



(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)



1-0053024

(51)^{2006.01} A61K 9/00; A61K 9/10; A61K 33/00

(13) B

(21) 1-2024-00282

(22) 15/01/2024

(45) 25/11/2025 452

(43) 25/03/2024 432

(73) Công ty cổ phần công nghệ mới Nhật Hải (VN)

Số 9 BT2 bán đảo Linh Đàm, phường Hoàng Liệt, quận Hoàng Mai, thành phố Hà Nội

(72) LƯU HẢI MINH (VN); VŨ THÙY LÂM (VN); LƯU HẢI LÂN (VN); LƯU HẢI LONG (VN).

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỆ TIỀN VI NHỮ HÓA NANO IVERMECTIN

(21) 1-2024-00282

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin bao gồm các bước:

- i) chuẩn bị pha dầu chứa ivermectin;
- ii) chuẩn bị hỗn hợp chất hoạt động bề mặt;
- iii) trộn lẫn pha dầu với hỗn hợp chất hoạt động bề mặt để thu được nhũ tương thô;
- iv) tiến hành làm giảm kích thước nhũ tương thô bằng cách siêu âm ở tần số cao để thu được hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin;

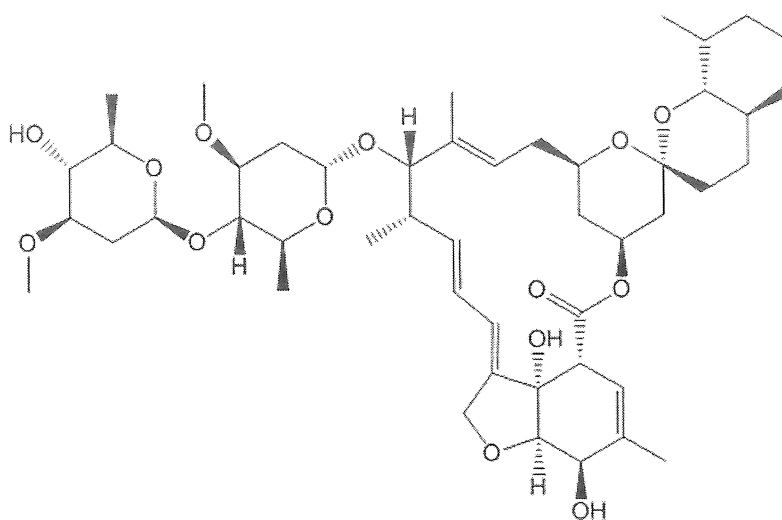
trong đó điều kiện thực hiện mỗi bước là như được mô tả một cách cụ thể trong bản mô tả. Quy trình theo sáng chế cho phép tạo hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin có kích thước nhỏ, ổn định, giúp cải thiện độ tan trong nước của ivermectin – một chất kém tan trong nước, nhờ đó cải thiện độ sinh khả dụng của hợp chất này.

Lĩnh vực được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin mà cho phép tạo hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin có kích thước nhỏ, ổn định, giúp cải thiện độ tan trong nước của ivermectin – một chất kém tan trong nước, nhờ đó cải thiện độ sinh khả dụng của hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ivermectin là dẫn chất bán tổng hợp của avermectin, nhóm chất có cấu trúc lacton vòng lớn năm vòng mười sáu cạnh. Hợp chất này có công thức phân tử $C_{48}H_{74}O_{14}$ với công thức cấu tạo sau đây:



Ivermectin

Ivermectin thuộc nhóm thuốc được gọi là thuốc chống giun sán. Nó hoạt động bằng cách làm tê liệt và tiêu diệt ký sinh trùng. Nó có phổ hoạt tính rộng trên các giun tròn và tiết túc của gia súc, do đó được dùng nhiều trong thú y. Hoạt chất này lần đầu tiên được dùng cho người vào năm 1981. Ivermectin có hiệu quả trên nhiều loại giun tròn như giun lươn, giun tóc, giun kim, giun đũa, giun móc và giun chỉ *Wuchereria bancrofti*.

Ivermectin liên kết có chọn lọc và có ái lực cao với các kênh ion clorua có cổng glutamat trong cơ không xương sống và các tế bào thần kinh của vi ấu trùng. Sự liên kết này làm tăng tính thấm của màng tế bào đối với các ion clorua và dẫn đến sự siêu phân cực của tế bào, dẫn đến tê liệt và chết ký sinh trùng. Ivermectin cũng được cho là hoạt động như một chất chủ vận của chất dẫn truyền thần kinh axit gamma-aminobutyric (gamma-aminobutyric acid - GABA), do đó làm gián đoạn quá trình truyền thần kinh qua trung gian GABA. Ivermectin cũng có thể làm suy yếu sự phát triển bình thường trong tử cung của *O. volvulus microfilariae* và có thể ức chế sự giải phóng chúng khỏi tử cung của giun cái mang thai.

Ivermectin được xem là thuốc an toàn, lý tưởng về nhiều mặt, có hiệu quả cao và phổ rộng, dung nạp tốt và có thể dễ dàng sử dụng. Hầu hết các tác dụng không mong muốn của thuốc là do các phản ứng miễn dịch đối với các ấu trùng bị chết. Mức độ nặng nhẹ của tác dụng này có liên quan đến mật độ ấu trùng của da. Các tác dụng không mong muốn bao gồm sốt, ngứa, hoa mắt, chóng mặt, đau cơ, sưng khớp, hạ huyết áp thể đứng. Tác dụng không mong muốn thường xảy ra trong ba ngày đầu sau khi điều trị và phụ thuộc người dùng.

Ivermectin có thể được tổng hợp, ví dụ, theo bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US4,963,667.

Mặc dù có phổ hoạt tính được lý rộng và hữu dụng. Tuy nhiên, ivermectin ít tan trong nước (tan trong metanol, etanol 95%) làm giảm độ sinh khả dụng và hạn chế ứng dụng của chúng.

Để tăng sinh khả dụng, công nghệ nano hóa các hợp chất không chỉ giúp bảo vệ các hợp chất hoạt tính, còn giúp cải thiện độ khả dụng sinh học, khả năng hòa tan, kết cấu, độ bền và sự hấp thu. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng độ sinh khả dụng của ivermectin có thể được cải thiện rõ rệt và trở nên ưu việt nhờ công nghệ nano. Trong công nghệ nano, các dược chất được bao bọc trong các hạt nano với cấu trúc khác nhau như các hạt nano polyme, nano lipid, nhũ tương nano, nano liposom, v.v.

Công bố bằng độc quyền sáng chế Trung Quốc số CN101623256 B bộc lộ thuốc kết hợp dạng nhũ tương nano ivermectin mà là nhũ tương nano loại dầu trong nước bao gồm etyl oleat, Tween-80, 1,2-propylen glycol và ivermectin được điều chế từ việc pha loãng bằng nước cất hai lần. Thuốc nhũ tương nano ivermectin này cải thiện đáng kể tác dụng của ivermectin trong việc chống lại parazoon, tăng cường khả năng hòa tan, an toàn và khả dụng sinh học và là chế phẩm thuốc chống ký sinh trùng cấp độ nano hiệu quả cao với cách sử dụng thuận tiện và cách sử dụng rộng rãi.

Vipul P. Patel và cộng sự trong nghiên cứu: “*Formulation Studies of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery System of Ivermectin*”, Folia Medica I 2018 I Vol. 60 I No. 4, mô tả hệ tự vi nhũ rắn của Ivermectin bao gồm dầu đậu nành, tween 80 và span 80 lần lượt được chọn làm dầu, chất hoạt động bề mặt và chất đồng hoạt động bề mặt. Hệ được tối ưu hóa theo nghiên cứu này bao gồm 30 mg ivermectin, 6,17 g dầu đậu nành, 0,30 g tween 80 và 3,50 g span 80. Tất cả các đỉnh đặc tính hồng ngoại quét vi sai và biến đổi Fourier của công thức được tối ưu hóa đều giống hệt với đỉnh đặc tính của ivermectin nguyên chất. Diện tích dưới đường cong của ivermectin từ viên nang cao hơn khoảng hai lần so với huyền phù ivermectin

Mặc dù cũng có nhiều giải pháp có khả năng tăng độ sinh khả dụng, độ hòa tan của ivermectin nhưng các hạt tổng hợp được vẫn có kích thước khá lớn, và độ ổn định hóa lý chưa cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin mà đơn giản, cho phép tạo hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin có kích thước nhỏ, ổn định, giúp cải thiện độ tan trong nước của ivermectin – một chất kém tan trong nước, nhờ đó cải thiện độ sinh khả dụng của hợp chất này.

Để đạt được mục đích này, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha dầu chứa ivermectin bằng cách trộn lẫn ivermectin trong dầu, trong đó:

dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu đậu nành, dầu hoa hồng và isopropyl palmitat;

và tính theo tổng khối lượng của hệ tiền vi nhũ:

ivermectin được dùng với lượng từ 8 đến 10% khối lượng;

dầu được dùng với lượng từ 10 đến 12% khối lượng;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất hoạt động bề mặt bao gồm polysorbat 80 và polyetylen glycol 400, trong đó tính theo tổng khối lượng của hệ tiền vi nhũ:

polysorbat 80 được dùng với lượng từ 58 đến 62% khối lượng;

polyetylen glycol 400 được dùng với lượng từ 18 đến 22% khối lượng;

iii) trộn lẫn pha dầu ở bước i) với hỗn hợp chất hoạt động bề mặt ở bước ii) dưới điều kiện khuấy để thu được nhũ tương thô;

iv) tiến hành làm giảm kích thước nhũ tương thô ở bước i) bằng cách siêu âm ở tần số cao 20 kHz trong khoảng 30 đến 45 phút để thu được hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin.

Theo một phương án, dầu được sử dụng là dầu đậu nành.

Theo phương án khác, dầu được dùng với lượng khoảng 11% khối lượng.

Theo phương án khác, ivermectin được dùng với lượng khoảng 9 % khối lượng.

Theo phương án khác:

polysorbat 80 được dùng với lượng khoảng 60% khối lượng;

polyetylen glycol 400 được dùng với lượng khoảng 20% khối lượng.

Theo phương án khác, trong bước iii) hỗn hợp được khuấy trong khoảng 10 phút bằng thanh từ tính ở tốc độ 1500 vòng/phút.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 thể hiện sự phân bố cỡ hạt theo cường độ của mẫu theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế mô tả chi tiết phương án cụ thể điều chế hệ tiền nhũ hóa ivermectin, tuy nhiên phương án này chỉ nhằm mục đích mô tả chi tiết sáng chế, chứ không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Trong bản mô tả này, hệ tiền vi nhũ hóa nano được xem là dạng nano cô đặc trước hoặc dạng khan của nhũ tương nano. Các hệ này là hỗn hợp đẳng hướng khan của dầu, chất hoạt động bề mặt và hoạt chất (thuốc), khi được đưa vào pha nước trong điều kiện khuấy nhẹ, sẽ tự hình thành nhũ tương nano dầu/nước (O/W), thường có kích thước hạt nhỏ hơn 200 nm. Tùy thuộc vào hệ công thức, chất đồng nhũ hóa hoặc chất đồng hoạt động bề mặt, chất hòa tan và/hoặc tá dược bất kỳ cần thiết khác có thể được bao gồm để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình nhũ hóa nano hoặc cải thiện việc kết hợp hoạt chất.

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin, về cơ bản bao gồm các bước:

- i) chuẩn bị pha dầu chứa ivermectin;
- ii) chuẩn bị hỗn hợp chất hoạt động bề mặt;
- iii) trộn lẫn pha dầu với hỗn hợp chất hoạt động bề mặt để thu được nhũ tương thô;
- iv) tiến hành làm giảm kích thước nhũ tương thô bằng cách siêu âm ở tần số cao để thu được hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin;

Sau đây, mỗi bước nêu trên sẽ được mô tả một cách chi tiết.

Cần lưu ý rằng, các hoá chất sử dụng theo sáng chế là thông dụng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, trừ khi được mô tả theo cách khác. Các hóa chất này có thể được tổng hợp theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, hoặc có bán sẵn từ các nhà cung cấp thương mại và có thể sử dụng ở dạng nguyên trạng.

Bước i) chuẩn bị pha dầu chứa ivermectin

Trong bước này, pha dầu chứa ivermectin sẽ được chuẩn bị. Dầu được sử dụng tốt nhất là có độ hòa tan của ivermectin cao để tạo thuận lợi cho việc tạo ra hệ tiền vi nhũ. Theo sáng chế, dầu đậu nành, dầu hoa hồng và isopropyl palmitat (isopropyl palmitate) được ưu tiên sử dụng vì các dầu này thỏa mãn tiêu chí về độ hòa tan so với các dầu thử nghiệm khác bao gồm dầu thầu dầu, dầu dừa, dầu oliu.

Trong các dầu này, dầu đậu nành được ưu tiên sử dụng nhất vì độ hòa tan của ivermectin trong dầu này là cao nhất. Ngoài ra, với độ hòa tan càng cao còn giúp cho lượng dầu cần thiết trong công thức thấp và do đó lượng chất hoạt động bề mặt và chất đồng hoạt động bề mặt cần thiết cho thời gian nhũ hóa là thấp.

Theo một số phương án, tính theo tổng khối lượng của hệ tiền vi nhũ, dầu được dùng với lượng từ 10 đến 12% khối lượng, tốt hơn là khoảng 11% khối lượng.

Khi được trộn lẫn, ivermectin được dùng với lượng từ 8 đến 10% khối lượng, tốt hơn là khoảng 9% khối lượng.

“Khoảng” được hiểu là sai số chấp nhận được, nằm trong khoảng từ $\pm 3\%$ của giá trị đã nêu.

Cụ thể, trong bước này, chuẩn bị pha dầu chứa ivermectin bằng cách trộn lẫn, phân tán ivermectin trong dầu theo tỷ lệ đã được mô tả. Bước này có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt và khuấy nhẹ, nếu cần để tăng hiệu quả.

Bước ii) chuẩn bị hỗn hợp chất hoạt động bề mặt

Tương tự với pha dầu, hỗn hợp chất hoạt động bề mặt được sử dụng theo sáng chế tốt hơn là có độ hòa tan của ivermectin cao. Ngoài ra, cần lưu ý rằng, chất hoạt

động bề mặt có thể gây kích ứng đường tiêu hóa, vì vậy việc lựa chọn chúng là yếu tố rất quan trọng trong thiết kế hệ tiền vi nhũ. Các chất hoạt động bề mặt không ion ít độc hơn các chất hoạt động bề mặt ion. Một tiêu chí quan trọng khác là chất hoạt động bề mặt có giá trị cân bằng ưa nước-ky nước (HLB) thích hợp. Hỗn hợp chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB từ 12 đến 15 là thích hợp để điều chế hệ tiền vi nhũ cho hoạt chất có độ hòa tan kém, hoặc không tan trong nước.

Theo đó, sáng chế sử dụng hỗn hợp chất hoạt động bao gồm gồm polysorbat 80 (polysorbate 80) và polyetylen glycol 400 (polyethylene glycol 400).

Trong các chất hoạt động bề mặt, polysorbat 80 là chất hoạt động bề mặt không ion được chọn sử dụng vì có độ hòa tan cao và khả năng nhũ hóa tốt hơn, cho phép phân tán nhanh khi tiếp xúc với chất lỏng sinh học. Chất hoạt động bề mặt không ion này có công thức hóa học: $C_{64}H_{124}O_{26}$, là chất hoạt động bề mặt với một đầu thân dầu và đầu thân nước. Ngoài ra, nó là một polyglycol có khả năng gây thấm, tăng khả năng phân tán, độ tan của dược chất và độ ổn định khi phối hợp.

Hỗn hợp chất hoạt động bề mặt theo sáng chế còn bao gồm polyetylen glycol 400. Hợp chất này có công thức hóa học chung là $HOCH_2(CH_2OCH_2)_mCH_2OH$, khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 380 đến 420 g/mol, mà đóng vai trò là chất đồng hoạt động bề mặt cho phép hỗ trợ khắc phục độ nhớt cao của polysorbat 80, nhờ đó việc bổ sung polyetylen glycol 400 có thể cải thiện khả năng tự nhũ hóa.

Theo một số phương án, tính theo tổng khối lượng của hệ tiền vi nhũ:

polysorbat 80 được dùng với lượng từ 58 đến 62% khối lượng, tốt hơn là với lượng khoảng 60% khối lượng;

polyetylen glycol 400 được dùng với lượng từ 18 đến 22% khối lượng, tốt hơn là với lượng khoảng 20% khối lượng.

Cụ thể, trong bước này, chuẩn bị hỗn hợp chất hoạt động bề mặt bằng cách trộn lẫn polysorbat 80 và polyetylen glycol 400 ivermectin theo tỷ lệ đã được mô tả. Bước này có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt và khuấy nhẹ, nếu cần để tăng hiệu quả.

Bước iii) trộn lẫn pha dầu với hỗn hợp chất hoạt động bề mặt để thu được nhũ tương thô

Để thu được nhũ tương thô, pha dầu ở bước i) được trộn lẫn với hỗn hợp chất hoạt động bề mặt ở bước ii) dưới điều kiện khuấy.

Theo phương án cụ thể, trong việc khuấy được thực hiện bằng thanh khuấy từ. Ưu điểm của việc này là có thể thực hiện việc khuấy trộn đơn giản, dễ điều chỉnh tốc độ và giảm thiểu nguy cơ bị nhiễm bẩn.

Theo phương án cụ thể, trong việc khuấy được thực hiện khoảng 10 phút bằng thanh từ tính ở tốc độ 1500 vòng/phút để thu được hệ nhũ tương thô đồng nhất.

Bước iv) tiến hành làm giảm kích thước nhũ tương thô bằng cách siêu âm ở tần số cao để thu được hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin

Sáng chế sử dụng siêu âm để tạo ra hệ tiền vi nhũ nano ivermectin. Trong lĩnh vực này, siêu âm là công cụ chuẩn bị tốt để tạo ra nhũ tương nano. Năng lượng đầu vào được cung cấp bởi một đầu dò siêu âm và với cơ chế siêu âm, kích thước của các giọt nhũ tương sẽ giảm đi.

Theo phương án cụ thể, kích thước nhũ tương thô thu được ở bước iii) được làm giảm bằng cách siêu âm ở tần số cao, tốt hơn là khoảng 20 kHz trong khoảng 30 đến 45 phút để thu được hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin. Công suất (đầu ra) có thể là khoảng 750 W. Bước này có thể thực hiện bằng cách siêu âm sử dụng thiết bị siêu âm cao tần (ultrasonicator), và bể siêu âm (ultrasound bath) mà là các thiết bị có bán sẵn trên thị trường từ các nhà cung cấp.

Như được mô tả trên đây, năng lượng đầu vào được cung cấp thông qua đầu dò siêu âm (sonicator probe). Đường kích đầu dò có thể là, ví dụ khoảng 13 mm, trong

thời gian đã nêu để tạo ra lực phá vỡ mạnh, nhờ đó giảm kích thước giọt nhũ tương đến kích thước nano.

Theo phương án khác, có thể thực hiện việc làm giảm kích thước hạt trong các chu kỳ, ví dụ, 2 đến 3 chu kỳ, trong đó mỗi chu kỳ siêu âm trong thời gian khoảng 15 phút.

Hệ tiền vi nhũ nano sau khi thu được còn có thể được lọc, ví dụ, bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano bao gồm màng lọc có đường kính lỗ thích hợp để làm sạch nhũ tương, tăng sự ổn định và đồng nhất hệ tiền vi nhũ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Điều chế hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin

Trong Ví dụ này, hệ vi nhũ nano ivermectin được tạo ra từ nguyên liệu với lượng sử dụng được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

Thành phần	% khối lượng
ivermectin	9
dầu đậu nành	11
polysorbat 80	60
polyetylen glycol 400	20
Tổng	100%

Bước 1: Chuẩn bị chuẩn bị pha dầu chứa ivermectin bằng cách trộn lẫn ivermectin với dầu đậu nành theo tỷ lệ khối lượng xác định như trên.

Bước 2: Chuẩn bị hỗn hợp chất hoạt động bề mặt bao gồm polysorbat 80 và polyetylen glycol 400 theo tỷ lệ khối lượng xác định như trên.

Bước 3: Tạo nhũ tương thô bằng cách trộn lẫn pha dầu ở bước 1 với hỗn hợp chất hoạt động bề mặt ở bước 2. Hỗn hợp sau đó được khuấy trong khoảng 10 phút bằng thanh từ tính ở tốc độ 1500 vòng/phút.

Bước 4: tiến hành làm giảm kích thước nhũ tương thô ở bước 3 bằng cách siêu âm ở tần số cao 20 kHz, công suất 750 W trong khoảng 30 đến 45 phút để thu được hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin.

Hệ tiền vi nhũ sau đó được tiến hành xác định đặc tính.

Ví dụ 2: Xác định đặc tính cỡ hạt

Đặc tính kích thước (cỡ hạt) của hệ vi nhũ thu được theo sáng chế được xác định bằng sự phân bố cỡ hạt theo cường độ (Size Distribution by Intensity). Cụ thể, mẫu được cho thử nghiệm trên hệ thống thiết bị Zetasizer (Malvern Instruments Ltd) Ver. 5.10 (Serial Number : MAL1026429), trong đó chất phân tán là nước, nhiệt độ hệ thống là 25°C, tốc độ đếm 183,2 kcps, vị trí đo 4,65 mm.

Kết quả được thể hiện trên Hình 1 cho thấy hệ tiền vi nhũ nano tan trong nước, có kích thước tiểu phân trung bình nhỏ khoảng 17,62 nm, với hai đỉnh: đỉnh thứ nhất (16,82 nm, cường độ 92,7%) và đỉnh thứ hai (88,75 nm, cường độ 7,3%).

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Sáng chế đề xuất thành công quy trình điều chế hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin mà cho phép tạo hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin có kích thước nhỏ, ổn định, nhờ đó làm tăng diện tích bề mặt và giúp chúng tương tác tốt hơn với môi trường xung quanh. Hệ này giúp cải thiện độ tan trong nước của ivermectin – một chất kém tan trong nước, và do đó cải thiện độ sinh khả dụng của hợp chất này.

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình điều chế hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha dầu chứa ivermectin bằng cách trộn lẫn ivermectin trong dầu, trong đó:

dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu đậu nành, dầu hoa hồng và isopropyl palmitat;

và tính theo tổng khối lượng của hệ tiền vi nhũ:

ivermectin được dùng với lượng từ 8 đến 10% khối lượng;

dầu được dùng với lượng từ 10 đến 12% khối lượng;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất hoạt động bề mặt bao gồm polysorbat 80 và polyetylen glycol 400, trong đó tính theo tổng khối lượng của hệ tiền vi nhũ:

polysorbat 80 được dùng với lượng từ 58 đến 62% khối lượng;

polyetylen glycol 400 được dùng với lượng từ 18 đến 22% khối lượng;

iii) trộn lẫn pha dầu ở bước i) với hỗn hợp chất hoạt động bề mặt ở bước ii) dưới điều kiện khuấy để thu được nhũ tương thô;

iv) tiến hành làm giảm kích thước nhũ tương thô ở bước iii) bằng cách siêu âm ở tần số cao 20 kHz trong khoảng 30 đến 45 phút để thu được hệ tiền vi nhũ hóa nano ivermectin.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó dầu được sử dụng là dầu đậu nành.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dầu được dùng với lượng khoảng 11% khối lượng.

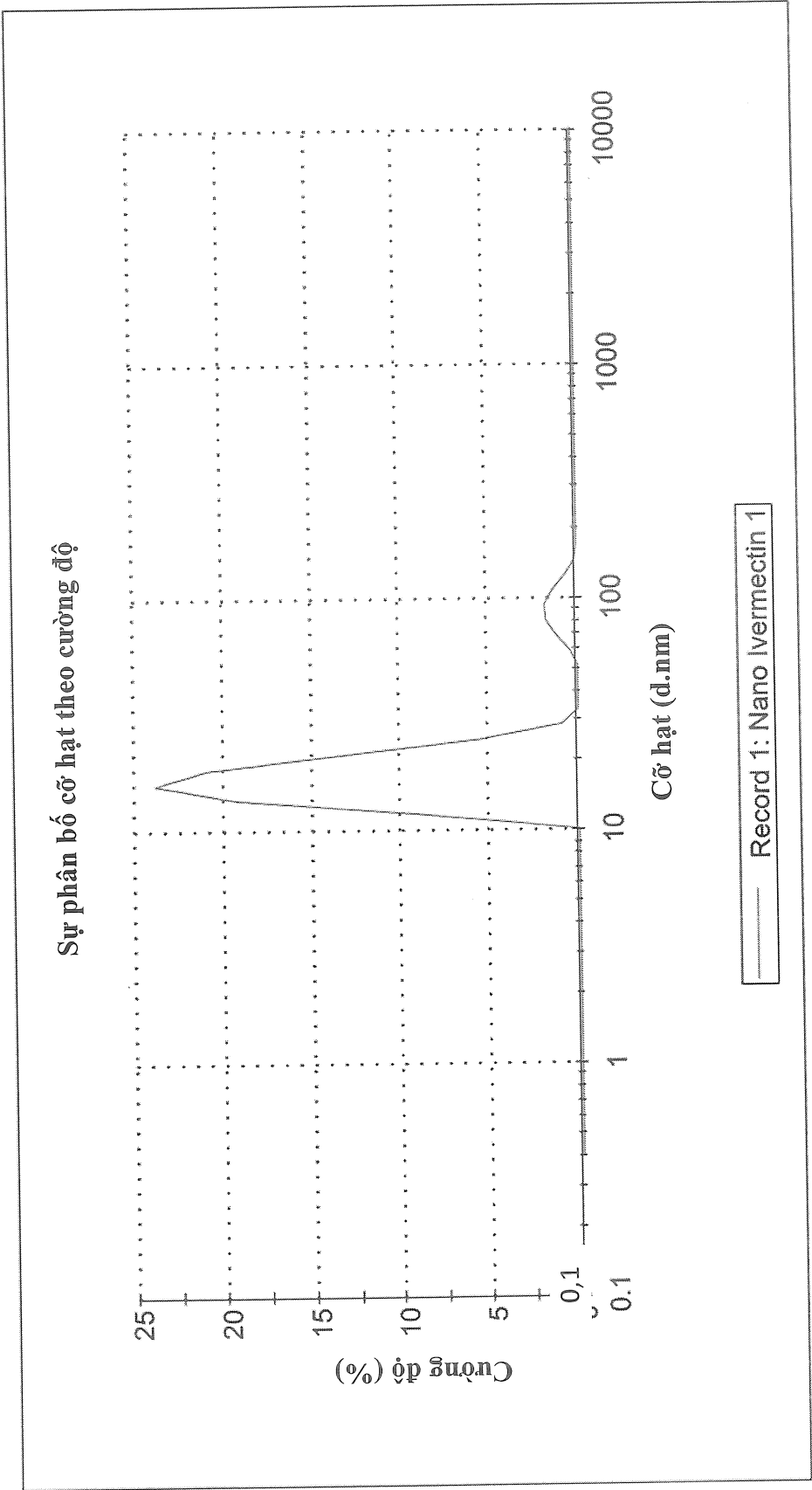
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ivermectin được dùng với lượng khoảng 9 % khối lượng.

5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

polysorbat 80 được dùng với lượng khoảng 60% khối lượng;

polyetylen glycol 400 được dùng với lượng khoảng 20 khối lượng.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước iii) hỗn hợp được khuấy trong khoảng 10 phút bằng thanh từ tính ở tốc độ 1500 vòng/phút.



Hình 1