



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

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



1-0051820

(51)^{2020.01} **A61K 31/202**; A61P 37/02; A61K 9/08; (13) **B**
A61P 29/00; A61K 31/201; A61K 9/00

(21) 1-2021-05303

(22) 30/01/2020

(86) PCT/KR2020/001419 30/01/2020

(87) WO2020/159251 06/08/2020

(30) 10-2019-0013115 31/01/2019 KR

(45) 25/09/2025 450

(43) 25/11/2021 404A

(73) HK INNO.N CORPORATION (KR)

6F, 7F, 8F, 100, Eulji-ro, Jung-Gu Seoul 04551, Republic of Korea

(72) CHO, Tae Keun (KR); KIM, Dongkyu (KR); HWANG, Do Seok (KR).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM TĂNG CƯỜNG MIỄN DỊCH CHỨA CÁC AXIT BÉO OMEGA VÀ
DƯỢC PHẨM TIÊM TRUYỀN CHỨA CHẾ PHẨM NÀY

(21) 1-2021-05303

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm tăng cường miễn dịch chứa axit béo omega-3 và omega-6 và được phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch, chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế chứa axit béo omega-3 và omega-6 theo một tỷ lệ trọng lượng nhất định để tăng cường khả năng chống viêm và tăng cường miễn dịch, do đó có tác dụng hiệu quả đối với các bệnh viêm nhiễm và các bệnh suy giảm miễn dịch do thiếu hụt dinh dưỡng gây ra. Dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch theo sáng chế không chỉ thể hiện hiệu lực lâm sàng hiệu quả mà còn cho thấy tác dụng cải thiện đáng kể độ ổn định của chế phẩm.

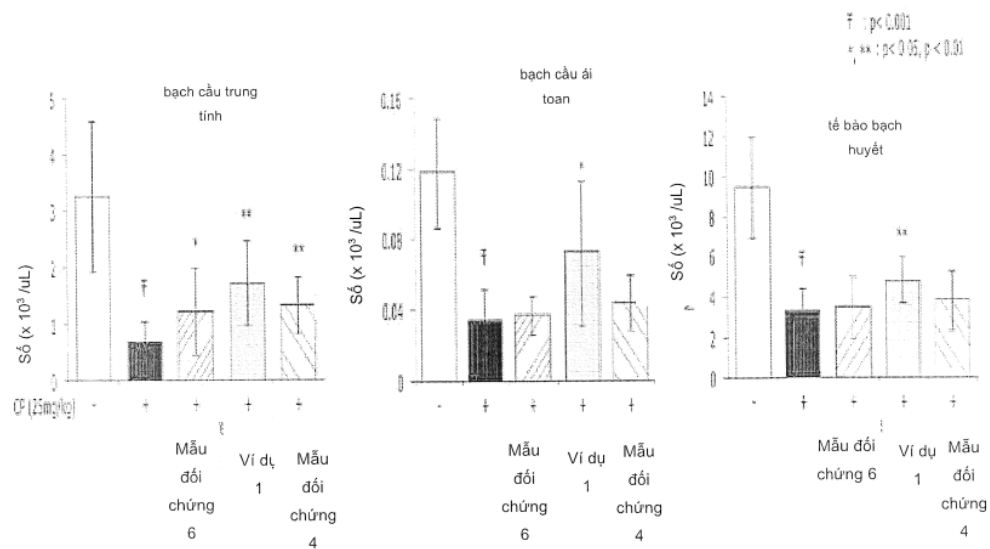


Fig.3

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm tăng cường miễn dịch chứa các axit béo omega giúp ngăn ngừa và điều trị các bệnh viêm nhiễm hoặc các bệnh suy giảm miễn dịch và cụ thể hơn là đề cập đến chế phẩm tăng cường miễn dịch và dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch chứa chế phẩm này, trong đó chế phẩm không chỉ cung cấp các dưỡng chất lipid, mà còn có tác dụng chống viêm tốt và tăng cường miễn dịch, do đó mang lại hiệu quả vượt trội trong ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh viêm nhiễm hay suy giảm các chức năng miễn dịch do thiếu hụt dinh dưỡng gây ra.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chế phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch bổ sung cho người bị mất nước nghiêm trọng bằng các chất điện giải hoặc dung dịch sinh lý thiết yếu, và dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch là một dung dịch nhân tạo được tiêm vào tĩnh mạch để cấp nước và chất dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch. Cụ thể hơn là, những bệnh nhân có vấn đề về cơ quan tiêu hóa hoặc mất ý thức rất dễ rơi vào trạng thái thiếu dinh dưỡng, do đó, tiêm truyền là biện pháp thiết yếu để cung cấp cho bệnh nhân những chất dinh dưỡng cần thiết.

Tình trạng thiếu hụt dinh dưỡng là trạng thái thiếu ít nhất một chất dinh dưỡng thiết yếu hoặc thiếu calo. Nếu tình trạng thiếu dinh dưỡng kéo dài sẽ mắc các bệnh viêm nhiễm hoặc các bệnh do suy giảm các chức năng miễn dịch. Để ngăn chặn sự xuất hiện của các bệnh như vậy, các loại thuốc như chất chống viêm và chất tăng cường miễn dịch cũng được bao hàm trong một dược phẩm tiêm truyền để cung cấp chất dinh dưỡng.

Như các chất dinh dưỡng có trong dược phẩm tiêm truyền, cacbohydrat, protein, lipid và tương tự, trong đó một lượng nhỏ lipid cung cấp một lượng lớn năng lượng (1g = 9kcal). Dược phẩm tiêm truyền, được sử dụng trong tổng dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch (total parenteral nutrition, TPN) để cung cấp chất dinh dưỡng hoàn toàn qua tĩnh mạch, có chứa nhũ tương lipid trong tĩnh mạch để ngăn ngừa các biến chứng do sử dụng quá nhiều tinh bột và cung cấp các axit béo thiết yếu không tự tổng hợp được trong cơ thể người.

Nhũ tương lipit đầu tiên là dầu đậu nành, cho đến nay đã được phát triển thương mại và ứng dụng trong một số sản phẩm. Tuy nhiên, trong trường hợp sử dụng một số dầu đậu nành làm nhũ tương lipit, đã có những báo cáo cho rằng có những tác dụng phụ liên quan đến rối loạn chức năng miễn dịch và rối loạn chức năng gan. Axit linoleic chứa trong dầu đậu nành là tiền chất của axit arachidonic. Nếu có sự gia tăng nồng độ axit linoleic trong máu, eicosanoit được tạo ra từ đó ảnh hưởng đến các chức năng miễn dịch, phản ứng viêm, hoạt động mạch, kết tụ tiểu cầu, v.v. trong cơ thể người, và do đó làm tăng nguy cơ phát triển các biến chứng.

Để khắc phục rủi ro đó, nhũ tương lipit gần đây có xu hướng được phát triển ở dạng hỗn hợp của các loại dầu có nguồn gốc từ nhiều nguyên liệu khác nhau như dầu ô liu, dầu cá, ... Nhũ tương lipit đang được chú ý gần đây là dầu cá thu thập từ động vật thủy sinh. Như dầu cá, dầu gan cá mập, dầu gan cá pollack, dầu cá voi, dầu mực nang, dầu cá cơm, v.v., chứa một lượng lớn axit béo omega-3 ở dạng axit eicosapentaenoic (EPA) và axit docosahexaenoic (DHA).

Khi lựa chọn nhũ tương lipit để tiêm truyền tĩnh mạch cho bệnh nhân thuộc đơn vị chăm sóc đặc biệt (intensive care unit, ICU), một lượng axit béo omega nguyên chất và một số axit béo không bão hòa đa nối đôi (polyunsaturated fatty acids, PUFA) là rất quan trọng. Theo hướng dẫn của Hiệp hội Dinh dưỡng Đường tĩnh mạch và Đường ruột Châu Âu (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN), lượng axit béo omega-3 cung cấp cho bệnh nhân ICU nên là 0,1-0,2 g/kg/ngày.

Tài liệu kỹ thuật liên quan

Tài liệu bằng sáng chế

Tài liệu sáng chế 1 : Sáng chế Hàn Quốc số 2011-0107615

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Từ các yêu cầu nêu trên, các tác giả sáng chế đã đầu tư thời gian công sức để phát triển chế phẩm tăng cường miễn dịch và dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch chứa axit béo omega, có thể làm giảm bớt các loại bệnh viêm và bệnh về hệ miễn dịch do thiếu hụt dinh dưỡng và đồng thời cung cấp đủ các chất dinh dưỡng lipit thiết yếu.

Đề đạt được mục tiêu nêu trên, sáng chế đề xuất chế phẩm tăng cường miễn dịch chứa axit béo omega để phòng hoặc điều trị các bệnh viêm nhiễm hoặc các bệnh suy giảm miễn dịch.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất được phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch chứa axit béo omega, không chỉ cung cấp các dưỡng chất lipit cho những đối tượng suy dinh dưỡng, mà còn giảm các bệnh viêm nhiễm hoặc các bệnh suy giảm miễn dịch do thiếu hụt dinh dưỡng gây ra.

Chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế có thể được sử dụng một lần một ngày hoặc ít nhất hai lần một ngày trong một khoảng thời gian nhất định.

Như được đề cập ở đây, thuật ngữ "đối tượng cần điều trị" được sử dụng ở đây để chỉ động vật có vú bao gồm cả con người và thuật ngữ "sử dụng" được sử dụng ở đây để chỉ bất kỳ phương pháp nào mà sử dụng chế phẩm tăng cường miễn dịch theo sáng chế cho đối tượng sinh học. Thuật ngữ "lượng trị liệu hiệu quả" có nghĩa là một lượng của thành phần hoạt tính hoặc được tính khiến động vật hoặc con người thể hiện các phản ứng sinh học hoặc y học được các nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ hoặc bác sĩ lâm sàng xem xét, và lượng như vậy bao gồm một lượng để kết luận triệu chứng của các bệnh hoặc rối loạn cần điều trị. Rõ ràng nhận biết đối với những người có trình độ kỹ thuật trong lĩnh vực này, liều lượng có hiệu quả điều trị và số lần sử dụng đối với các thành phần hữu hiệu theo phương án thực hiện sáng chế có thể khác nhau tùy thuộc vào mục đích sử dụng.

Các vấn đề được đề cập trong thành phần chế phẩm tăng cường miễn dịch, phương pháp điều trị và sử dụng theo phương án sáng chế được áp dụng như nhau, nếu không mâu thuẫn với nhau.

Chế phẩm tăng cường miễn dịch theo sáng chế có thể chứa axit béo omega-3 và omega-6 theo một tỷ lệ trọng lượng nhất định, do đó có thể tăng cường tác dụng chống viêm và tăng cường miễn dịch, và có thể ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh viêm nhiễm và suy giảm miễn dịch do thiếu dinh dưỡng gây ra. Ngoài ra, được phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch theo phương án sáng chế không chỉ thể hiện hiệu lực lâm sàng tốt, mà còn cho thấy tác dụng cải thiện đáng kể độ ổn định của chế phẩm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ minh họa tác dụng chống viêm theo tỷ lệ axit béo omega.

Fig.2 là biểu đồ minh họa tác dụng ức chế suy giảm khả năng miễn dịch theo tỷ lệ axit béo omega.

Fig.3 là biểu đồ minh họa chỉ số tế bào máu theo tỷ lệ axit béo omega.

Fig.4 là biểu đồ minh họa chỉ số sinh hóa huyết thanh theo tỷ lệ axit béo omega.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các phương án thực hiện mục tiêu nêu trên theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết. Trong đó, phần mô tả chi tiết cho một phương án được bộc lộ trong sáng chế cũng có thể được áp dụng cho các mô tả chi tiết và phương án thực hiện tương ứng khác. Nói cách khác, tất cả sự kết hợp của các yếu tố khác nhau được bộc lộ trong sáng chế đều thuộc phạm vi của sáng chế. Tuy nhiên, cần hiểu rằng các ví dụ dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm tăng cường miễn dịch có chứa axit béo omega-3 và omega-6 để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh viêm nhiễm và các bệnh suy giảm miễn dịch.

Chế phẩm theo phương án thực hiện của sáng chế thể hiện tác dụng đáng kể đối với các bệnh viêm nhiễm hoặc các bệnh suy giảm miễn dịch bằng thành phần các axit béo omega-3 và omega-6 với một tỷ lệ tối ưu số các axit béo omega. Cụ thể hơn là, chế phẩm chứa omega-3 và omega-6 theo tỷ lệ trọng lượng 1 : 0,75 đến 1:1,25, tối ưu nhất là theo tỷ lệ trọng lượng 1:1.

Hàm lượng axit béo omega-3 và omega-6 có trong chế phẩm theo phương án thực hiện của sáng chế có thể là 47 đến 53 mg/mL, trong đó, cụ thể omega-3 có thể chứa với lượng từ 23 đến 27 mg/mL và axit béo omega-6 có thể chứa với số lượng từ 20 đến 30 mg/mL. Hàm lượng này có thể được điều chỉnh thích hợp trong phạm vi duy trì tỷ lệ trọng lượng của axit béo omega-3 và omega-6.

Omega-3 là loại các axit béo có liên kết đôi ở cacbon thứ 3 được tính từ đầu nhóm methyl của axit béo trong đó có axit linoleic axit eicosapentaenoic và axit docosahexaenoic. Axit béo omega-3 thường được tìm thấy nhiều nhất trong dầu hạt cải, dầu hạt lanh, dầu hạt tía tô hoặc cá có màu xanh bên ngoài, và omega-3 làm giảm mức độ chất béo trung tính trong máu bằng cách ngăn chặn chất béo trung tính và tổng hợp VLDL trong gan. Ngoài ra, omega-3 được biết là ngăn chặn sự tổng hợp chất béo trung tính bằng cách thay đổi mức độ cảm nhận của các thụ thể nhân tổng hợp chất béo trung tính.

Theo sáng chế, omega-3 có thể là axit béo omega-3 tự nhiên hoặc tổng hợp, muối được dụng và hỗn hợp của chúng và, ví dụ, có thể là axit alpha-linolenic (ALA), axit eicosapentaenoic (EPA) hoặc axit docosahexaenoic (DHA), nhưng không giới hạn.

Lượng axit béo omega-3 được cung cấp hàng ngày bởi chế phẩm theo phương án thực hiện sáng chế có thể là 0,1 đến 0,2 g/kg/ngày, cụ thể là 0,125 g/kg trở lên.

Theo sáng chế, omega-6 là loại các axit béo có liên kết đôi ở cacbon thứ 6 được tính từ đầu nhóm methyl của axit béo, trong đó một lượng lớn axit béo có trong trứng, các sản phẩm từ sữa, quả óc chó, quả hạch, hạt, dầu đậu nành, dầu hoa rum và dầu ngô. Omega-6 là một thành phần quan trọng trong việc tạo da và tóc, in vivo và duy trì sự trao đổi cholesterol và các chức năng tái tạo.

Omega-6 theo sáng chế có thể là axit béo omega-6 tự nhiên hoặc tổng hợp, muối được dụng và hỗn hợp của chúng và, ví dụ, có thể là axit linoleic, axit γ linolenic, axit calendic, axit eicosadienoic, axit dihomogamma-linolenic, axit arachidonic, axit docosadienoic, axit docosatetraenoic, axit docosapentaenoic, axit tetracosatetraenoic hoặc axit tetracosapentaenoic, nhưng không giới hạn.

Cụ thể hơn là, sáng chế đề xuất chế phẩm tăng cường miễn dịch chứa axit béo omega-3 và omega-6 để ngăn ngừa và điều trị các bệnh viêm nhiễm.

Các bệnh viêm nhiễm có thể do thiếu dinh dưỡng gây ra và có triệu chứng như đau, sưng đỏ, sưng tấy, sốt và suy giảm chức năng ở các vùng bị nhiễm bệnh. Các bệnh viêm nhiễm có thể được xác định ít nhất một bệnh từ nhóm sau đây bao gồm viêm dạ dày, viêm ruột, viêm thận, viêm gan, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), xơ phổi, hội chứng ruột kích thích, viêm, đau nửa đầu, nhức đầu, đau lưng, đau nhức toàn thân, mạt cơ, nhiễm

trùng, nhiễm nấm, bỏng, tổn thương do phẫu thuật hoặc phẫu thuật nha khoa, hội chứng tăng PGE, xơ vữa động mạch, bệnh gút, bệnh Hodgkin, viêm tụy, viêm kết mạc, viêm móng mắt, viêm màng cứng, viêm màng bồ đào và các bệnh viêm cấp tính và mãn tính.

Theo một phương án thí nghiệm của sáng chế, đã xác định được rằng chế phẩm có tỷ lệ điều chỉnh của axit béo omega-3 và omega-6 có thể được sử dụng một cách hữu ích trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh viêm bằng cách ức chế đáng kể IL-1 β , tức là, chỉ số của các bệnh viêm nhiễm.

Cụ thể hơn là, sáng chế đề xuất chế phẩm tăng cường miễn dịch chứa axit béo omega-3 và omega-6 để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh suy giảm miễn dịch.

Theo sáng chế, các bệnh suy giảm miễn dịch có thể phát sinh do suy giảm các chức năng miễn dịch do thiếu dinh dưỡng, và có thể, ví dụ, ít nhất một bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh hen suyễn, viêm mũi theo mùa hoặc lâu năm, viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc, viêm da dị ứng, nổi mề đay, tán huyết hồng cầu, viêm cầu thận cấp, cảm cúm, một mủ mãn tính và ung thư.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa axit béo omega-3 và omega-6 để tăng cường khả năng miễn dịch.

Theo một phương án thực nghiệm của sáng chế, đã xác định được rằng chế phẩm điều chỉnh tỷ lệ axit béo omega-3 và omega-6 có thể được sử dụng tốt cho các bệnh suy giảm miễn dịch bằng cách làm giảm đáng kể sự sụt cân của lá lách, là một hệ thống miễn dịch then chốt và phục hồi các chỉ số tế bào máu của các chức năng miễn dịch.

Chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế có thể chứa axit béo omega-3 và omega-6 từ 22 đến 30% tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm tăng cường miễn dịch.

Chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế còn có thể chứa thêm ít nhất một loại chất mang tính được dùng để điều trị, ngoài omega-3 và omega-6. Chất mang tính được dùng, có thể dùng các chất sau : dung dịch muối, nước khử trùng, dung dịch Ringer, dung dịch muối đậm, dung dịch đường tiêm tĩnh mạch, dung dịch maltodextrin, Glyxerol và các hỗn hợp chứa ít nhất một thành phần trên, và các chất phụ

gia thông thường khác như chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kim khuẩn, v.v., có thể được thêm vào, nếu cần.

Chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện của sáng chế có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, được sử dụng qua đường tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm vào khoang bụng hoặc tại chỗ) theo một phương pháp đã định, cụ thể là tiêm tĩnh mạch, và cụ thể hơn là tiêm vào tĩnh mạch trung tâm hoặc tĩnh mạch ngoại vi. Liều lượng có thể được điều chỉnh khác nhau trong phạm vi tùy thuộc vào cân nặng, độ tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe, chế độ ăn uống, thời gian dùng thuốc, phương pháp dùng thuốc, tốc độ bài tiết, mức độ nghiêm trọng của bệnh và tương tự.

Khi bào chế chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện của sáng chế thành dung dịch tiêm truyền, chế phẩm tăng cường miễn dịch theo sáng chế có thể được bào chế thành dung dịch hoặc huyền phù theo cách chế phẩm theo phương án thực hiện sáng chế được pha trong nước cùng với chất ổn định hoặc chất đệm, nhưng công thức pha không bị giới hạn. Là một ví dụ về liều lượng tiêm truyền sử dụng chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án sáng chế, chế phẩm theo phương án thực hiện sáng chế có thể được bào chế thành chế phẩm đóng chai theo liều lượng.

Chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế, liều lượng có thể được tính toán dựa trên cân nặng của bệnh nhân theo tuổi. Ví dụ Cụ thể hơn là, liều dùng chế phẩm được cho người lớn có thể lên tới 5 đến 10 mL/kg/ngày truyền, tương ứng với 1 đến 2 g/kg/ngày lượng chất béo nạp vào hàng ngày.

Ngoài ra, liều lượng sử dụng chế phẩm tăng cường miễn dịch hiệu quả theo sáng chế có thể khác nhau tùy thuộc vào phương pháp bào chế phẩm được, chế độ sử dụng, thời gian sử dụng và/hoặc đường tiêm chế phẩm được, v.v., và có thể đa dạng theo nhiều yếu tố khác nhau bao gồm loại và mức độ phản ứng sau khi sử dụng chế phẩm tăng cường miễn dịch, thể trạng bệnh nhân sử dụng, tuổi, cân nặng, tình trạng sức khỏe chung, triệu chứng hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh, giới tính, chế độ ăn uống và sự bài tiết, các thành phần của các chế phẩm thuốc khác đã sử dụng cho bệnh nhân tương ứng tại cùng một thời điểm hoặc các thời điểm khác nhau, v.v., cũng như các yếu tố tương tự khác được biết đến nhiều trong lĩnh vực chế phẩm tăng cường miễn dịch, và những người có trình độ kỹ thuật trong lĩnh vực này có thể xác định và kê đơn theo liều lượng trong một phạm vi

điều trị dự định. Như một ví dụ của sáng chế, việc sử dụng chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế có thể được thực hiện mỗi ngày một lần, nhưng không giới hạn. Chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án sáng chế có thể được sử dụng như một vật liệu điều trị riêng lẻ hoặc kết hợp với các vật liệu điều trị khác, và có thể được sử dụng tuần tự hoặc đồng thời với một vật liệu điều trị thông thường. Xem xét tất cả các yếu tố trên, chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế có thể được sử dụng với lượng sao cho có thể đạt được hiệu quả tối đa với lượng tối thiểu mà không có tác dụng phụ, và lượng như vậy có thể dễ dàng được xác định bởi những người có trình độ kỹ thuật trong lĩnh vực này mà sáng chế đã đề cập.

Chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế có thể chứa ít nhất một loại dầu từ nhóm bao gồm dầu cá, dầu đậu nành, dầu ô liu, dầu hạt bông, dầu cây rum, dầu mè, dầu dừa và dầu ngô. Cụ thể hơn là, các axit béo omega-3 và omega-6 có trong chế phẩm của sáng chế có thể có nguồn gốc từ ít nhất một loại dầu được từ nhóm bao gồm dầu cá, dầu đậu nành, dầu ô liu, dầu hạt bông, dầu cây rum, mè, dầu, dầu dừa và dầu ngô.

Có thể thu được dầu cá bằng cách trộn các loại dầu cá biển, ví dụ như dầu cá giàu chất béo như họ Engraulidae, Carangidae, Osmeridae, Salmonidae và Scombridae là nguồn chính cung cấp các axit béo omega-3.

Dầu cá có thể chứa thêm dầu tổng hợp như chất béo chuỗi trung bình.

Cụ thể hơn là, chế phẩm tăng cường miễn dịch có thể chứa 3,0 g đến 5,0 g dầu đậu nành, 3,5 g đến 4,5 g triglycerid chuỗi trung bình, 5,0 g đến 6,0 g dầu ô liu, và 6,0 g đến 7,0 g dầu cá tính theo tổng số 100 ml của chế phẩm, và cụ thể hơn có thể chứa 4 g dầu đậu nành, 4 g chất béo chuỗi trung bình, 5,5 g dầu ô liu và 6,5 g dầu cá dựa trên tổng số 100 ml chế phẩm, có thể được điều chỉnh thích hợp trong phạm vi duy trì tỷ lệ trọng lượng của axit béo omega-3 và omega-6.

Chế phẩm tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế có thể còn chứa ít nhất một chất phụ gia chọn từ nhóm bao gồm chất nhũ hóa, chất điều hòa thẩm thấu, chất điều chỉnh độ pH và chất chống oxy hóa.

Chất nhũ hóa là vật liệu tạo thành các dầu hạt ổn định và duy trì sự ổn định của các hạt được tạo thành và có thể chọn ít nhất từ nhóm sau bao gồm Lexitin lòng đỏ trứng, Lexitin lòng đỏ trứng hydro hóa, Lexitin đậu tương, Lexitin đậu tương hydro hóa, natri oleat và các chất tương tự. Tốt nhất, chất nhũ hóa có thể là Lexitin lòng đỏ trứng và natri oleat, có thể là 0,6-1,8% (w/v) Lexitin lòng đỏ trứng và 0,01-0,05% (w/v) natri oleat dựa trên 100 ml chế phẩm để tiêm tĩnh mạch, nhưng không giới hạn.

Các chất điều hòa thẩm thấu có thể chọn ít nhất từ một nhóm sau bao gồm natri clorua, glucoza, D-mannitol, sorbitol, trehalose và Glyxerol, và tốt nhất là chứa 1,7-2,5% (w/v) Glyxerol dựa trên 100 ml chế phẩm để tiêm tĩnh mạch, nhưng không giới hạn.

Các chất điều chỉnh độ pH có thể chọn ít nhất một từ một trong các nhóm sau bao gồm natri hydroxit, axit clohydric, axit photphoric, photphat và axit xitric, nhưng không giới hạn. Các chất chống oxy hóa có thể chọn ít nhất một từ nhóm bao gồm axit ascorbic, dibutyl hydroxy anisole, dibutyl hydroxy toluen, sorbitol và tocopherol, nhưng không giới hạn.

Các chất chống oxy hóa ít nhất có thể chọn một từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của chúng, dibutyl hydroxy anisole, dibutyl hydroxy toluen, sorbitol và tocopherol, nhưng không giới hạn.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế để đạt được các mục tiêu trên, sáng chế đề xuất được phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch chứa axit béo omega-3 và omega-6.

Dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế có thể chứa axit béo omega-3 và omega-6.

Dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế có thể chứa axit béo omega-3 và omega-6 theo một tỷ lệ nhất định, và do đó không chỉ thể hiện giá trị lâm sàng của nó như chống viêm, giảm bớt sự suy giảm khả năng miễn dịch và tương tự, mà còn cho thấy tác dụng cải thiện đáng kể độ ổn định của chế phẩm như giảm quá trình peroxy hóa lipid gây ra bởi axit béo đa không bão hòa, v.v. Cụ thể hơn là, dược phẩm tiêm truyền có thể chứa omega-3 và omega-6 theo tỷ lệ trọng lượng 1 : 0,75 đến 1:1,25, cụ thể theo tỷ lệ trọng lượng 1:1.

Trong dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch, các axit béo omega-3 và omega-6 có thể được chứa trong một khoang đơn, và khoang này có thể chứa thêm các axit amin, chất điện giải và đường.

Ngoài ra, dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch có thể được nhận trong nhiều khoang, chúng cách nhau bằng các vách chia theo cách có thể tiếp nhận thêm để chế phẩm có thể được trộn lẫn khi sử dụng. Axit béo omega-3 và omega-6 hoặc chế phẩm chứa cùng thành phần có thể được nhận trong một khoang của chúng. Cụ thể hơn là, chế phẩm dịch truyền theo phương án thực hiện sáng chế có thể được nhận trong một khoang và được chia thành khoang thứ nhất, khoang thứ hai và khoang thứ ba. Khoang thứ nhất có thể nhận được dịch ở khoang thứ nhất để cung cấp axit amin và chất điện giải; khoang thứ hai có thể nhận được dịch ở khoang thứ hai để cung cấp đường; và khoang thứ ba có thể nhận được dịch ở khoang thứ ba để cung cấp chất béo.

Chất điện giải có thể được hiểu là chất điện giải theo nghĩa là chất điện phân được sử dụng trong lĩnh vực truyền dịch, cụ thể là chất điện phân có trong dịch cơ thể (ví dụ, máu và dịch nội bào), và cụ thể hơn là canxi, photpho, natri, magiê, kali, kẽm, clo, v.v., nhưng không giới hạn.

Canxi có thể là canxi gluconat, canxi clorua, canxi glycerophosphat hoặc canxi pantothenate; các muối có thể là muối vô cơ bao gồm canxi photphat và magie photphat hoặc các muối hữu cơ bao gồm natri glycerophosphat và kali glycerophosphat; natri có thể là natri clorua, natri lactat, natri axetat, natri sulfat, natri glycerophosphat, natri xitrat hoặc các dạng ngậm nước của chúng; magiê có thể là magiê sunfat, magiê clorua hoặc magiê axetat; kali có thể là kali clorua, kali axetat, kali glycerophosphat, kali sunfat, kali lactat hoặc các dạng ngậm nước của chúng; kẽm có thể là kẽm sunfat, kẽm clorua hoặc các dạng ngậm nước của chúng; clo có thể là natri clorua, kali clorua, magie clorua hoặc canxi clorua, nhưng không giới hạn.

Cụ thể hơn là, có thể chọn ít nhất một chất điện giải từ nhóm bao gồm canxi clorua dihydrat, natri glycerophosphat, natri axetat hydrat, magie sulfat heptahydrat, kali clorua và kẽm sulfat heptahydrat. Các chất điện giải có thể là 72-76 mg canxi clorua dihydrat, 400-440 mg natri glycerophosphat khan, 555-570 mg natri axetat hydrat, 245-250 mg magie sulfat heptahydrat, 445-451 mg kali clorua và 2,0-2,6 mg kẽm sulfat heptahydrat,

và tối ưu nhất là 74 mg canxi clorua dihydrat, 418 mg natri glycerophosphat khan, 562 mg natri axetat hydrate, 247 mg magie sulfat heptahydrat, 448 mg kali clorua và 2,3 mg kẽm sulfat heptahydrat dựa trên 100 mL dịch trong khoang thứ nhất, nhưng không giới hạn.

Các axit amin bao gồm axit amin tự do và axit amin dạng muối. Các dạng axit amin tự do có thể được chọn ít nhất một từ nhóm bao gồm L-alanin, L-arginin, glyxin, L-histidin, L-isoleuxin, L-leuxin, L-lysin, L-metionin, L-phenylalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-threonin, L-tryptophan, L-tyrosin, L-valin và L-glutamic acid. Các dạng muối axit amin ít nhất có thể được ít nhất một từ nhóm bao gồm các muối axit vô cơ như L-arginin hydroclorit, L-histidin hydroclorit, L-lysin hydroclorit, v.v.; L-lysin axetat; và L-lysin malate.

Xét theo khía cạnh cung cấp dinh dưỡng, dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch có thể chứa ít nhất hai axit amin và có thể chứa các axit amin thiết yếu, đó là L-arginin, L-histidin, L-isoleuxin, L-leuxin, L-lysin, L-metionin, L-phenylalanin, taurin, L-threonin, L-tryptophan và L-valin.

Cụ thể hơn là, chế phẩm này có thể chứa 2,05-2,10 g L-alanin, 1,10-1,20 g L-arginin, 0,98-1,08 g glyxin, 0,45-0,50 g L-histidin, 0,50-0,70 g L-isoleuxin, 0,68-0,78 g L-leuxin, 0,715-0,735 g L-lysin hydroclorit, 0,30-0,50 g L-metionin, 0,50-0,62 g L-phenylalanin, 0,63-0,73 g L-prolin, 0,40-0,60 g L-serin, 0,05-0,15 g taurin, 0,37-0,47 g L-threonin, 0,13-0,23 g L-tryptophan, 0,03-0,05 g L-tyrosin và 0,53-0,63 g L-valin dựa trên 100 mL của dịch khoang thứ nhất, và tối ưu nhất là 2,07 g L-alanin, 1,15 g L-arginin, 1,03 g glyxin, 0,48 g L-histidin, 0,60 g L-isoleuxin, 0,73 g L-leuxin, 0,725 g L-lysin hydroclorit, 0,40 g L-metionin, 0,56 g L-phenylalanin, 0,68 g L-prolin, 0,50 g L-serin, 0,10 g taurin, 0,42 g L-threonin, 0,18 g L-tryptophan, 0,04 g L-tyrosin và 0,58 g L-valin dựa trên 100 mL dịch của khoang thứ nhất.

Dịch trong khoang thứ nhất có thể chứa thêm chất điều chỉnh độ pH. Các chất điều chỉnh độ pH được chứa trong đó và do đó có thể duy trì độ pH tối ưu đủ ổn định để không phá hủy các axit amin có trong đó, khi dịch trong khoang thứ nhất được trộn với dịch trong khoang thứ hai và dịch trong khoang thứ ba. Các chất điều chỉnh độ pH có thể được chọn trong một loại thông thường. Tối ưu nhất là có thể sử dụng anhydrit axetic.

Dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch có thể chứa đường, có thể là đường khử như glucoza, fructose, maltose, v.v. và đường không khử như xylitol, sorbitol, v.v., và tối ưu nhất có thể là glucoza dễ hấp thu vào cơ thể nhất. .

Dịch trong khoang thứ hai có thể chứa thêm chất điều chỉnh độ pH, và chất điều chỉnh độ pH có thể là axit clohydric, axit photphoric, axit axetic, axit xitric hoặc axit sulfuric.

Dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch theo sáng chế có thể được sử dụng vào các tĩnh mạch trung tâm hoặc tĩnh mạch ngoại vi. Nếu dược phẩm tiêm truyền được sử dụng vào tĩnh mạch trung tâm, dịch trong khoang thứ hai có thể chứa 46,1-46,3 g glucoza monohydrat, tối ưu nhất là 46,2 g dựa trên 100 ml dịch của khoang thứ hai. Nếu dược phẩm tiêm truyền được sử dụng vào tĩnh mạch ngoại vi, dịch trong khoang thứ hai có thể chứa 14,2-14,4 g glucoza monohydrat, tốt nhất là 14,3 g dựa trên 100 ml dịch của khoang thứ hai.

Dịch trong khoang thứ ba chứa dầu, chất nhũ hóa, chất điều hòa thẩm thấu, chất điều chỉnh độ pH và chất chống oxy hóa, và là chế phẩm được phát minh để tiêm tĩnh mạch.

Chế phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế, dịch trong khoang thứ ba, tức là chế phẩm để tiêm tĩnh mạch có thể được sử dụng đơn lẻ, hoặc có thể được sử dụng theo cách làm cho dịch trong khoang thứ nhất và dịch trong khoang thứ hai được trộn với nhau tùy thuộc vào tình trạng của các đối tượng cần truyền dịch.

Nếu chế phẩm của sáng chế đề xuất để tiêm tĩnh mạch được trộn với dịch trong khoang thứ nhất và dịch trong khoang thứ hai, thì tỷ lệ pha và liều lượng của chúng có thể được điều chỉnh phù hợp theo tình trạng dinh dưỡng và nhu cầu calo của mỗi bệnh nhân. Nếu dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế được sử dụng ở các tĩnh mạch trung tâm, thì tỷ lệ thể tích của dịch khoang trong thứ nhất, dịch trong khoang thứ hai và dịch trong khoang thứ ba có thể là 2,66 : 1,59 : 1,00. Nếu dược phẩm tiêm truyền theo phương án thực hiện sáng chế được sử dụng vào các tĩnh mạch ngoại vi, tỷ lệ thể tích của dịch trong khoang thứ nhất, dịch trong khoang thứ hai và

dịch trong khoang thứ ba có thể là 2,24 : 3,86 : 1,00. Tuy nhiên, tỷ lệ thể tích của dịch trong khoang thứ nhất, dịch trong khoang thứ hai và dịch trong khoang thứ ba không bị giới hạn và có thể được phân chia khác nhau theo tiêu chí lượng calo dinh dưỡng.

Dược phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế có thể cung cấp calo, axit amin, axit béo thiết yếu và axit béo omega-3 cho những bệnh nhân cần cung cấp dinh dưỡng qua các tĩnh mạch vì nguồn cung cấp dinh dưỡng qua đường miệng hoặc đường tiêu hóa là không thể, không đủ hoặc hạn chế. Ngoài ra, dược phẩm tiêm truyền theo phương án thực hiện sáng chế có thể được sử dụng để kiểm soát dinh dưỡng của bệnh nhân bị tổn thương sau các cuộc đại phẫu thuật như ung thư, AIDS, bệnh thiếu máu cục bộ đường ruột, kém hấp thu, nghẽn/cắt bỏ phế quản, tắc ruột, rối loạn chức năng gan nghiêm trọng, viêm tụy cấp, v.v.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, đặc điểm và hiệu quả của giải pháp theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ cụ thể. Tuy nhiên, cần hiểu rằng các ví dụ mẫu chỉ nhằm mục đích minh họa làm bộc lộ sáng chế rõ ràng hơn mà không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ bào chế 1 : Bào chế chế phẩm tăng cường miễn dịch

Theo sáng chế, các chế phẩm mẫu và của mẫu so sánh được bào chế bằng phương pháp sau.

Hai bể để bào chế đã được chuẩn bị sẵn sàng theo cách một bể được sử dụng như một bể bào chế pha nước, và bể còn lại được sử dụng như một bể bào chế pha dầu.

Nước sử dụng để tiêm và điều hòa thẩm thấu, nói cách khác, glyxerol được đưa vào bể pha nước và sau đó trộn đều, sau đó dầu đậu nành tinh chế, dầu ô liu tinh chế, chất béo chuỗi trung bình, dầu cá tinh chế, lexitin lòng đỏ trứng tinh chế, natri oleat và tocopherol được đưa vào bể pha dầu và sau đó được trộn đều bằng máy trộn đồng hóa (ví dụ, máy đồng hóa IKA).

Thành phần chi tiết của các mẫu và mẫu so sánh được thực hiện theo phương pháp bào chế ở trên được trình bày trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Thành phần (g/100ml)	Ví dụ 1	Mẫu so sánh 1	Mẫu so sánh 2	Mẫu so sánh 3	Mẫu so sánh 4	Mẫu so sánh 5	Mẫu so sánh 6
Dầu đậu nành tinh chế	4,0	9,7	6,8	5,6	2,0	6,0	6,0
Chất béo trung tính chuỗi trung bình	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	6,0	5,0
Dầu oliu tinh chế	5,5	4,1	4,8	5,1	5,7	5,0	5,0
Dầu cá tinh chế	6,5	2,2	4,4	5,3	8,3	3,0	4,0
Lexitin lòng đỏ trứng tinh chế	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Natri Oleat	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Glyxerol	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Tocopherol	0,0194	0,0194	0,0194	0,0194	0,0194	0,0194	0,0194
Natri hydroxit	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Nước cất dùng để tiêm	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ

Mỗi hỗn hợp thu được được khuấy trong một bể để tạo thành chất tiền nhũ tương, và sau đó được nhũ hóa bằng thiết bị đồng hóa áp suất cao (APV-2000, Demark) trong điều kiện áp suất ở 600-1.400 bar, sau đó pH được điều chỉnh bằng natri 1N hiđroxit.

Mỗi axit béo omega-3, omega-6 và omega-9 có trong chất béo chuỗi trung bình, dầu đậu nành tinh chế, dầu ô liu tinh chế và dầu cá tinh chế được đo chính xác theo tiêu

chuẩn của Dược điển Châu Âu. Một lượng chất béo chuỗi trung bình, dầu đậu nành tinh chế, dầu ô liu tinh chế và dầu cá tinh chế đã được điều chỉnh theo hàm lượng của axit béo omega-3, omega-6 và omega-9.

Tỷ lệ và hàm lượng của các axit béo omega trong Ví dụ 1 và Mẫu so sánh từ 1 đến 6 bào chế ở trên được thể hiện trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

	Ví dụ 1	Mẫu so sánh 1	Mẫu so sánh 2	Mẫu so sánh 3	Mẫu so sánh 4	Mẫu so sánh 5	Mẫu so sánh 6
Tỷ lệ omega-6/-3	1,0/1,0	4,0/1,0	2,0/1,0	1,5/1,0	0,5/ 1,0	2,5/1,0	2,0/1,0
Các axit béo Omega-3 (mg/mL)	25,0	13,4	19,4	21,8	30,1	14,0	17,5
Các axit béo Omega-6 (mg/mL)	25,1	53,3	39,0	33,0	15,1	34,8	34,9
Các axit béo Omega-9 (mg/mL)	58,8	58,6	58,6	58,7	56,9	56,9	57,8

Ví dụ bào chế 2 : Bào chế dịch tiêm truyền

Để bào chế được phẩm tiêm truyền tăng cường miễn dịch theo phương án thực hiện sáng chế, dịch ở khoang thứ nhất và dịch ở khoang thứ hai được chuẩn bị tương ứng và sau đó trộn sao cho chế phẩm của mẫu thí nghiệm 1 thu được trong Ví dụ bào chế 1 ở trên được sử dụng làm dịch ở khoang thứ ba.

Trong dịch ở khoang thứ nhất, các chất sau được đưa vào nước để tiêm truyền : L-alanin, L-arginin, glyxin, L-histidin, L-isoleuxin, L-leuxin, L-lysin hydroclorit, L-metionin, L-phenylalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-threonin, L-tryptophan, L-tyrosin, L-valin, canxi clorua dihydrat, natri glyxerophosphat khan, natri axetat hydrat, magie

sulfat heptahydrat, kali clorit và kẽm sulfat heptahydrat, và được hòa tan hoàn toàn, sau đó pH được điều chỉnh bằng axit axetic.

Trong dịch ở khoang thứ hai, glucoza monohydrat được đưa vào và hòa tan hoàn toàn, sau đó pH được điều chỉnh bằng axit clohydric.

Dịch khoang ở khoang thứ nhất, dịch ở khoang thứ hai và dịch ở khoang thứ ba thu được ở trên được cho vào một túi nhựa để tiêm truyền, được chia thành ba khoang. Sau đó, một khoảng trống phía trên phần phễu dịch của nó được bịt kín thông qua sự chuyển đổi nitơ, sau đó được dẫn vào một vật nạp liệu bên ngoài có màng nhiều lớp cùng với chất khử oxy, và sau đó được bịt kín. Sau đó, sản phẩm được khử trùng bằng hơi nước dưới áp suất cao theo một phương pháp thông thường đã biết.

Thành phần của Ví dụ 2 và 3 được bào chế theo phương pháp bào chế ở trên được mô tả trong bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Chỉ tiêu đánh giá	Tên thành phần	Ví dụ 2	Ví dụ
		Lượng (g/100 mL)	
Dịch ở khoang thứ nhất (axit amin và các chất điện giải)	L-alanine	2,07	2,07
	L-arginin	1,15	1,15
	Glyxin	1,03	1,03
	L-histidin	0,48	0,48
	L-isoleuxin	0,60	0,60
	L-leuxin	0,73	0,73
	L-lysin hydroclorit	0,725	0,725
	L-metionin	0,40	0,40
	L-phenylalanin	0,56	0,56
	L-prolin	0,68	0,68
	L-serin	0,50	0,50
	Taurin	0,10	0,10
	L-threonin	0,42	0,42
	L-tryptophan	0,18	0,18
	L-tyrosin	0,04	0,04
	L-valin	0,58	0,58
	Canxi clorua dihydrat	0,074	0,074

	Natri glycerophosphat	0,418	0,418
	Magie sulfat heptahydrat	0,247	0,247
	Kali clorua	0,448	0,448
	Natri axetat hydrat	0,562	0,562
	Kẽm sulfat heptahydrat	0,0023	0,0023
	Axit axetic (100)	Vừa đủ	Vừa đủ
	Nước cất dùng để tiêm	Vừa đủ	Vừa đủ
Dịch ở khoang thứ hai	Glucosa monohydrate	46,20	14,30
	Axit hydrochloric	Vừa đủ	Vừa đủ
	Nước cất dùng để tiêm	Vừa đủ	Vừa đủ

Thí nghiệm 1 : Đánh giá tác dụng chống viêm theo tỷ lệ thành phần của axit béo omega

Khả năng ức chế của các xytokin gây viêm được đánh giá để xác định tác dụng chống viêm của các chế phẩm của mẫu thí nghiệm và Mẫu so sánh theo phương án thực hiện sáng chế.

Cụ thể hơn là, các tế bào đơn nhân được cách biệt từ các tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi tế bào đơn nhân (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) của người, sau đó các tế bào đơn nhân 2×10^5 được đưa vào mỗi giếng và sau đó được ủ. Trong 16 giờ sau, mỗi giếng được xử lý bằng 20 μ l chế phẩm của mẫu thí nghiệm và Mẫu so sánh, và sau đó được xử lý bằng lipopolysaccarit (LPS) trong 30 phút sau đó sao cho nồng độ cuối cùng của chúng có thể đạt đến 1 μ g/ml. Trong 24 giờ sau, mức độ biểu hiện IL-1 β được đo bằng phương pháp Xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết với enzym (ELISA), kết quả của thí nghiệm được mô tả trên Fig.1.

Như được minh họa trên Fig.1, kết quả thí nghiệm đã xác định được mức độ biểu hiện IL-1 β bị ngăn chặn khi tỷ lệ axit béo omega-3 tăng lên.

Thí nghiệm 2 : Đánh giá hiệu quả tăng cường miễn dịch theo tỷ lệ thành phần của axit béo omega

Thí nghiệm 2-1 : Phép đo trọng lượng lá lách

Sự thay đổi trọng lượng lá lách và sự thay đổi tế bào miễn dịch, liên quan đến khả năng miễn dịch của các mẫu động vật thí nghiệm, được đánh giá để xác định tác dụng tăng cường miễn dịch của các chế phẩm của mẫu thí nghiệm và Mẫu so sánh theo phương án thực hiện sáng chế.

Cụ thể hơn là, chuột (chuột SD đực bảy tuần tuổi, tập đoàn Hallym Experimental Animals) được sử dụng làm mẫu thí nghiệm động vật, sau đó được truyền xyclophosphamit (CP) ở mức 25 mg/kg để gây suy giảm miễn dịch cấp tính, sau đó mỗi con chuột được tiêm tĩnh mạch 0,4 g mỗi chế phẩm của mẫu thí nghiệm 1 và Mẫu so sánh 4 và 6 trong 30 phút, 8 giờ và 24 giờ sau khi dùng CP. Sau đó, một hệ thống miễn dịch quan trọng, lá lách được thu thập từ các mẫu động vật thí nghiệm để xác định sự thay đổi trọng lượng của chúng, cho kết quả của chúng được minh họa trên Fig.2.

Như được minh họa trên Fig.2, kết quả thí nghiệm đã xác định được nhóm đối tượng được điều trị bằng xyclophosphamit cho thấy sự giảm trọng lượng lá lách, trong khi một nhóm được điều trị bằng thành phần của Ví dụ 1 theo phương án thực hiện sáng chế cho thấy sự gia tăng trọng lượng lá lách để ngăn chặn đáng kể sự suy giảm khả năng miễn dịch, do đó là vượt trội khi so với Mẫu so sánh 4 và 6.

Thí nghiệm 2-2 : Đo chỉ số tế bào máu

Chỉ số tế bào máu được đo trong các mẫu động vật thí nghiệm của Ví dụ 2-1 để đánh giá tác dụng tăng cường miễn dịch của các chế phẩm của mẫu thí nghiệm và Mẫu so sánh theo phương án thực hiện sáng chế.

Cụ thể hơn là, chuột được cho dùng xyclophosphamit (CP) ở mức 25 mg/kg để gây suy giảm khả năng miễn dịch cấp tính, và sau đó được dùng các chế phẩm của mẫu thí nghiệm 1 và Mẫu so sánh 4 và 6. Trong 48 giờ sau khi dùng, máu được thu thập từ tim của mỗi con chuột, và sau đó điều trị bằng heparin để đo số lượng tế bào liên quan đến chức năng miễn dịch, tức là bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan và tế bào lympho bằng máy phân tích huyết học tự động, cho kết quả của chúng được mô tả trong Fig.3.

Như được minh họa trên Fig.3, người ta đã xác định được rằng nhóm đối tượng được điều trị bằng chế phẩm của mẫu thí nghiệm 1 theo phương án thực hiện sáng chế giúp tăng cường đáng kể bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan và tế bào lympho, vốn đã

bị giảm do suy giảm khả năng miễn dịch, do đó cho kết quả vượt trội so với Mẫu so sánh 4 và 6 với tỷ lệ axit béo omega khác nhau.

Thí nghiệm 3 : Xác định sự thay đổi chỉ số sinh hóa huyết thanh theo tỷ lệ thành phần của axit béo omega

Theo tỷ lệ axit béo omega, ảnh hưởng đến chỉ số sinh hóa huyết thanh, tức là axit lactic dehydrogenaza (LDH) và creatinin (CREA) đã được định trị.

Cụ thể hơn là, trong 48 giờ sau khi sử dụng CP, máu được lấy từ tim của mỗi con chuột để tách huyết thanh từ đó, sau đó mỗi chỉ số huyết thanh được đo bằng máy phân tích sinh hóa huyết thanh, cho kết quả được mô tả trong Fig.4.

Như được minh họa trên Fig.4, đã xác định được một nhóm đối tượng được xử lý bằng chế phẩm của mẫu thí nghiệm 1 theo phương án thực hiện sáng chế ngăn chặn đáng kể LDH và CREA.

Thí nghiệm 4 : Thử nghiệm độc tính khi tiêm tĩnh mạch một lần

Để đánh giá độ an toàn của chế phẩm để tiêm tĩnh mạch theo sáng chế, các mẫu động vật thí nghiệm được tiêm vào tĩnh mạch với chế phẩm theo phương án thực hiện sáng chế để đánh giá độ an toàn của chế phẩm.

Chế phẩm của mẫu thí nghiệm 1 dùng để tiêm tĩnh mạch được tiêm tĩnh mạch một lần cho chó beagle (con đực, 28 tháng tuổi, khoảng 11 kg). Đối với liều dùng lâm sàng (dựa trên 60 kg người lớn), chế phẩm được dùng với liều gấp ba trong tối đa tám giờ. Sau khi sử dụng, con vật không chết và không quan sát thấy sự thay đổi về trọng lượng, biểu hiện của các triệu chứng lâm sàng và thành phần máu.

Thí nghiệm 5 : Phép thử độ ổn định 1 về được phẩm tiêm truyền lipid

Đánh giá độ ổn định trong một tháng đối với Ví dụ 1 và Mẫu so sánh 2 đến 6 ở trên là thực hiện trong điều kiện khắc nghiệt (40 °C/RH 75%). Kích thước hạt của nhũ tương lipid được đo bằng thiết bị NICOMP. Đối với các tiêu chí cho việc truyền chất dinh dưỡng lipid theo từng mục, các tiêu chí chuyên khảo về nhũ tương tiêm lipid đã được áp dụng, nhưng các tiêu chí cho axit béo tự do và Lysophosphatidylcholin (LPC), liên quan đến các

sản phẩm phân hủy do quá trình oxy hóa axit béo, đã được khai báo chi tiết. Các hạt lipid của nhũ tương được hình thành và duy trì đồng nhất bất kể tỷ lệ axit béo omega. Ngoài ra, như được mô tả trong bảng 4 sau đây, các tiêu chí yêu cầu về độ ổn định đã được thỏa mãn, ví dụ, bằng cách cho thấy không có sự khác biệt lớn về chỉ số oxy hóa axit béo theo tỷ lệ axit béo omega.

Bảng 4

Chỉ tiêu đánh giá	Tiêu chuẩn	Ví dụ 1		Mẫu so sánh 2		Mẫu so sánh 3	
		Bắt đầu	1 tháng	Bắt đầu	1 tháng	Bắt đầu	1 tháng
pH	6,0~9,0	8,3	8,2	8,2	8,2	8,1	8,2
Axit béo tự do	$\leq 8,0$ mg/mL	2,4	2,9	2,3	2,8	2,4	2,9
Hạt trung bình	≤ 500 nm	192	214	180	199	198	205
Hạt tối đa	≤ 1 μ m	0,30	0,35	0,38	0,27	0,34	0,30
Tính phân tán	$\leq 0,25$	0,04	0,05	0,12	0,02	0,06	0,03
Lysophosphatidylcholin	≤ 2 mg/mL	Thấp hơn 0,5	Thấp hơn 0,5	Thấp hơn 0,5	Thấp hơn 0,5	-	Thấp hơn 0,5
Chỉ tiêu đánh giá	Tiêu chuẩn	Mẫu so sánh 4		Mẫu so sánh 5		Mẫu so sánh 6	
		Bắt đầu	1 tháng	Ban đầu	1 tháng	Bắt đầu	1 tháng
pH	6,0~9,0	8,3	8,2	8,3	8,2	8,1	8,1
Axit béo tự do	8,0 mg/mL	2,6	3,1	2,3	2,8	2,2	2,8
Hạt trung bình	≤ 500 nm	200	197	200	210	190	195
Hạt tối đa	≤ 1 μ m	0,39	0,30	0,35	0,32	0,33	0,41
Tính phân tán	$\leq 0,25$	0,09	0,04	0,06	0,04	0,06	0,12

Lysophosphatidylcholin	≤ 2 mg/mL	Thấp hơn 0,5	Thấp hơn 0,5	Thấp hơn 0,5	Thấp hơn 0,5	Thấp hơn 0,5	Thấp hơn 0,5
------------------------	----------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

Thí nghiệm 6 : Thử nghiệm độ ổn định 2 về tiêm truyền chất dinh dưỡng lipid

Đánh giá độ ổn định trong sáu tháng ở Ví dụ 1 và Mẫu so sánh 4 đến 6 ở trên được thực hiện trong điều kiện bảo quản dài hạn (25 °C/RH 60%), cấp tốc (40 °C/RH 75%), kết quả của chúng được mô tả trong bảng 5 sau đây.

Bảng 5

Chỉ tiêu đánh giá	Tiêu chuẩn	Ví dụ 1			Mẫu so sánh 4		
		Bắt đầu	6 tháng dài hạn	6 tháng cấp tốc	Bắt đầu	6 tháng dài hạn	6 tháng cấp tốc
pH	6,0~9,0	8,3	8,2	7,2	8,3	8,1	7,1
Axit béo tự do	$\leq 8,0$ mg/mL	2,4	3,3	6,0	2,6	3,3	6,6
Hạt trung bình	≤ 500 nm	192	223	219	200	220	232
Hạt tối đa	≤ 1 um	0,30	0,29	0,47	0,39	0,35	0,39
Tính phân tán	$\leq 0,25$	0,04	0,01	0,13	0,09	0,04	0,06
Lysophosphatidylcholin	≤ 2 mg/mL	Thấp hơn 0,5	0,54	1,18	Thấp hơn 0,5	0,49	1,35
Chỉ tiêu đánh giá	Tiêu chuẩn	Mẫu so sánh 5			Mẫu so sánh 6		
		Bắt đầu	6 tháng dài hạn	6 tháng cấp tốc	Bắt đầu	6 tháng dài hạn	6 tháng cấp tốc
pH	6,0~9,0	8,3	8,0	7,1	8,1	8,1	7,0
Axit béo tự do	$\leq 8,0$ mg/mL	2,3	3,3	5,8	2,2	3,3	5,8
Hạt trung bình	≤ 500 nm	201	236	224	190	213	221
Hạt tối đa	≤ 1 um	0,35	0,39	0,43	0,33	0,55	0,35
Tính phân tán	0,25	0,06	0,05	0,09	0,06	0,20	0,04

Lysophosphatidylcholin	≤ 2 mg/mL	Thấp hơn 0,5	0,64	1,18	Thấp hơn 0,5	0,56	1,14
------------------------	----------------	--------------	------	------	--------------	------	------

Như được thể hiện trong bảng 5 ở trên, mẫu trong Ví dụ 1 được xác định ổn định về chất lượng hơn khi so với Mẫu so sánh 5 và 6 mặc dù chứa một lượng lớn axit béo không bão hòa đa. Tuy nhiên, đánh giá từ kết quả của Mẫu so sánh 4 bao gồm lượng axit béo omega-3 tương đối nhiều nhất, có thể giả định rằng có giới hạn về nồng độ axit béo omega-3, trong trường hợp xem xét khoảng thời gian có hiệu lực thực tế của sản phẩm (24 tháng kể từ ngày sản xuất) (Bảng 5).

Thí nghiệm 7 : Đánh giá chất lượng dược phẩm tiêm truyền

Đánh giá chất lượng được thực hiện trong mỗi khoang đựng dịch của dịch tiêm truyền được bào chế trong Ví dụ 2 và 3 ở trên cũng như dịch được trộn với dịch của khoang thứ nhất đến thứ ba, sao cho kết quả của chúng được mô tả trong bảng 6 sau đây.

Bảng 6

Phân loại	Chỉ tiêu đánh giá	Tiêu chuẩn	Ví dụ 2	Ví dụ 3
Dịch ở khoang thứ nhất	Đặc tính	Dung dịch trong suốt và không màu tiến đến vàng nhạt	Phù hợp	Phù hợp
	pH	5,4 - 5,8	5,6	5,6
Dịch ở khoang thứ hai	Đặc tính	Dung dịch trong suốt và không màu	Phù hợp	Phù hợp
	pH	3,5 - 5,5	4,1	4,5
	Độ tinh khiết	Độ hấp thụ từ 0,25 trở xuống	0,04	0,01
Dịch ở khoang thứ ba	Đặc tính	Nhũ tương đồng nhất màu trắng ngà	Phù hợp	Phù hợp
	pH	6,0 - 9,0	8,5	8,2
	Tổng lượng chất béo	199 – 219 mg/mL	208	207
	Axit béo tự do	$\leq 8,0$ mEq/L	2,5	2,5
	Tính phân tán	Hạt trung bình : ≤ 500 nm	247	232
		Hạt tối đa : ≤ 1 um	0,46	0,39
		Tính phân tán : $\leq 0,25$	0,07	0,04
	Kích cỡ hạt	1,5 um trở lên : $\leq 2\%$	0,57	0,39

		5 um trở lên : $\leq 0,05\%$	0,00	0,00
	Lysophosphatidylcholin	≤ 2 mg/mL	0,6	0,6
Hỗn hợp	Đặc tính	Nhũ trắng	Phù hợp	Phù hợp
	pH	5,5 ~ 5,7	5,6	5,6
	Kích thước hạt	Hạt tối đa 7 um trở lên : 0%	0	0
	Vô trùng	Không phát triển vi khuẩn	Phù hợp	Phù hợp
	Nội độc tố	$\leq 0,5$ EU/mL	0,25 trở xuống	0,25 trở xuống

Như được thể hiện trong bảng 6 ở trên, được phẩm tiêm truyền theo sáng chế được xác định là phù hợp trong tất cả các chỉ tiêu đánh giá về chất lượng. Cụ thể hơn là, được xác định rằng không có vấn đề về độ ổn định vì 0,00% là tỷ lệ các hạt từ 5 um trở lên (PFAT 5, phần trăm các hạt cầu chất béo có đường kính > 5 um), gắn liền với sự an toàn của sản phẩm (biến đổi mô học trong một số mẫu thí nghiệm trên động vật (mẫu thí nghiệm chuột lang), xuất hiện các triệu chứng bệnh ở gan và phổi (mẫu thí nghiệm chuột), hoặc tương tự).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm để tăng cường miễn dịch bao gồm dầu đậu nành tinh chế, dầu ô liu tinh chế, triglycerid chuỗi trung bình và dầu cá tinh chế, trong đó chế phẩm chứa axit béo omega-3 và omega-6 với tỷ lệ trọng lượng từ 1 : 0,75 đến 1:1,25.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ trọng lượng của axit béo omega-3 và omega-6 là 1:1.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó một axit béo omega-3 bao gồm ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm axit alpha-linolenic (ALA), axit eicosapentaenoic (EPA) và axit docosahexaenoic (DHA).

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó ít nhất một axit béo omega-6 được chọn từ nhóm bao gồm axit linoleic, axit γ linolenic, axit calendic, axit eicosadienoic, axit dihomogamma-linolenic, axit arachidonic, axit docosadienoic, axit docosatetraenoic, axit docosapentaenoic, axit tetracosatetraenoic và axit tetracosapentaenoic.

5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm còn bao gồm ít nhất một chất phụ gia được chọn từ nhóm bao gồm chất nhũ hóa, chất điều chỉnh thẩm thấu, chất điều chỉnh độ pH và chất chống oxy hóa,

trong đó ít nhất chất nhũ được chọn từ nhóm bao gồm Lexitin lòng đỏ trứng tinh chế và natri oleat,

trong đó chất điều hòa thẩm thấu là glyxerol,

trong đó chất điều chỉnh độ pH là natri hydroxit,

trong đó chất chống oxy hóa là tocopherol.

6. Dược phẩm tiêm truyền để tăng cường miễn dịch bao gồm dầu đậu nành tinh chế, dầu ô liu tinh chế, triglycerid chuỗi trung bình và dầu cá tinh chế, trong đó chế phẩm chứa axit béo omega-3 và omega-6 với tỷ lệ trọng lượng từ 1 : 0,75 đến 1:1,25.

7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó tỷ lệ trọng lượng của axit béo omega-3 và omega-6 có trong dược phẩm tiêm truyền là 1:1.

8. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dược phẩm được chứa trong một khoang đơn.

9. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dược phẩm được chứa trong nhiều khoang, các khoang này cách nhau bằng các vách chia theo cách có thể tiếp nhận thêm để chế phẩm được trộn lẫn khi được sử dụng.

10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó khoang được chia thành khoang thứ nhất, khoang thứ hai và khoang thứ ba, trong đó khoang thứ nhất nhận được dịch ở khoang thứ nhất để cung cấp axit amin và chất điện giải; khoang thứ hai nhận dịch trong khoang thứ hai để cung cấp đường; và khoang thứ ba nhận dịch trong khoang thứ ba để cung cấp chất béo,

trong đó khoang thứ ba bao gồm dầu đậu nành tinh chế, dầu ô liu tinh chế, triglycerid chuỗi trung bình và dầu cá tinh chế, trong đó chế phẩm chứa axit béo omega-3 và omega-6 với tỷ lệ trọng lượng từ 1 : 0,75 đến 1:1,25.

11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó khoang thứ nhất nhận được dịch trong khoang thứ nhất bao gồm 2,07 g L-alanin, 1,15 g L-arginin, 1,03 g glyxin, 0,48 g L-histidin, 0,60 g L-isoleucin, 0,73 g L-leucin, 0,725 g L-lysin hydroclorit, 0,40 g L-metionin, 0,56 g L-phenylalanin, 0,68 g L-prolin, 0,50 g L-serin, 0,10 g taurin, 0,42 g L-threonin, 0,18 g L-tryptophan, 0,04 g L-tyrosin, 0,58 g L-valin, 74 mg canxi clorua dihydrat, 418 mg natri glycerophosphat khan, 562 mg natri axetat hydrat, 247 mg magie sulfat heptahydrat, 448 mg kali clorua và 2,3 mg kẽm sulfat heptahydrat dựa trên 100 mL dịch ở khoang thứ nhất;

trong đó khoang thứ hai nhận được dịch trong khoang thứ hai bao gồm 14,3 g hoặc 46,2 g glucoza monohydrat dựa trên 100 mL dịch trong khoang thứ hai; và

trong đó khoang thứ ba nhận được dịch trong khoang thứ ba bao gồm 4,0 g dầu đậu nành tinh chế, 4,0 g chất béo trung tính chuỗi trung bình, 5,5 g dầu ô liu tinh chế và 6,5 g dầu cá tinh chế dựa trên 100 ml dịch trong khoang thứ ba,

trong đó khoang thứ ba bao gồm axit béo omega-3 và omega-6 với tỷ lệ trọng lượng từ 1 : 0,75 đến 1:1,25.

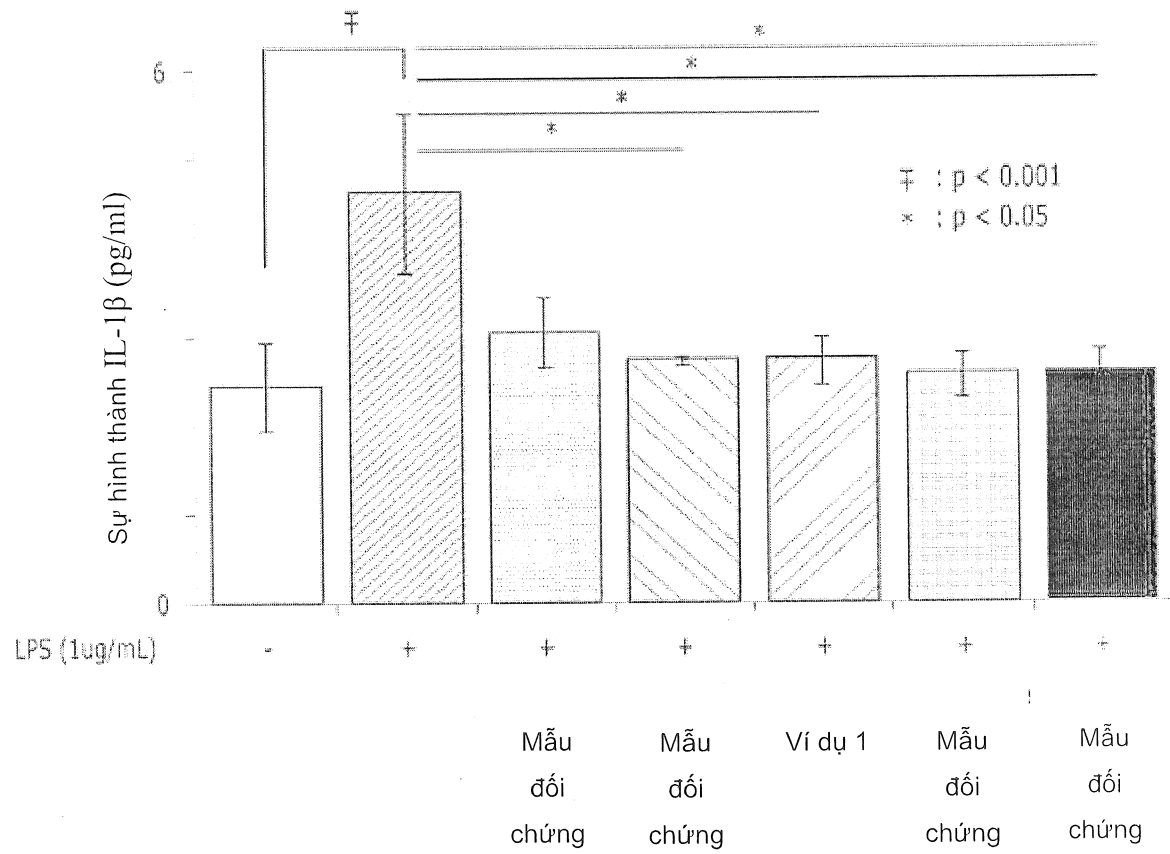


Fig.1

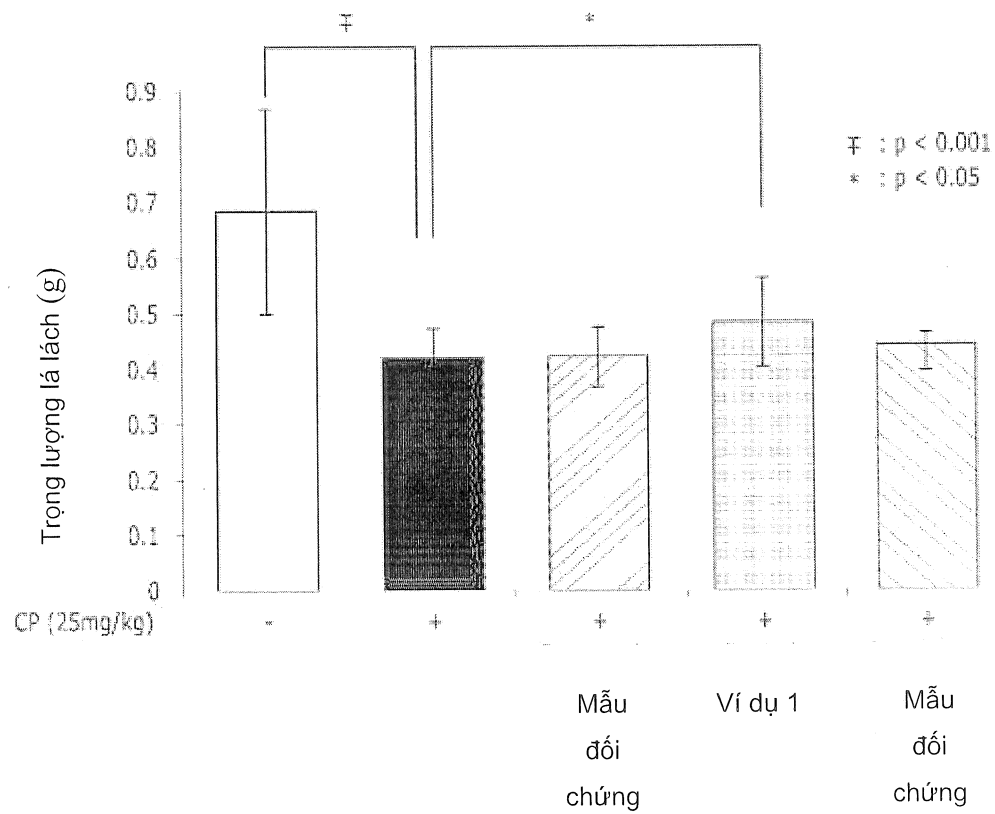


Fig.2

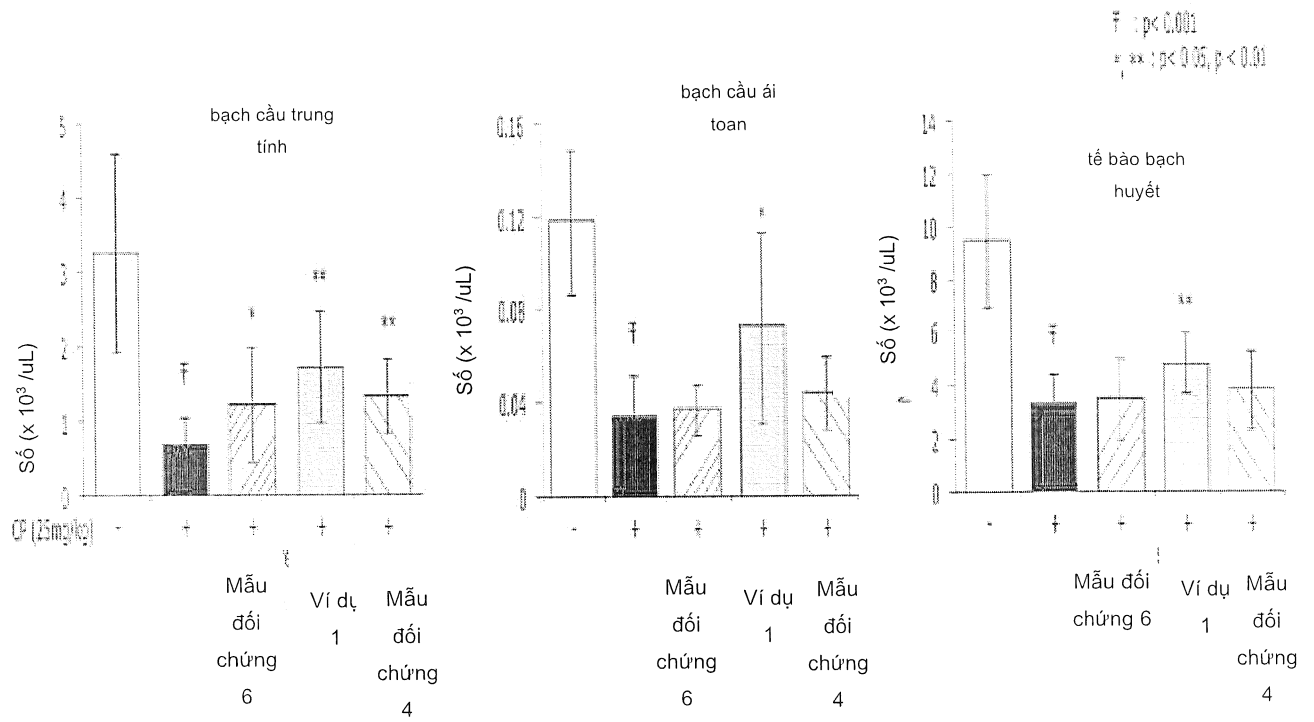


Fig.3

