



(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) 
1-0020331

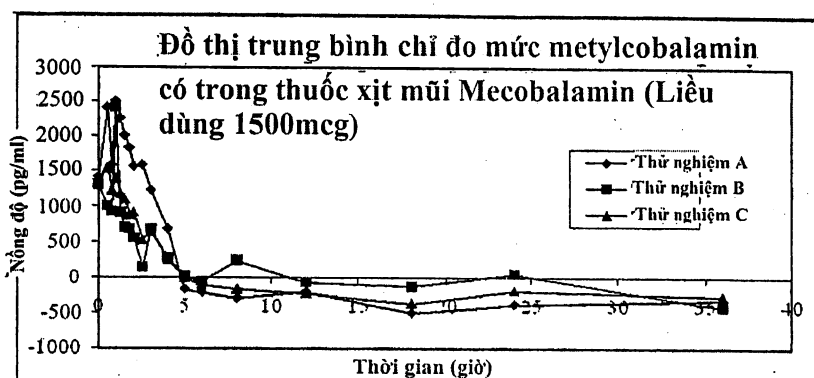
(51)⁷ A61K 9/00, 31/714, 47/10, 47/22, 47/28 (13) B

(21) 1-2013-01644 (22) 28.10.2011
(86) PCT/IB2011/002546 28.10.2011 (87) WO2012/056299 03.05.2012
(30) 2169/MUM/2010 29.10.2010 IN
(45) 25.01.2019 370 (43) 25.10.2013 307
(73) TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED (IN)
Commerce House - 1, Satya Marg, Bodakdev, Ahmedabad - 380054, Gujarat, India
(72) PATEL, Ketan, R.; (IN), PATEL, Milan, R. (IN), SHAH, Prakashchandra, J. (IN)
(74) Công ty TNHH Dương và Trần (DUONG & TRAN CO., LTD)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG MŨI CHỨA DẪN XUẤT VITAMIN B12

(57) Do tình trạng thiếu hụt vitamin B12 rất phổ biến trong cộng đồng dân cư. Các nguyên nhân chính gây ra tình trạng thiếu hụt B12 bao gồm sự thiếu các yếu tố nội tại và các yếu tố trong đường ruột khác (ví dụ chứng kém hấp thu), các rối loạn di truyền hiếm gặp, và lượng hấp thu vào không đầy đủ. Vì vậy, sáng chế đề cập đến các chế phẩm dùng qua đường mũi chứa các dẫn xuất vitamin B12 như methylcobalamin, xyanocobalamin mà có khả năng hấp thu qua đường mũi gia tăng.

Đồ thị thể hiện sự thay đổi về nồng độ trung bình của Mecobalamin (pg/ml) theo thời gian đối với liều dùng 1500mcg



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm dùng qua đường mũi chứa nhóm các dẫn xuất vitamin B12 như metylcobalamin, xyanocobalamin và hydroxocobalamin và quá trình bào chế các chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thiếu hụt vitamin B12 là tình trạng rất phổ biến trong cộng đồng dân cư. Các cuộc điều tra nghiên cứu lớn ở Hoa Kỳ và Vương quốc Anh đã cho thấy khoảng 6% những người có độ tuổi 60 hoặc hơn 60 tuổi bị thiếu hụt vitamin B12. Ngoài ra, ở các nước đang phát triển như Ấn Độ tình trạng thiếu hụt này phổ biến hơn nhiều, bắt đầu khi tuổi đời còn trẻ và kéo dài đến suốt cuộc đời. Một nghiên cứu trên 441 người đàn ông trung niên ở Pune (Ấn Độ) đã cho thấy rằng 67% số đàn ông có nồng độ vitamin B12 thấp ($<150\text{pmol/l}$). Ở tầng lớp trung lưu thành thị, 81% có nồng độ vitamin B12 thấp và những người ăn chay có nguy cơ nồng độ vitamin B12 thấp cao hơn gấp 4,4 lần.

Các nguyên nhân chính gây ra thiếu hụt B12 bao gồm sự thiếu các yếu tố nội tại và các yếu tố trong đường ruột khác (ví dụ chứng kém hấp thu), các rối loạn di truyền hiếm gặp, và lượng hấp thu vào không đầy đủ. Vì vậy, cần khắc phục sự thiếu hụt B12 bằng cách bổ sung xyanocobalamin, hydroxocobalamin hoặc metylcobalamin qua các đường khác nhau như ngoài đường tiêu hóa, đường miệng v.v...

Liệu pháp điều trị qua đường miệng không phải thích hợp cho tất cả các đối tượng bệnh nhân ví dụ như các bệnh nhân thiếu các yếu tố nội tại, đang trong tình trạng kèm theo bệnh viêm teo niêm mạc dạ dày, nhiễm sán dây ký sinh trên cá v.v... Với các bệnh nhân này việc dùng thuốc qua đường mũi sẽ thích hợp hơn. Phương pháp đưa thuốc vào cơ thể theo đường mũi cũng giúp dẫn thuốc hữu hiệu đến hệ tuần hoàn tạo ra hiệu quả điều trị tốt hơn. Cũng được biết rằng để cải thiện việc đưa thuốc vào cơ thể qua đường mũi thì cần thiết phải dùng thuốc đã được hòa tan. Nói chung, thuốc có khả năng hòa tan cao được xem là sự lựa chọn thích hợp cho các liệu pháp điều trị này.

Metylcobalamin là hợp chất trên cơ sở vòng corrin và có công thức phân tử

$C_{63}H_{91}CoN_{13}O_{14}P$. Các hợp chất thuộc nhóm các loại vitamin B12 cũng bao gồm xyanocobalamin và hydroxycobalamin. Metylcobalamin có độ hòa tan thấp hơn nhiều so với xyanocobalamin hoặc hydroxycobalamin. Trong nước, hydroxycobalamin có độ hòa tan cao nhất nhưng trái lại, metylcobalamin có độ hòa tan thấp nhất.

Metylcobalamin cũng được biết đến là rất dễ bị thoái biến và vì vậy có tính ổn định ở mức thấp nhất trong số tất cả các dẫn xuất vitamin B12. Xét đến hiện tượng metylcobalamin thoái biến nhanh chóng, theo thực tiễn thông thường người ta bổ sung những lượng dư lớn nằm trong khoảng từ 50% đến 100% vào các chế phẩm lỏng chứa metylcobalamin (ví dụ các thuốc tiêm), để bù đắp sự mất mát do thoái biến trong khi bảo quản. Lượng dư có nồng độ cao như vậy là sản phẩm không mong muốn bởi vì thu được lượng sản phẩm thoái biến khá lớn do độ bền của sản phẩm tăng lên.

Việc sử dụng xyanocobalamin với liều dùng ít nhất là 500mcg/0,1ml một tuần theo cách dùng qua đường mũi hiện đang được biết đến. Việc sử dụng metylcobalamin để điều trị tình trạng thiếu hụt vitamin B12 cũng như đối với các bệnh như rối loạn tăng động giảm chú ý (Attention-deficit hyperactivity disorder-ADHD) cũng đang được biết đến. Tuy nhiên, việc sử dụng metylcobalamin ít được ưu tiên hơn so với các dẫn xuất cobalamin khác và không được sử dụng trong các chế phẩm dùng qua đường mũi đang có bán trên thị trường do các vấn đề vốn có của chúng như độ hòa tan thấp và tính ổn định cao.

Patent Mỹ số 4,724,231 mô tả chế phẩm dùng qua đường mũi chứa xyanocobalamin được hòa tan trong nước có mặt với nồng độ là 500mcg/0,1ml. Ngoài ra các chế phẩm đã được bộc lộ trong sáng chế này có các dạng gel, kem, thuốc mỡ, có độ nhớt cao nằm trong khoảng từ 2.500-10.000CPS (mPa.s). Các tác giả sáng chế đã chọn khoảng độ nhớt cao để làm tăng thời gian ổn định của chế phẩm với niêm mạc mũi. Các chế phẩm dạng gel có độ nhớt cao như vậy khó mà dùng thuốc với liều dùng chính xác và gây khó chịu cho người bệnh trong thời gian điều trị.

Công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ số 20090012039 bộc lộ phương pháp sử dụng chế phẩm dùng qua đường mũi chứa metylcobalamin để điều trị bệnh rối loạn tăng động giảm chú ý. Tài liệu này bộc lộ các chế phẩm dùng qua đường mũi, mà chế phẩm này có thể được pha chế bằng cách hòa tan, phân tán, trộn lẫn hoặc hợp nhất metylcobalamin (có hoặc không có axit folinic) và các tá dược được phẩm tùy

chọn, như nước, nước muối, dung dịch dextroza, glyxerol, etanol, và chất tương tự, để tạo ra dung dịch hoặc huyền phù. Sáng chế đề cập đến chế phẩm được dùng qua đường mũi có thể cũng chứa hàm lượng nhỏ các chất phụ trợ không độc hại như các chất làm ướt hoặc các chất tạo nhũ, các chất đệm pH và chất tương tự, ví dụ, natri axetat, sorbitan mono-laurat, trietanolamin natri axetat, trietanolamin oleat, kali sorbat, glyxerin, lexitin, v.v... nếu cần thiết.

Patent Mỹ số 7229636 bộc lộ các chế phẩm dạng nước có độ nhớt thấp chứa xyanocobalamin để đưa thuốc vào qua đường mũi có độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 6 với 4,5 đến 5,5 là khoảng được ưu tiên nhất và được lấy làm ví dụ. Tài liệu này giải quyết những vấn đề liên quan đến độ sệt khó chịu của các chế phẩm gel dùng trong mũi đang có trên thị trường (NASCOBAL) bằng cách đề xuất các chế phẩm dạng xịt vào trong mũi có độ nhớt thấp chấp nhận được chứa xyanocobalamin. Xyanocobalamin được ưu tiên hơn so với metylcobalamin vì tính ổn định của nó cao hơn và dễ dàng định hướng phát triển chế phẩm.

Mặc dù giải pháp kỹ thuật đã biết bộc lộ các chế phẩm dùng qua đường mũi chứa xyanocobalamin và một số phương pháp sử dụng metylcobalamin, nhưng các vấn đề liên quan đến độ hòa tan thấp, tính không ổn định của metylcobalamin, và vì vậy ảnh hưởng của chúng lên mức sinh khả dụng đối với hiệu quả điều trị tối ưu vẫn chưa được giải quyết. Hơn nữa độ nhớt và độ pH tối ưu của các chế phẩm để đưa thuốc vào trong mũi hiệu quả vẫn còn là một thách thức và do đó các chế phẩm thương mại có hiệu quả điều trị chứa metylcobalamin hiện không có bán trên thị trường. Nên mong muốn tạo ra các chế phẩm nhằm tăng cường mức sinh khả dụng của các chế phẩm chứa nhóm dẫn xuất vitamin B12 để đạt được hiệu quả điều trị cao hơn.

Sáng chế đề xuất các chế phẩm dùng trong mũi mới và có tính ổn định chứa metylcobalamin với nồng độ tối ưu của thuốc dưới dạng được hòa tan và độ nhớt của chế phẩm để đạt được mức sinh khả dụng mong muốn đối với hiệu quả điều trị. Sáng chế cũng đề xuất các chế phẩm mới chứa các dẫn xuất khác của vitamin B12, nghĩa là xyanocobalamin, có mức sinh khả dụng cao hơn đáng kể so với các chế phẩm của kỹ thuật đã biết.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích chính của sáng chế là đề xuất các chế phẩm dùng qua đường mũi chứa nhóm các dẫn xuất vitamin B12 như methylcobalamin, xyanocobalamin và hydroxocobalamin và quy trình bào chế các chế phẩm này.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các chế phẩm có tính ổn định, nồng độ cao để dùng qua đường mũi có mức sinh khả dụng của methylcobalamin được tăng cường nhằm đạt được hiệu quả điều trị cải thiện hơn bằng cách sử dụng các chất tăng cường thẩm thấu đích.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các chế phẩm nồng độ cao chứa các dẫn xuất khác của vitamin B12 ví dụ, xyanocobalamin, có mức sinh khả dụng cao hơn đáng kể so với các chế phẩm trong giải pháp kỹ thuật đã biết.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các dung dịch trong suốt, nồng độ cao, có tính ổn định chứa methylcobalamin trong nước bằng cách sử dụng các đồng dung môi/các chất hòa tan thích hợp hoặc hỗn hợp của các chất này, có hoặc không có các chất tăng cường thẩm thấu để làm tăng tối đa tính sinh khả dụng của thuốc dùng qua đường mũi.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các dung dịch trong suốt, nồng độ cao, có tính ổn định chứa methylcobalamin trong nước bằng cách sử dụng các đồng dung môi/các chất hòa tan thích hợp hoặc hỗn hợp của các chất này, có hoặc không có các chất tăng cường thẩm thấu, trong đó lượng các đồng dung môi/các chất hòa tan hoặc hỗn hợp của các chất này được chọn theo cách sao cho chế phẩm có độ hòa tan gia tăng mà không làm tăng đáng kể độ nhớt của chế phẩm dùng qua đường mũi này.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các dung dịch trong suốt, nồng độ cao, có tính ổn định nói trên chứa methylcobalamin có nồng độ của methylcobalamin nằm trong khoảng từ 500mcg/0,1ml đến 1500mcg/0,1ml.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các dung dịch trong suốt, nồng độ cao, có tính ổn định nói trên chứa methylcobalamin trong nước, có độ pH thích hợp cho việc cấp thuốc chứa methylcobalamin vào cơ thể qua đường mũi nằm trong khoảng 5,0 đến 7,0.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các dung dịch trong suốt, nồng độ cao, có tính ổn định nói trên chứa các dẫn xuất vitamin B12 trong nước, có độ nhớt

nằm trong khoảng từ 1 đến 200CPS (mPa.s) thích hợp cho việc đưa thuốc vào cơ thể qua đường mũi.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các dung dịch trong suốt, nồng độ cao, có tính ổn định nói trên chứa methylcobalamin trong nước, tùy ý có lượng thích hợp chất dính niêm mạc hoặc hỗn hợp của các chất này thích hợp cho việc đưa thuốc vào cơ thể qua đường mũi.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các dung dịch trong suốt, nồng độ cao nói trên chứa methylcobalamin trong nước, có hoặc không có các chất tăng cường thẩm thấu như các muối mật, vitamin E TPGS, các alkyl maltozit hoặc hỗn hợp của các chất này, mà dung dịch này thích hợp cho việc đưa thuốc vào cơ thể qua đường mũi.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các dung dịch trong suốt, nồng độ cao, có tính ổn định nói trên chứa methylcobalamin trong nước, kết hợp với lượng thích hợp của các chất tạo chelat như dinatri EDTA, mà dung dịch này thích hợp cho việc đưa thuốc vào cơ thể qua đường mũi.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các dung dịch trong suốt, nồng độ cao chứa methylcobalamin trong nước, kết hợp với các chất bảo quản và các chất chống oxy hóa thích hợp.

Các mục đích khác và các mục đích nêu ở trên của sáng chế đạt được theo các phương án được ưu tiên sau đây của sáng chế. Tuy nhiên, phạm vi bảo hộ của sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án cụ thể được thảo luận sau đây.

Theo một trong số các phương án ở đây, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng nước dùng qua đường mũi có tính ổn định chứa methylcobalamin có nồng độ từ 500mcg/0,1ml đến 1500mcg/0,1ml, các đồng dung môi/các chất hòa tan trong nước, trong đó các đồng dung môi/các chất hòa tan này được chọn từ glycofurol, propylen glycol, các polyetylen glycol, hoặc hỗn hợp của các chất này, và tùy ý chất tăng cường thẩm thấu, và trong đó độ pH của chế phẩm là nằm trong khoảng từ 6 đến 6,5 và độ nhớt là nằm trong khoảng từ 1 đến 200CPS (mPa.s).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng nước dùng qua đường mũi có tính ổn định chứa xyanocobalamin có nồng độ từ 500mcg/0,1ml đến

1500mcg/0,1ml, các đồng dung môi/các chất hòa tan trong nước, và ít nhất một chất tăng cường thẩm thấu, trong đó các đồng dung môi/các chất hòa tan này được chọn từ glycofurol, propylen glycol, các polyetylen glycol, hoặc hỗn hợp của các chất này, trong đó chất tăng cường thẩm thấu là natri glycocholat, trong đó hàm lượng của chất tăng cường thẩm thấu tối đa là 2,5% khối lượng/thể tích của chế phẩm, và trong đó độ pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 4 đến 6 và độ nhớt là nằm trong khoảng từ 1 đến 200CPS (mPa.s).

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 và 2 nêu trên về chế phẩm dùng qua đường mũi có tính ổn định, các đồng dung môi/các chất hòa tan có hàm lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 35% khối lượng/thể tích.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là đồ thị thể hiện sự thay đổi nồng độ trung bình của mecobalamin (pg/ml) theo thời gian đối với liều dùng 1500 mcg.

Fig. 2 là đồ thị thể hiện sự thay đổi nồng độ trung bình của mecobalamin (pg/ml) theo thời gian đối với liều dùng 500 mcg.

Fig. 3 là đồ thị trung bình đo lượng methylcobalamin có trong thuốc xịt mũi mecobalamin.

Fig. 4 là đồ thị trung bình đo lượng tổng B12 có trong thuốc xịt mũi mecobalamin.

Fig. 5 là đồ thị trung bình đo lượng tổng B12 có trong thuốc xịt mũi mecobalamin.

Fig. 6 là đồ thị trung bình đo lượng tổng vitamin B12 có trong thuốc xịt mũi mecobalamin.

Fig. 7 là đồ thị trung bình đo lượng methylcobalamin có trong thuốc xịt mũi mecobalamin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các chế phẩm được dùng qua đường mũi, bao gồm dẫn xuất vitamin B12 như methylcobalamin, được hòa tan trong nước với sự hỗ trợ của các đồng dung môi/các chất hòa tan thích hợp hoặc hỗn hợp của các chất này và hệ đệm tùy ý với các chất tăng cường thẩm thấu thích hợp như các muối mật hoặc các chất dính niêm mạc hoặc các chất chống oxy hóa hoặc các chất tạo chelat như natri edetat

hoặc các chất làm ẩm hoặc các chất chống oxy hóa hoặc chất bảo quản hoặc hỗn hợp của các chất này. Sáng chế cũng đề xuất quy trình bào chế và phương pháp dùng chế phẩm đã bộc lộ.

Theo một trong các phương án, sáng chế đề xuất các chế phẩm được dùng qua đường mũi chứa xyanocobalamin và hydroxocobalamin được hòa tan trong nước có hoặc không có sự hỗ trợ của các đồng dung môi/các chất hòa tan thích hợp hoặc hỗn hợp của các chất này và hệ đệm với các chất tăng cường thẩm thấu thích hợp để gia tăng tính sinh khả dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các chế phẩm bao gồm hàm lượng hữu hiệu dẫn xuất vitamin B12 có nồng độ nằm trong khoảng từ 500mcg/0,1ml đến 1500mcg/0,1ml.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các chế phẩm dùng thuốc mới chứa methylcobalamin được hòa tan trong nước với sự hỗ trợ của các đồng dung môi/các chất hòa tan thích hợp, có một hoặc nhiều tá dược được dùng khác nữa như hệ đệm hoặc các chất bảo quản hoặc các chất tăng cường thẩm thấu hoặc hỗn hợp của các chất này.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các chế phẩm dùng thuốc mới chứa methylcobalamin được hòa tan trong nước với sự hỗ trợ của các đồng dung môi/các chất hòa tan thích hợp, có một hoặc nhiều tá dược được dùng khác như hệ đệm hoặc các chất bảo quản hoặc các chất tăng cường thẩm thấu như các muối mật hoặc hỗn hợp bất kỳ của các chất này hoặc chất dính niêm mạc hoặc natri edetat hoặc các chất chống oxy hóa hoặc các chất làm ẩm hoặc hỗn hợp bất kỳ của các chất này.

Methylcobalamin có độ hòa tan thấp hơn nhiều so với xyanocobalamin hoặc hydroxocobalamin. Để có được lợi ích điều trị tối ưu qua đường mũi, cần hòa tan methylcobalamin vào các dung dịch có nồng độ nằm trong khoảng từ 500mcg/0,1ml đến 1500mcg /0,1ml. Thật đáng ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng có thể đạt được mức hòa tan trong khoảng nồng độ mong muốn để tạo ra các dung dịch có độ nhớt có kiểm soát, bằng cách thận trọng xây dựng công thức bào chế hệ dung môi sử dụng các đồng dung môi/các chất hòa tan tức là glycofurol, propylen glycol, polyetylen glycol hoặc hỗn hợp của các chất này theo từng chất riêng lẻ hoặc kết hợp với nước, trong đó hàm lượng của các đồng dung môi/các chất hòa tan nằm trong khoảng từ 1 đến 35% khối

lượng/thể tích. Ngoài ra, các chế phẩm đã được tối ưu hóa về độ nhớt và độ pH đảm bảo khả năng hấp thu qua đường mũi của thuốc tăng tối đa để đạt được hiệu quả điều trị và mức sinh khả dụng hữu hiệu cùng với sự tuân thủ của bệnh nhân được cải thiện.

Ngoài hệ dung môi ra, chế phẩm bao gồm các tá dược được chọn khác được chọn từ nhóm các tá dược mà không chỉ giới hạn ở nhóm bao gồm các chất làm ẩm như glycerin, và/hoặc các chất bảo quản và/hoặc các chất chống oxy hóa và/hoặc các chất tăng cường thẩm thấu và/hoặc các chất dính niêm mạc.

Các chất bảo quản trong sáng chế được chọn từ benzalkonium clorua, metyl paraben, etyl paraben, propyl paraben, axit benzoic, rượu benzyl, bronopol, hydroxyl anisol butylat hóa, hydroxyl toluen butylat hóa, clorocresol, hoặc rượu isopropyl hoặc hỗn hợp của các chất này.

Các chất tăng cường thẩm thấu trong sáng chế có thể được chọn từ các muối mật, vitamin E TPGS, các alkyl maltozit, các chất hoạt tính bề mặt loại không ion, anion hoặc lưỡng tính có giá trị HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance – độ cân bằng ưa kị nước) là 8-14 hoặc hỗn hợp của các chất này. Các ví dụ không giới hạn về các chất tăng cường thẩm thấu như vậy là natri glycocholat, natri taurocholat, các đodexyl maltozit, tridexyl maltozit hoặc các tetradexyl maltozit, hoặc hỗn hợp bất kỳ của các chất này, các chất tăng cường thẩm thấu được sử dụng tối đa đến 2,5% theo khối lượng các chế phẩm.

Các chất dính niêm mạc được chọn từ các polyme tổng hợp như các dẫn xuất xenluloza (metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxy-etylxenluloza, hydroxyl propyl xenluloza, hydroxy propyl metyloxenluloza, natri carboxy metyloxenluloza; các poly (axit acrylic) polyme (các carbome hoặc các carbopol, polycarbophil) như carbopol 934; poly (hydroxyetyl metylacrylat); poly (etylen oxit); poly (vinyl pyrrolidon); poly (rượu vinyl). Các chất dính niêm mạc được chọn thêm từ các polyme tự nhiên như nhựa tragacan, natri alginit, gôm karaya, gôm guar, gôm xanthan, lectin, tinh bột hòa tan, gelatin, pectin và chitosan và được sử dụng tối đa đến 5% theo khối lượng của chế phẩm.

Các chất làm ẩm được chọn từ glycerin, natri lactat, sorbitol, xylitol, butylen glycol.

Thật đáng ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng có thể đạt được độ nhớt mong muốn

nằm trong khoảng từ 1 đến 200CPS (mPa.s) bằng cách kết hợp thận trọng các thành phần hệ dung môi đặc biệt và còn tạo ra khả năng hấp thu qua đường mũi được tăng cường đáng kể của metylcobalamin. Các chế phẩm có mặt dưới dạng dung dịch, dạng nhỏ giọt hoặc dạng thuốc xịt, trong các lọ chứa đa liều, để đưa vào cơ thể các lượng xác định trước. Một lưu ý quan trọng là mặc dù các chế phẩm trong sáng chế có độ nhớt thấp hơn, nhưng chúng không làm tổn hại đến khả năng hấp thu qua đường mũi của thuốc. Giải pháp kỹ thuật đã biết bộc lộ các chế phẩm phải có độ nhớt cao (Patent Mỹ số 4724231 đề xuất độ nhớt nằm trong khoảng từ 2.500 đến 10.000CPS(mPa.s)) để đảm bảo thời gian ổn định mong muốn trong niêm mạc mũi. Sáng chế có sự khác biệt rõ rệt so với các hướng dẫn của giải pháp kỹ thuật đã biết và còn đạt được sự cân bằng lý tưởng giữa độ nhớt, khả năng phun xịt, khả năng hấp thu và mức sinh khả dụng được tăng cường.

Các chế phẩm theo sáng chế tùy ý bao gồm các tá dược được dụng khác nữa được sử dụng để làm tăng thêm tính ổn định của các chế phẩm. Các ví dụ không giới hạn về các tá dược này là các chất tạo chelat như natri EDTA và/hoặc các chất chống oxy hóa mà không gây kích ứng niêm mạc mũi. Ví dụ không giới hạn về các chất chống oxy hóa này là axit ascorbic.

Các chế phẩm dạng dung dịch dùng qua mũi chứa metylcobalamin được bộc lộ ở đây cho thấy rằng có tính ổn định mong muốn do đó cho phép lượng dư thấp hơn.

Mức hòa tan đạt được không đơn thuần chỉ là điều kiện đủ để đảm bảo khả năng hấp thu tối đa của thuốc như metylcobalamin. Các thông số như độ nhớt của chế phẩm, độ ổn định của thuốc trong thời hạn sử dụng cũng cần được tối ưu để đảm bảo khả năng hấp thu qua đường mũi theo yêu cầu và mức sinh khả dụng cho hiệu quả điều trị.

Các dung dịch có độ pH nằm trong khoảng từ 3,75 đến 7 được bào chế. Các hệ đệm thích hợp như dung dịch đệm xitrat có thể được sử dụng để đạt được độ pH mong muốn. Sau đó cần thiết phải xác định ảnh hưởng của độ pH đối với khả năng hấp thu qua đường mũi của metylcobalamin.

Để đánh giá ảnh hưởng của độ pH đối với khả năng hấp thu qua đường mũi của metylcobalamin, các dung dịch chứa metylcobalamin được bào chế và các nghiên cứu về mức sinh khả dụng đã được tiến hành với các chế phẩm có độ pH là 3,75, 5, và

6,25. Thật đáng ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng độ pH lớn hơn 6 là thích hợp nhất để đạt được khả năng hấp thu qua đường mũi mong muốn của metylcobalamin. Các kết quả thu được thể hiện trong các Bảng 1 và 2 dưới đây.

Bảng 1

Các thành phần	Thử nghiệm A	Thử nghiệm B	Thử nghiệm C
Metylcobalamin	500mcg	500mcg	500mcg
Benzalkonium clorua	0,02mg	0,02mg	0,02mg
Glyxerin	2,23mg	2,23mg	2,23mg
Glycofurol	1,00mg	1,00mg	1,00mg
Natri xitrat di-hydrat	0,32mg	0,32mg	0,32mg
Axit xitrat khan (5% khối lượng/thể tích)	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Nước	vừa đủ đến 0,1ml	vừa đủ đến 0,1ml	vừa đủ đến 0,1ml
Độ pH được điều chỉnh đến	6,25	5,00	3,75

Các kết quả: AUC_{0-t} (pg.giờ/ml) cho mecobalamin có liều là 1500mcg và liều được điều chỉnh là 500mcg với sự hiệu chỉnh chuẩn được trình bày ở dưới.

Bảng 2

Thử nghiệm	AUC _{0-t} (pg.giờ/ml) (Cho liều 1500mcg)	AUC _{0-t} (pg.giờ/ml) (Cho liều được điều chỉnh là 500mcg)
Thử nghiệm A	8374,328	2791,44
Thử nghiệm B	5120,904	1702,18
Thử nghiệm C	4044,998	1348,33

Quy trình bào chế các chế phẩm:

Toàn bộ quy trình bào chế được thực hiện trong môi trường thổi khí nitơ dưới đèn hơi natri. Các hàm lượng oxy hòa tan được giữ ở mức cho phép tối thiểu, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5 ppm. Quy trình này bao gồm các bước sau:

- i) Cho glycofurol đến nồng độ 80% theo thể tích trong nước cho mỗi mẻ;
- ii) Hòa tan benzalkonium clorua và glyxerin bằng cách khuấy;
- iii) Tạo đệm dung dịch sử dụng dung dịch đệm xitrat;

- iv) Thêm metylcobalamin vào bằng cách khuấy cho đến khi hòa tan;
- v) Điều chỉnh độ pH đến giá trị cần thiết bằng cách thêm axit/chất kiềm vào dung dịch trên;
- vi) Ước lượng thể tích dung dịch cần thêm để thu được nồng độ mong muốn là 500mcg/0,1ml của dung dịch thuốc xịt mũi.

Các chế phẩm theo sáng chế thường sẽ bao gồm: dược chất từ 500mcg/0,1ml đến 1500mcg/0,1ml; các dung môi (tổng số) 1-35%; chất làm ẩm 0-5%, chất dính niêm mạc chiếm tối đa đến 5%; các chất tăng cường thẩm thấu chiếm tối đa đến 2,5%; các chất bảo quản chiếm tối đa đến 4%. Như được đề cập thêm trong bản mô tả, các chế phẩm sẽ chứa thêm các thành phần đệm để điều chỉnh độ pH đến giá trị cần thiết, tùy thuộc vào dược chất được sử dụng.

Nghiên cứu về mức sinh khả dụng của các chế phẩm:

Tiến hành nghiên cứu sinh khả dụng của thuốc xịt mũi được bào chế theo mô tả ở trên, chứa metylcobalamin 500mcg/0,1ml trên các đối tượng người khỏe mạnh đang thực hiện chế độ ăn chay. Mô hình nghiên cứu là dùng phương pháp nghiên cứu sinh khả dụng theo kiểu nhãn mở, ngẫu nhiên hóa, ba giai đoạn, ba lần điều trị, ba trình tự, liều duy nhất, so sánh chéo 3 chiều trên các đối tượng người trưởng thành khỏe mạnh đang thực hiện chế độ ăn chay.

Các phương pháp: nghiên cứu được thực hiện để xác định mức sinh khả dụng được so sánh giữa các sản phẩm của ba thử nghiệm bằng cách đánh giá các thông số dược động học, Cmax, AUC0-t, AUC 0-∞ ở 6 đối tượng là người trưởng thành khỏe mạnh đang thực hiện chế độ ăn chay, để nghiên cứu chéo ngẫu nhiên. Tất cả các đối tượng này phải ký văn bản cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu trước khi được tuyển và có quyền rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào trong suốt thời gian nghiên cứu. Nghiên cứu đã được sự phê chuẩn của Hội đồng Y pháp (tên tiếng Anh là Institutional Ethics Committee) và được thực hiện theo tiêu chuẩn Thực hành lâm sàng tốt và Tuyên bố của Helsinki.

Các sản phẩm nghiên cứu: (Công thức bào chế được bộc lộ ở bảng 1)

Sản phẩm thử nghiệm (A): Thuốc xịt mũi mecobalamin 500mcg/0,1ml

Sản phẩm thử nghiệm (B): Thuốc xịt mũi mecobalamin 500mcg/0,1ml

Sản phẩm thử nghiệm (C): Thuốc xịt mũi mecobalamin 500mcg/0,1ml

Đánh giá trước khi nghiên cứu: các đối tượng được kiểm tra về các đặc điểm nhân khẩu học, tiền sử bệnh lý, khám lâm sàng, đo điện tâm đồ 12 đạo trình, huyết đồ, xét nghiệm hóa sinh, huyết thanh, xét nghiệm nước tiểu và xét nghiệm sàng lọc nước tiểu để phân tích thuốc.

Cách dùng thuốc:

Các đối tượng tiếp nhận mỗi lần điều trị (thuốc xịt mũi mecobalamin) kiểu chéo theo lịch trình ngẫu nhiên dùng thuốc với giai đoạn rửa sạch là ít nhất 7 ngày giữa mỗi giai đoạn.

Sau khi nhin đói qua đêm tầm 10 giờ, các đối tượng được cho cấp thuốc đúng liều theo lịch trình dùng chế phẩm thử nghiệm (A) hoặc chế phẩm thử nghiệm (B) hoặc chế phẩm thử nghiệm (C) được dùng qua đường mũi, dưới sự giám sát của nhân viên y tế.

Bơm thuốc xịt mũi:

Trước khi dùng liều thuốc thứ nhất, cần bơm thuốc vào phần xịt. Để bơm thuốc vào phần xịt, cần đặt ống phun giữa ngón tay thứ nhất và thứ hai với ngón cái đặt lên phần trên cùng của lọ thuốc. Một lượng thuốc được bơm vào một cách dứt khoát và nhanh chóng cho đến khi thấy xịt ra thuốc lần thứ nhất. Bơm thuốc vào phần xịt thêm 2 lần và thuốc xịt mũi đã sẵn sàng để sử dụng.

Quy trình dùng thuốc:

Các đối tượng được yêu cầu nghiêng đầu một chút về phía sau tạo cảm giác dễ chịu khi dùng thuốc xịt mũi. Sau đó, xịt ba lần sâu vào lỗ mũi. Các đối tượng được yêu cầu ngồi yên một chỗ trong hai phút để liều lượng thuốc này không chảy ra được.

Theo dõi đối tượng trong suốt quá trình nghiên cứu: khám lâm sàng, theo dõi dấu hiệu sinh tồn và theo dõi tình trạng sức khỏe lúc 0,00 giờ (trước khi dùng liều), 2,00, 5,00, 12,00, 24,00 and 36,00 giờ (sau khi dùng liều) $\pm$ 30 phút, và khi được yêu cầu.

Đánh giá sau nghiên cứu: đo điện tâm đồ 12 đạo trình, huyết đồ, xét nghiệm hóa sinh và xét nghiệm nước tiểu đã hoàn thành sau khi thu thập mẫu máu cuối cùng của giai

đoạn-III hoặc đối tượng nghiên cứu tạm ngưng/rút khỏi nghiên cứu.

Thời gian nghỉ ngơi: từ khoảng 12 giờ trước khi dùng thuốc và cho đến 36 giờ sau khi dùng thuốc.

Các bữa ăn: các bữa ăn tiêu chuẩn được cung cấp cho các đối tượng lúc 4,00, 8,00, 12,00, 25, 29 và 33 giờ sau khi dùng liều ở mỗi giai đoạn nghiên cứu.

Thu thập mẫu:

Tổng số các mẫu máu: hai mươi (20) trên mỗi giai đoạn.

Giờ lấy mẫu: -10,00, -06,00, 0,00 giờ (các mẫu trước khi dùng thuốc cho mức cơ sở), 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 1,75, 2,00, 2,50, 3,00, 4,00, 5,00, 6,00, 8,00, 12,00, 18,00, 24,00 và 36,00 giờ (sau khi dùng thuốc). Các mẫu máu được thu thập vào ống lấy máu bằng chân không có màu hổ phách/được bao bọc bằng lá nhôm.

Lượng máu tổn thất tổng cộng: Mẫu máu 5,0ml được thu thập và 0,1ml máu đã bị loại bỏ trước khi thu thập mỗi mẫu máu tương ứng với 306ml. Tổng cộng có khoảng 326ml máu được lấy ra từ mỗi đối tượng (bao gồm 20ml cho các thử nghiệm trong Phòng thí nghiệm lâm sàng trước và sau khi nghiên cứu), cho tất cả các giai đoạn.

Xử lý mẫu: Các mẫu máu vón thành cục máu đông trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được cho vào máy ly tâm với tốc độ 4000 ± 300 vòng/phút trong thời gian 10 phút. Tách phần huyết thanh ra và nhanh chóng chuyển phần huyết thanh này vào các lọ có nắp xoáy màu hổ phách, có kích thước thích hợp đựng polypropylen (trước đó đã được dán nhãn theo mã số nghiên cứu và mã số mẫu). Tất cả các mẫu được bảo quản trong tủ đông lạnh sâu được duy trì ở nhiệt độ $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Các thông số được động học:

Các thông số sơ cấp: $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$

Các thông số thứ cấp: $t_{1/2}$, ke , $T_{\max}$

Phương pháp phân tích:

Nồng độ huyết thanh của mecobalamin được tính theo phương pháp phân tích trước khi được kiểm định.

Đánh giá thống kê:

ANOVA, các phân tích phương sai hai chiều để so sánh và thực hiện phân tích tỷ số đối với các thông số được động học được chuyển đổi hoặc không được chuyển đổi logarit Cmax, AUC0-t, AUC0-∞. Vì tất cả các thông số đều chỉ ra các kết luận tương tự, AUC0-t (pg.giờ/ml) là thông số phù hợp nhất với lợi ích điều trị được cung cấp trong các kết quả của các chế phẩm được lấy làm ví dụ.

Nghiên cứu này được tiến hành cho liều 1500mcg methylcobalamin và thực hiện phân tích thống kê với liều 1500mcg cũng như liều được điều chỉnh thành 500mcg. Đồ thị trung bình giữa nồng độ có trong huyết tương và thời gian đối với liều dùng 1500mcg được thể hiện trên Fig.1 và đồ thị trung bình giữa nồng độ có trong huyết tương và thời gian đối với các số liệu đã qua điều chỉnh đối với liều duy nhất là 500mcg được thể hiện trên Fig.2. Vùng trung bình dưới đường cong (AUC0-t) đối với liều dùng 1500mcg và đối với liều dùng 500mcg của các chế phẩm thử nghiệm được liệt kê ở Bảng 2.

Các kết quả: AUC0-t (pg.giờ/ml) của methylcobalamin với liều dùng là 1500mcg và liều dùng đã điều chỉnh là 500mcg với việc hiệu chỉnh chuẩn được trình bày dưới đây.

Bảng 3

Thử nghiệm	AUC0-t (pg.giờ/ml) (Cho 1500mcg liều)	AUC0-t (pg.giờ/ml) (Cho liều được điều chỉnh là 500mcg)
Thử nghiệm A	8374,328	2791,44
Thử nghiệm B	5120,904	1702,18
Thử nghiệm C	4044,998	1348,33

Các kết quả nghiên cứu về mức sinh khả dụng của tất cả ba chế phẩm cho thấy thử nghiệm A được phát hiện là cung cấp cách đưa thuốc chứa methylcobalamin tối đa vào cơ thể qua đường mũi. Đáng chú ý là sự có mặt của methylcobalamin đã làm tăng mạnh độ pH từ 3,75 lên 6,25. Đồ thị về liều dùng 1500mcg cũng như đồ thị về liều dùng được điều chỉnh thành 500mcg được thể hiện trong Fig.1 và Fig.2.

Đáng ngạc nhiên là giới hạn độ pH để hấp thu methylcobalamin thuận lợi được phát hiện là từ 5-7 với độ pH được ưu tiên nhất là từ 5,5 đến 7 với độ pH là 6,25 là thích hợp nhất để hấp thu mạnh nhất. Cần lưu ý rằng các giá trị độ pH cao hơn 7 không được ưu tiên vì độ pH cao tạo điều kiện cho sự phát triển của vi khuẩn gây

bệnh trong hốc mũi.

Thật đáng ngạc nhiên khi phát hiện thêm rằng việc bổ sung các chất tăng cường thẩm thấu như các muối mật, vitamin E TPGS (d-alpha-tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat), hoặc các alkyl maltozit như các dodexyl maltozit, tridexyl maltozit hoặc tetradexyl maltozit hoặc hỗn hợp bất kỳ của các chất này, thì ảnh hưởng đáng kể đến khả năng hấp thu và mức sinh khả dụng của metylcobalamin khi chế phẩm được dùng qua đường mũi.

Vì vậy, chế phẩm chứa metylcobalamin không có chất tăng cường thẩm thấu (Thử nghiệm D) được so sánh với chế phẩm chứa metylcobalamin có 2% chất tăng cường thẩm thấu (Thử nghiệm E) để đánh giá hiệu quả của chất tăng cường thẩm thấu đối với khả năng hấp thu trong mũi của metylcobalamin. Độ pH của các chế phẩm này được điều chỉnh đến $6,25 \pm 0,25$. Chế phẩm từ các công thức bào chế thử nghiệm này được bộc lộ trong bảng dưới đây. Cũng tham khảo Fig.3 và Fig.4.

Bảng 4

Các thành phần	Thử nghiệm D	Thử nghiệm E
Metylcobalamin	500mcg	500mcg
Benzalkonium clorua	0,02mg	0,02mg
Glyxerin	2,23mg	2,23mg
Glycofurol	1,00mg	1,00mg
Natri glycocholat	-	2,00mg
Natri xitrat di-hydrat	0,32mg	0,32mg
Axit xitrat khan (5% khối lượng/thể tích)	vừa đủ	vừa đủ
Nước	vừa đủ đến 0,1ml	vừa đủ đến 0,1ml
Độ pH được điều chỉnh đến	6,23	6,28

Bảng 5

Thử nghiệm	Các thành phần đo được	AUC0-t (pg.giờ/ml) (mức cơ sở được điều chỉnh)
Thử nghiệm D	Metylcobalamin	22323,09
	Tổng B12	18651,79
Thử nghiệm E	Metylcobalamin	897877,47
	Tổng B12	37399,75

Các kết quả cho thấy đáng ngạc nhiên là khả năng thẩm thấu qua mũi của metylcobalamin được tăng đáng kể khi có hàm lượng nhỏ chất tăng cường thẩm thấu. Điều này được khẳng định thêm bằng các kết quả của nghiên cứu đo nồng độ vitamin B12 tổng số có trong huyết tương. Vì natri glycocholat có các nồng độ cao hơn được phát hiện là làm mũi khó chịu, do đó nồng độ của natri glycocholat tốt hơn nếu được điều chỉnh không vượt quá 2,5% khối lượng/thể tích của các chế phẩm.

Các chế phẩm tương tự như thử nghiệm E với nồng độ thay đổi của natri glycocholat tức là 2% khối lượng/thể tích, 1,5% khối lượng/thể tích, và 1% khối lượng/thể tích được chuẩn bị và được đánh giá khả năng hấp thu qua đường mũi của metylcobalamin qua nghiên cứu tương đương sinh học ba chiều. Các kết quả của nghiên cứu này chỉ ra các mức của vitamin B12 tổng số được thể hiện dưới đây.

Bảng 6

Thử nghiệm	Các thành phần đo được	AUC0-t (pg.giờ/ml) (Mức cơ sở được điều chỉnh)
Chế phẩm có natri glycocholat 2%	Tổng B12	43446,58
Chế phẩm có natri glycocholat 1,5%	Tổng B12	27748,35
Chế phẩm có natri glycocholat 1%	Tổng B12	208134,59

Các kết quả của nghiên cứu trên, được thể hiện ở Fig.5, chứng minh rõ ràng rằng sự hợp nhất của natri glycocholat 1% khối lượng/thể tích thu được khả năng hấp thu của metylcobalamin mạnh hơn so với natri glycocholat 2% khối lượng/thể tích. Nói cách khác, khả năng hấp thu tăng lên khi hàm lượng thẩm thấu giảm từ 2% khối lượng/thể tích xuống còn 1% khối lượng/thể tích. Vì vậy, giảm hàm lượng của

chất tăng cường thẩm thấu dẫn đến khả năng hấp thu mạnh hơn.

Một loạt các thử nghiệm đã được tiến hành để tìm ra vai trò của chất tăng cường thẩm thấu như natri glycocholat có trong các chế phẩm chứa xyanocobalamin hoặc hydroxocobalamin.

Nghiên cứu tương đương sinh học ba chiều đã được tiến hành để đánh giá hiệu quả của natri glycocholat đối với khả năng hấp thu trong mũi của xyanocobalamin cũng như so sánh các mức methylcobalamin được tạo ra bởi các chế phẩm tương ứng. Các chế phẩm được nghiên cứu tương đương sinh học bao gồm các chế phẩm xyanocobalamin được chuẩn bị để hợp nhất natri glycocholat theo sáng chế (Thử nghiệm G), chế phẩm dùng trong mũi có trên thị trường gồm thuốc xịt mũi xyanocobalamin (Nascobal-USA) và chế phẩm methylcobalamin trong sáng chế (Thử nghiệm F). Các công thức bào chế của Thử nghiệm F và Thử nghiệm G đã được liệt kê trong bảng dưới đây.

Bảng 7

Các thành phần	Thử nghiệm F	Thử nghiệm G
Methylcobalamin	500	—
Xyanocobalamin	—	500
Benzalkonium clorua	0,02mg	0,02mg
Glyxerin	2,23mg	2,23mg
Glycofurol	1,00mg	1,00mg
Natri glycocholat	1,00mg	1,00mg
Natri xitrat di-hydrat	0,32mg	0,32mg
Axit xitric khan (5% khối lượng/thể tích)	vừa đủ	vừa đủ
Nước	vừa đủ đến 0,1ml	vừa đủ đến 0,1ml

Nồng độ có trong huyết tương của methylcobalamin cũng như của vitamin B12 tổng số được đo để đánh giá hiệu quả của việc dùng methylcobalamin so với xyanocobalamin trong các chế phẩm dùng trong mũi. Thuốc xịt mũi Nascobal® là dung dịch chứa xyanocobalamin có dạng thuốc xịt để đưa thuốc vào niêm mạc mũi. Mỗi lọ thuốc xịt mũi Nascobal có chứa thể tích 2,3ml gồm dung dịch 500mcg/0,1ml chứa xyanocobalamin với natri xitrat, axit xitric, glyxerin và benzalkonium clorua trong nước tinh khiết. Chế phẩm có trên thị trường chứa xyanocobalamin (Nascobal) đã được thử nghiệm và sau đó các chế phẩm trong Thử

thử nghiệm F và G được chuẩn bị theo sáng chế để hợp nhất hàm lượng tương đương của methylcobalamin và cyanocobalamin theo thứ tự tương ứng, để so sánh chính xác mức sinh khả dụng của hai chế phẩm này. Độ pH của Nascobal thu được là 5 và vì vậy độ pH của chế phẩm cyanocobalamin trong sáng chế (Thử nghiệm G) được điều chỉnh đến 4,96. Các kết quả nghiên cứu tương đương sinh học được thể hiện dưới đây, cũng như ở trong Fig.6 và Fig.7. Độ pH của chế phẩm methylcobalamin được điều chỉnh đến $6,25 \pm 0,25$.

Bảng 8

Thử nghiệm	Các thành phần đo được	AUC _{0-t} (pg.giờ/ml) (Mức cơ sở được điều chỉnh)
Thử nghiệm F	Methylcobalamin	43376,84
	Tổng B12	47913,54
Thử nghiệm G	Methylcobalamin	-3314,79
Nascobal	Tổng B12	67567,87
	Methylcobalamin	461,5
	Tổng B12	30022,68

Thật đáng ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng chế phẩm cyanocobalamin chứa natri glycocholat được chuẩn bị theo sáng chế đã tạo ra mức sinh khả dụng của Vitamin B12 tổng số cao hơn gấp đôi so với thuốc xịt mũi có trên thị trường cyanocobalamin (Nascobal). Ngoài ra, các mức độ của vitamin B12 tổng số của chế phẩm methylcobalamin theo sáng chế (Thử nghiệm F) cao hơn đáng kể so với Nascobal.

Cũng phát hiện ra rằng chế phẩm methylcobalamin trong sáng chế (Thử nghiệm F) đã tạo ra các mức methylcobalamin cao hơn đáng kể so với hai chế phẩm cyanocobalamin khác. Cần lưu ý rằng chỉ có dạng chế phẩm chứa methylcobalamin theo sáng chế mới tạo ra các mức cao methylcobalamin mà chất này là coenzym hoạt tính của vitamin B12.

Các kết quả chứng minh rõ ràng rằng chế phẩm dùng trong mũi có chứa cyanocobalamin cùng với ít nhất một chất tăng cường thẩm thấu, tùy ý chất bảo quản, chất tạo chelat, các chất làm ẩm hoặc hỗn hợp của các chất này với độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 6 và độ nhớt khoảng 1-200CPS (mPa.s) làm tăng đáng kể việc đưa thuốc vào cơ thể, kết quả là tăng cường hiệu quả điều trị mà không làm

ảnh hưởng đến việc tuân thủ của bệnh nhân hoặc độ ổn định của chế phẩm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa thêm dưới hình thức các ví dụ không giới hạn sau đây.

Ví dụ 1

Các thành phần	Hàm lượng
Metylcobalamin	500mcg
Benzalkonium clorua	0,02mg
Glyxerin	2,23mg
Glycofurol	1,00mg
Natri xitrat đi-hydrat	0,32mg
Axit xitrat khan (5% khối lượng/thể tích)	vừa đủ
Nước tinh khiết	vừa đủ đến 0,1ml

Độ pH của chế phẩm được điều chỉnh đến $6,25 \pm 0,5$ và độ nhớt của chế phẩm thu được là 1,28CPS (mPa.s).

Ví dụ 2

Các thành phần	Hàm lượng
Metylcobalamin	500mcg
Benzalkonium clorua	0,02mg
Glyxerin	2,23mg
Glycofurol	1,00mg
Natri glycocholat	2,00mg
Natri xitrat đi-hydrat	0,32mg
Axit xitrat khan (5% khối lượng/thể tích)	vừa đủ
Nước tinh khiết	vừa đủ đến 0,1ml
Độ pH được điều chỉnh đến	6,28

Độ pH của chế phẩm được điều chỉnh đến $6,25 \pm 0,5$ và độ nhớt của chế phẩm thu được là 2,3CPS (mPa.s).

Ví dụ 3

Các thành phần	Hàm lượng
Metylcobalamin	500mcg
Benzalkonium clorua	0,02mg
Glyxerin	2,23mg
Glycofurol	1,00mg
Natri glycocholat	1,00mg
Natri xitrat đi-hydrat	0,32mg
Axit xitric khan (5% khối lượng/thể tích)	vừa đủ
Nước	vừa đủ đến 0,1ml

Độ pH của chế phẩm được điều chỉnh đến $6,25 \pm 0,5$ và độ nhớt của chế phẩm thu được là 1,57CPS (mPa.s).

Ví dụ 4

Các thành phần	Hàm lượng
Metylcobalamin	500mcg
Benzalkonium clorua	0,02mg
Glyxerin	2,23mg
Glycofurol	1,00mg
Natri glycocholat	1,50mg
Natri xitrat đi-hydrat	0,32mg
Axit xitric khan (5% khối lượng/thể tích)	vừa đủ
Nước	vừa đủ đến 0,1ml

Độ pH của chế phẩm được điều chỉnh đến $6,25 \pm 0,5$ và độ nhớt của chế phẩm thu được là 2,0CPS (mPa.s).

Ví dụ 5

Các thành phần	Hàm lượng
Metylcobalamin	500mcg
Benzalkonium clorua	0,02mg
Glyxerin	2,23mg
Glycofurol	1,00mg
Natri glycocholat	0,50mg
Natri xitrat đi-hydrat	0,32mg
Axit xitric khan (5% khối lượng/thể tích)	vừa đủ
Nước	vừa đủ đến 0,1ml

Độ pH của chế phẩm được điều chỉnh đến $6,25 \pm 0,5$ và độ nhớt của chế phẩm thu được là 1,43CPS (mPa.s).

Ví dụ 6

Các thành phần	Hàm lượng
Metylcobalamin	500mcg
Benzalkonium clorua	0,02mg
Glyxerin	5mg
Glycofurol	30mg
Natri xitrat đi-hydrat	0,32mg
Axit xitric khan (5% khối lượng/thể tích)	vừa đủ
Nước	vừa đủ đến 0,1ml

Độ pH của chế phẩm được điều chỉnh đến $6,25 \pm 0,5$ và độ nhớt của chế phẩm thu được là 8CPS (mPa.s).

Ví dụ 7

Các thành phần	Hàm lượng
Xyanocobalamin	500mcg
Benzalkonium clorua	0,02mg
Glyxerin	2,23mg
Glycofurol	1,00mg
Natri glycocholat	1,00mg
Natri xitrat đi-hydrat	0,32mg
Axit xitric khan (5% khối lượng/thể tích)	vừa đủ
Nước	vừa đủ đến 0,1ml

Độ pH của chế phẩm được điều chỉnh đến $4,5 + 0,5$ theo chế phẩm có trên thị trường chứa xyanocobalamin. Độ nhớt của chế phẩm được tạo ra là 1,6CPS (mPa.s).

Ví dụ 8

Các thành phần	Hàm lượng
Metylcobalamin	500mcg
Benzalkonium clorua	0,02mg
Glyxerin	2,23mg
Glycofurol	1,00mg
Carbopol 934P	0,30mg
Natri xitrat đi-hydrat	0,32mg
Dung dịch NaOH (1% khối lượng/thể tích)	vừa đủ
Nước	vừa đủ đến 0,1ml

Độ pH của chế phẩm được điều chỉnh đến $6,25 + 0,5$ và Độ nhớt của chế phẩm được tạo ra là 10CPS (mPa.s).

Ví dụ 9

Các thành phần	Hàm lượng
Metylcobalamin	500mcg
Benzalkonium clorua	0,02mg
Glyxerin	5mg
Propylen glycol	10mg
Natri xitrat đi-hydrat	0,32mg
Axit xitric khan (5% khối lượng/thể tích)	vừa đủ
Nước	vừa đủ đến 0,1ml

Độ pH của chế phẩm được điều chỉnh đến $6,25 + 0,5$ và độ nhớt của chế phẩm được tạo ra là nằm trong phạm vi theo sáng chế.

Ví dụ 10

Các thành phần	Hàm lượng
Metylcobalamin	500mcg
Benzalkonium clorua	0,02mg
Glyxerin	5mg
Polyetylen glycol	15mg
Natri xitrat đi-hydrat	0,32mg
Axit xitric khan (5% khối lượng/thể tích)	vừa đủ
Nước	vừa đủ đến 0,1ml

Độ pH của chế phẩm được điều chỉnh đến $6,25 + 0,5$ và độ nhớt của chế phẩm được tạo ra là nằm trong phạm vi theo sáng chế.

Có thể bào chế các chế phẩm có độ nhớt cao hơn đáng kể khi mức carbopol, polyetylen glycol tăng lên.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dạng nước dùng qua đường mũi có tính ổn định chứa methylcobalamin có nồng độ từ 500mcg/0,1ml đến 1500mcg/0,1ml, các đồng dung môi/các chất hòa tan trong nước, trong đó các đồng dung môi/các chất hòa tan này được chọn từ glycofurol, propylen glycol, các polyetylen glycol, hoặc hỗn hợp của các chất này, và tùy ý chất tăng cường thẩm thấu, và trong đó độ pH của chế phẩm là nằm trong khoảng từ 6 đến 6,5 và độ nhớt là nằm trong khoảng từ 1 đến 200CPS (mPa.s).
2. Chế phẩm dạng nước dùng qua đường mũi có tính ổn định chứa xyanocobalamin có nồng độ nằm trong khoảng từ 500mcg/0,1ml đến 1500mcg/0,1ml, các đồng dung môi/các chất hòa tan trong nước, và ít nhất một chất tăng cường thẩm thấu, trong đó các đồng dung môi/các chất hòa tan này được chọn từ glycofurol, propylen glycol, các polyetylen glycol, hoặc hỗn hợp của các chất này, trong đó chất tăng cường thẩm thấu là natri glycocholat, trong đó hàm lượng của chất tăng cường thẩm thấu tối đa là 2,5% khối lượng/thể tích của chế phẩm, và trong đó độ pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 4 đến 6 và độ nhớt là nằm trong khoảng từ 1 đến 200CPS (mPa.s).
3. Chế phẩm dùng qua đường mũi có tính ổn định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó các đồng dung môi/các chất hòa tan có hàm lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 35% khối lượng/thể tích.

1/4

Fig. 1: Đồ thị thể hiện sự thay đổi về nồng độ trung bình của Mecobalamin (pg/ml) theo thời gian đối với liều dùng 1500mcg

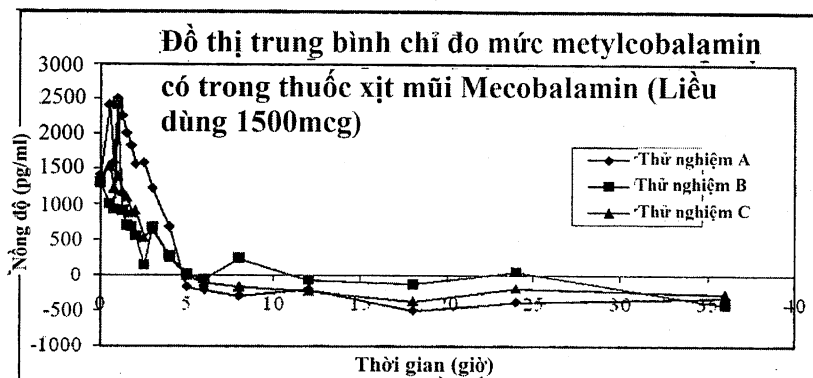


Fig. 2: Đồ thị thể hiện sự thay đổi về nồng độ trung bình của Mecobalamin (pg/ml) theo thời gian đối với liều dùng 500mcg

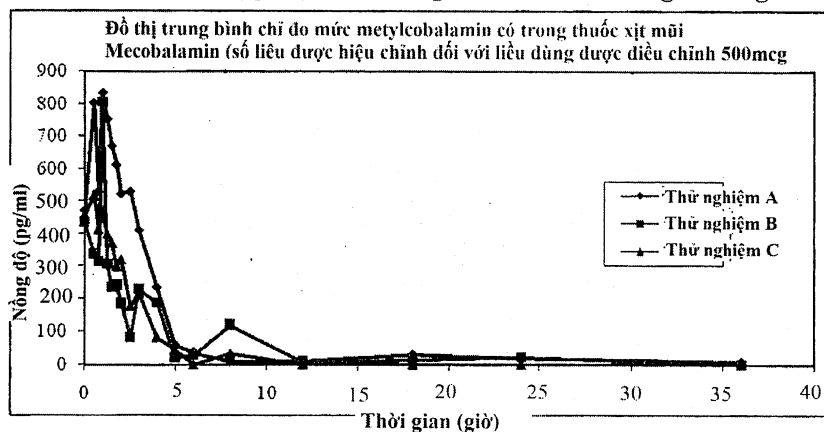


Fig. 3: Đồ thị trung bình đo lượng Metylcobalamin có trong thuốc xịt mũi

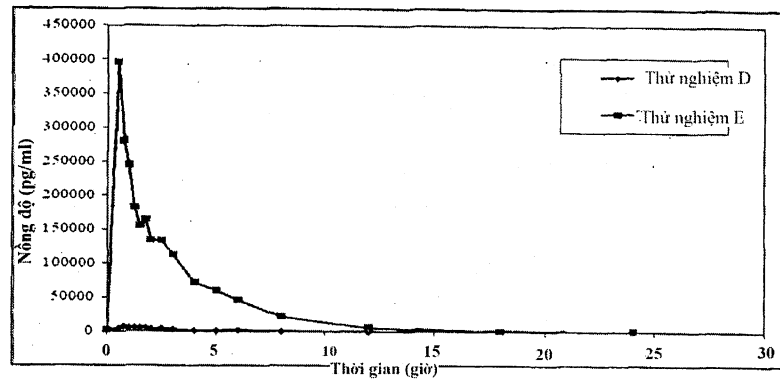


Fig. 4: Đồ thị trung bình đo lượng tổng B12 có trong thuốc xịt mũi Mecobalamin

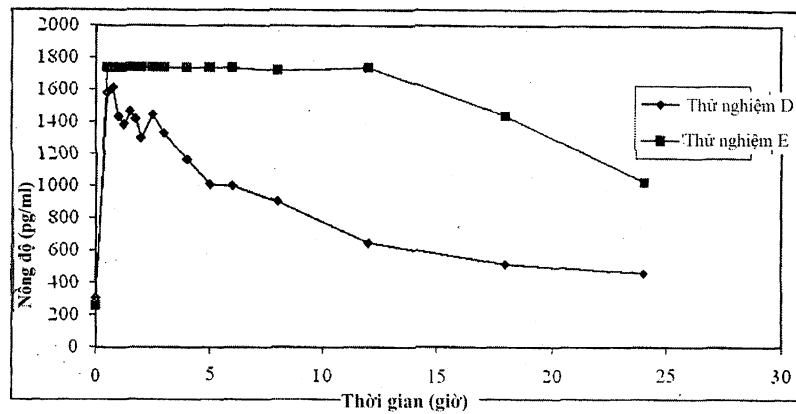


Fig. 5: Đồ thị trung bình đo lượng tổng B12 có trong thuốc xịt mũi Mecobalamin

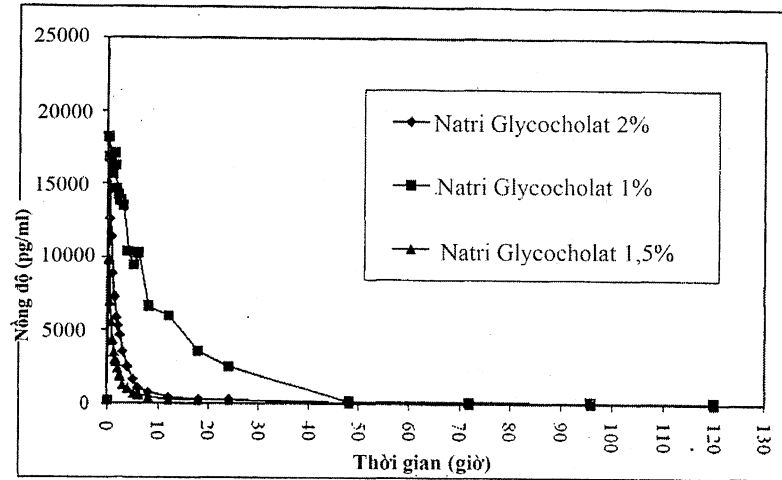


Fig. 6: Đồ thị trung bình đo lượng tổng Vitamin B12 có trong thuốc xịt mũi Mecobalamin

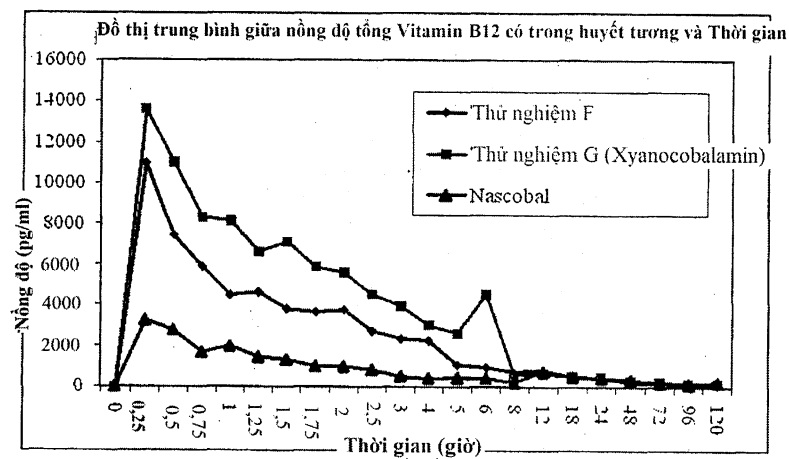


Fig. 7: Đồ thị trung bình đo lường Metylcobalamin có trong thuốc xịt mũi Mecobalamin

