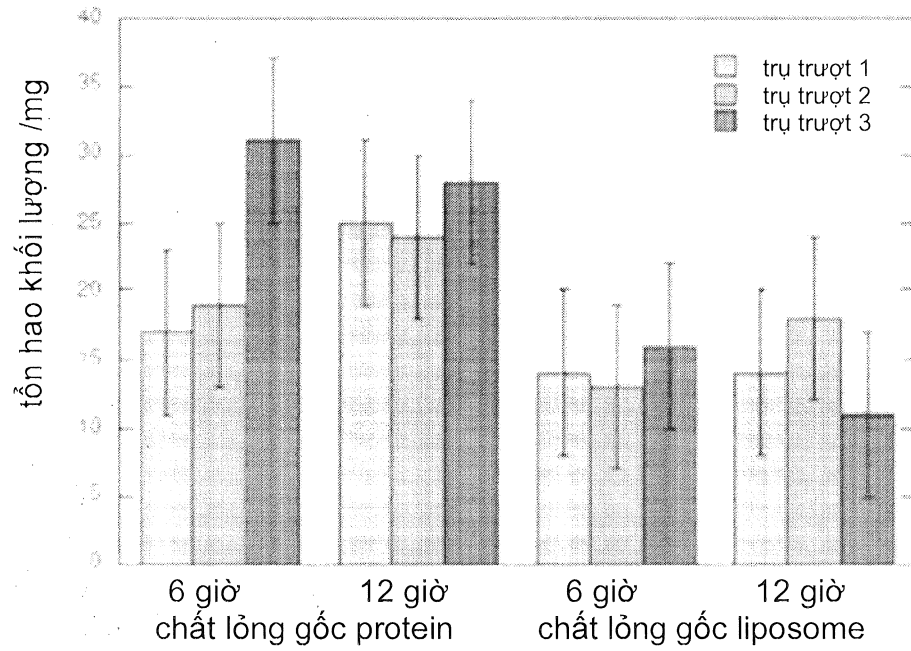


Fig.9A

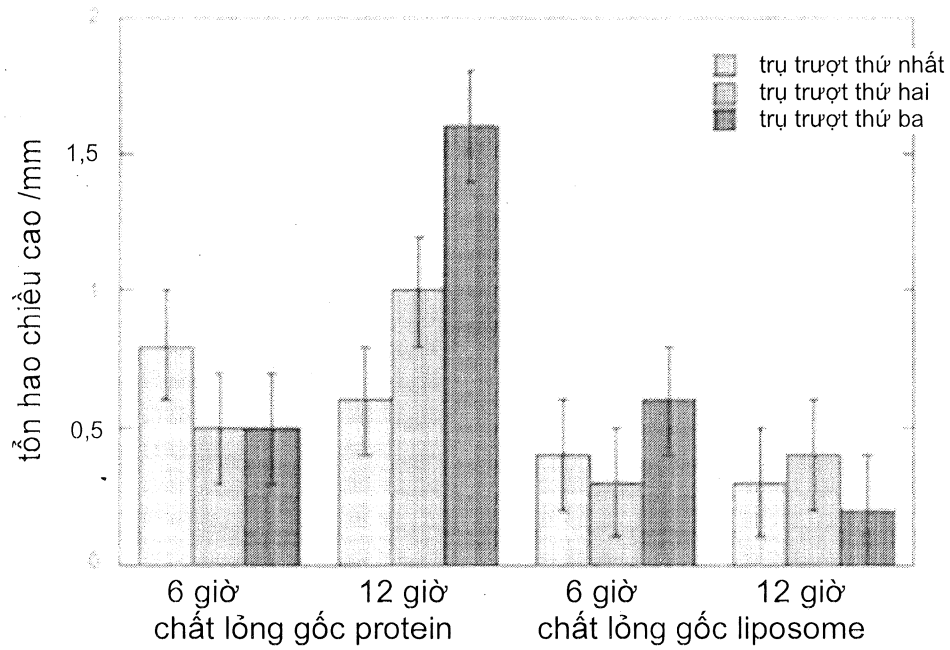


Fig.9B

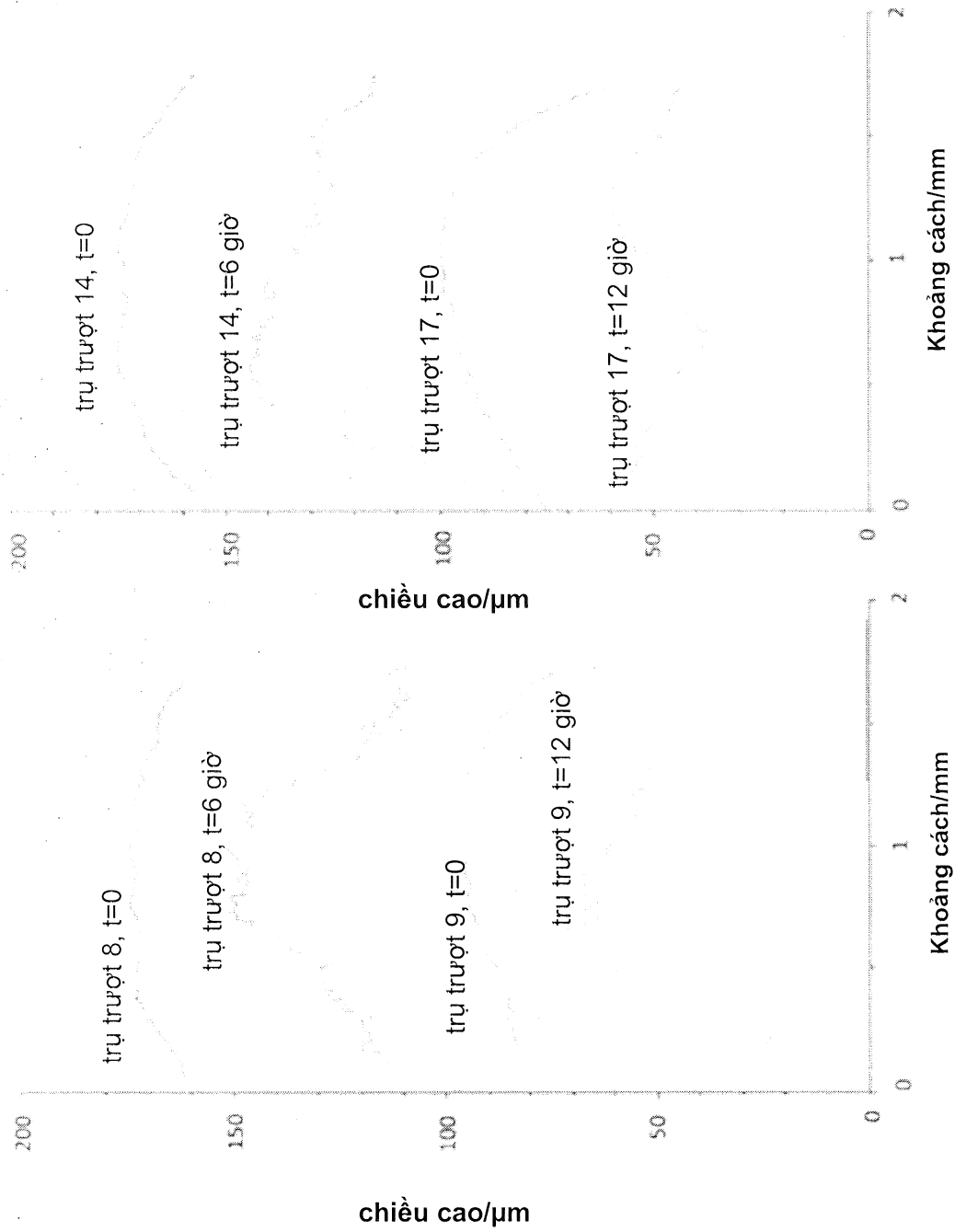


Fig.10B

Fig.10A

