



(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) 
1-0020010

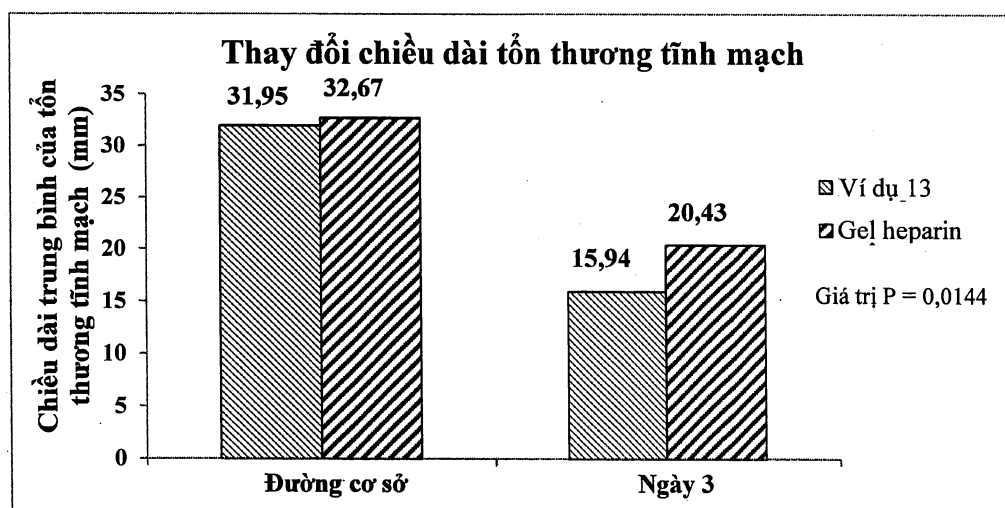
(51)⁷ **A61K 9/00, 47/02, 38/00, 9/08**

(13) **B**

(21) 1-2016-03381 (22) 10.02.2015
(86) PCT/IB2015/050986 10.02.2015 (87) WO2015/118512 13.08.2015
(30) 475/MUM/2014 10.02.2014 IN
(45) 26.11.2018 368 (43) 26.12.2016 345
(73) TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED (IN)
Commerce House-1, Satya Marg, Bodakdev, Ahmedabad 380054, India
(72) PATEL, K.R (IN), PATEL, M.r (IN), PATEL, A.k (IN), SHAH, Prakash J. (IN)
(74) Công ty TNHH Dương và Trần (DUONG & TRAN CO., LTD)

(54) **CHẾ PHẨM DÙNG KHU TRÚ CHỨA HEPARIN**

(57) Sáng chế đề cập đến các chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dùng của heparin mang lại khả năng thẩm thấu qua da được tăng cường. Chế phẩm theo sáng chế ở dạng lỏng trong suốt, không dính trong đó được phẩm này dễ dàng hấp thu và thích hợp khi dùng ở dạng dung dịch hoặc phun sương. Các chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế không tạo thành lớp màng dạng vảy hoặc gel trên bề mặt da khi dùng khu trú.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dụng của heparin. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng khu trú tiên tiến chứa các muối của heparin mang lại khả năng thẩm thấu qua da được tăng cường.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Huyết khối tĩnh mạch nông (Superficial venous thrombophlebitis - SVT) là một tình trạng viêm tĩnh mạch gây ra do sự hình thành huyết khối trong tĩnh mạch dưới bề mặt da do tổn thương tĩnh mạch. Nó cũng có thể là do việc sử dụng ống thông tĩnh mạch hoặc quy trình phẫu thuật.

Huyết khối tĩnh mạch nông (SVT) liên quan đến truyền dịch là bệnh phổ biến ở các bệnh nhân nằm viện phải dùng các liệu pháp tĩnh mạch. Bệnh viêm tĩnh mạch huyết khối khu trú này làm tăng cảm giác đau và sức chịu đựng của các bệnh nhân dẫn đến làm tăng chi phí điều trị do thường xuyên phải thay thế các đường ống thông tĩnh mạch cũng như do việc điều trị các biến chứng của bệnh viêm tĩnh mạch huyết khối khu trú gây ra. (Arun B và Sharmila V. Prophylactic topical heparin can prevent or postpone intravenous cannula induced superficial thrombophlebitis. Med Hypotheses 2010; 74: 857–858). Huyết khối tĩnh mạch nông cũng có thể làm phức tạp tình trạng suy giãn tĩnh mạch. Theo tài liệu đã được công bố, tỷ lệ mắc biến chứng này nằm trong khoảng 5,6 đến 44%. (Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Hirsch M. Liposomal heparin-spraygel in comparison with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with superficial venous thrombosis. A randomized, controlled, open multicentre study, J Kardiol 2003; 10(9): 375–378)

Heparin được sử dụng trong việc điều trị bệnh SVT dạng khu trú cũng như toàn thân. Nó thuộc về một nhóm các hợp chất ức chế hiện tượng đông tụ máu và/hoặc các hợp chất ức chế hiện tượng kết tập tiểu cầu. Việc sử dụng khu trú các hợp chất này là sự lựa chọn thuận tiện hơn nhiều so với việc phân phối toàn thân. Ngoài tác dụng tránh các biến chứng khác do việc phân phối toàn thân, các chất chống đông tụ/ các chất chống tạo huyết khối có tác dụng khu trú mang lại nhiều hiệu quả tích cực về việc làm giảm kích cỡ của huyết khối (cục nghẽn) và chứng đau/viêm. Các chế phẩm dùng khu

trú chứa heparin cũng được sử dụng để điều trị các vết bầm do tình trạng suy giãn tĩnh mạch bởi nhiều loại tổn thương bên ngoài, các vùng thâm nhiễm viêm và viêm loét tĩnh mạch. (Belcaro G, Cesarone M, Dugall M, Feragalli B, Ippolito E, Corsi M et al. Topical formulation of heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study. *Panminerva Med* 2011; 53 (Suppl. 1 to No. 3): 3-11)

Các chế phẩm dùng khu trú chứa heparin hoặc các muối được dùng của nó được sử dụng để điều trị bệnh viêm tĩnh mạch huyết khối. Những chế phẩm này thì sẵn có ở dạng gel nhót, gel phun sương xúc biến, thuốc mỡ, kem hoặc ở dạng chế phẩm liposom, trong đó thuốc này được chứa trong màng hai lớp phospholipit. Các chế phẩm dùng khu trú chứa heparin có liều dùng cao hơn mang lại nhiều hiệu quả điều trị có lợi hơn so với các chế phẩm có liều dùng thấp hơn. Mặc dù sử dụng muối của heparin với nồng độ cao trong chế phẩm, nhưng khả năng thẩm thấu thuốc qua da không tương xứng so với các chế phẩm dùng khu trú đã biết dẫn đến hiệu quả điều trị ở mức dưới trung bình. Điều này là hiển nhiên do cần phải có thời gian điều trị dài hơn để làm giảm các triệu chứng như đau và viêm liên quan đến bệnh viêm tĩnh mạch huyết khối.

Liều dùng của heparin hoặc các dạng biến thể của nó với các khối lượng phân tử khác nhau như enoxaparin hoặc các muối của heparin như heparin natri, heparin canxi hoặc các hợp chất heparinoit được đề cập theo các Đơn vị Quốc tế (International Units - IU). Các chế phẩm dùng khu trú chứa heparin có nồng độ nằm trong khoảng từ 50 đến 2500 IU/gm được khuyến nghị.

Heparin hoặc các muối của nó khi được sử dụng theo đường dùng khu trú được dự liệu là mang lại tác dụng dưới lớp da bề mặt. Để mang lại những lợi ích điều trị đầy đủ, điều cần thiết là những chế phẩm này phải được hấp thụ tốt qua da. Hầu hết các chế phẩm dùng khu trú được bôi trên da ở dạng kem/thuốc mỡ/gel/các hạt liposom không mang lại khả năng thẩm thấu thuốc cần thiết từ màng ngăn lớp sừng của da với nồng độ cần thiết và do đó, thay vì mang lại lợi ích điều trị mong muốn, chúng chỉ có tác dụng hiệu quả như một giả dược. Các chế phẩm này chứa nhiều thành phần khác nhau như chất xúc biến trong đó có các chất mặc dù yêu cầu là mang lại các chế phẩm phun sương, nhưng chúng tạo thành lớp màng dạng vảy trên bề mặt của vùng chịu ảnh

hưởng khiến các chế phẩm này gây ra cảm giác khó chịu và bất tiện về mặt thẩm mỹ cho bệnh nhân.

Các phương pháp thông thường để mang lại các chế phẩm dùng khu trú chứa heparin hoặc muối của nó kết hợp việc sử dụng các thành phần béo giống như lipit hoặc các polyme hoặc các thành phần khác mà làm chúng trở nên dính và/hoặc giống như gel (rất nhớt) về tính chất và do đó, cần phải có áp lực đủ để đẩy các chất này vào vùng chịu ảnh hưởng và/hoặc dẫn đến tạo thành lớp màng dạng vảy hoặc màng giống gel trên bề mặt da. Một số chế phẩm cũng yêu cầu các thành phần hiệu nghiệm/gây độc tế bào như DMSO mà có thể còn gây kích ứng da tại vùng đích dẫn đến cảm giác khó chịu cho bệnh nhân.

Tất cả các chế phẩm dùng khu trú chứa heparin này hoặc muối của nó sử dụng tỷ lệ nước cao làm chất mang chính mà không xem xét đến ảnh hưởng của các chế phẩm chứa phần lớn là nước đến khả năng thẩm thấu qua da của heparin.

Nhiều phương pháp khác nhau đã được thực hiện để mang lại hiệu quả tăng cường về khả năng thẩm thấu các chất có hoạt tính dược lý, đặc biệt là các chất hoạt tính có cực như các muối của chất có hoạt tính dược lý. Một trong số chúng là dạng kết hợp của các chất tăng cường thẩm thấu ưa mỡ ở pha chứa dầu và thuốc ở pha chứa nước bằng cách bào chế các chế phẩm dạng nhũ dịch/vi nhũ dịch.

Ngoài ra, nhiều loại chất tạo nhũ/chất hoạt tính bề mặt khác nhau được sử dụng để hòa tan thành phần rất ưa mỡ bằng cách tạo ra các hạt mixen trong một hệ chứa nước hoặc bằng cách bào chế các chế phẩm dạng nhũ dịch dầu trong nước (dầu/nước). Tuy nhiên, các chế phẩm dạng nhũ dịch này, trừ khi được bào chế hiệu quả, thì có độ ổn định cao về tính chất và có xu hướng nổi váng do sự liên kết của các giọt lipit trong khi lưu trữ dẫn đến tình trạng phân bố liều lượng không đồng nhất trong chế phẩm. Một điều cũng quan trọng khi kiểm soát kích cỡ giọt của pha phân tán trong một chế phẩm như vậy là nhằm đảm bảo tính đồng nhất và tính ổn định. Các chế phẩm dạng nhũ dịch này thì sẵn có ở dạng kem đục mờ, nước thơm hoặc các chế phẩm trong mờ.

Một phương pháp khác là dạng kết hợp của thành phần phospholipit trong chế phẩm là một thành phần thiết yếu mà ngâm thuốc ở trạng thái được hòa tan để tạo thành các túi chứa đầy dung dịch thuốc có nước, được gọi là các hạt liposom. Tuy

nhiên, ngoài các vấn đề về tính ổn định vốn có, chế phẩm chứa hệ này có tính phức tạp, rất tốn thời gian và không thể sử dụng lại được.

Ngoài ra, khá nhiều phương án về các chế phẩm cũng đề xuất việc sử dụng các hệ chứa phần lớn là nước mà yêu cầu việc sử dụng các tá dược đặc hiệu ở dạng polyme hoặc chất hoạt tính bề mặt hoặc một hoặc nhiều chất tăng cường thẩm thấu. Không phương án nào trong số các phương án về các chế phẩm này tập trung vào việc đạt được hệ chất mang cải thiện trong đó chỉ một mình hệ chất mang đó có khả năng mang lại hiệu quả thẩm thấu qua da tối ưu ngay cả trong trường hợp không có các thành phần như chất hoạt tính bề mặt hoặc sử dụng tỷ lệ cao các chất tăng cường thẩm thấu.

Do đó, có một nhu cầu chưa được đáp ứng về các chế phẩm dùng khu trú ổn định có khả năng mang lại các muối dược dụng của heparin với lượng điều trị hiệu quả mà mang lại khả năng thẩm thấu thuốc tăng cường và đồng thời mang lại sự hài lòng vượt trội của bệnh nhân kèm theo cảm giác dễ chịu trên bề mặt da cũng như làm giảm những tác dụng khó chịu.

Công bố đơn quốc tế số WO02083086A1 bộc lộ các dạng dược phẩm dùng khu trú được sử dụng trong việc điều trị các tổn thương trên da và/hoặc các tổn thương màng nhầy, cụ thể hơn là các tổn thương liên quan đến các vết bỏng. Những chế phẩm này chứa ít nhất một chất điều chỉnh tính thẩm thấu.

Công bố đơn quốc tế số WO2011138262 bộc lộ các dung dịch dùng khu trú chứa heparin và ít nhất một polyoxyalkylen este của axit béo hydroxy trong nước và ít nhất một rượu hoặc hỗn hợp các chất này.

Sáng chế Châu Âu số EP0733357B1 bộc lộ chế phẩm dùng khu trú xúc biến có tính nhớt giống như gel chứa các hợp chất silicat dạng keo dưới dạng các chất tạo gel mà có thể phun khí dung được nhờ một máy bơm cơ học.

Sáng chế Mỹ số US5958379 bộc lộ dược phẩm chứa chất có thể dùng khu trú mà khi phun sương lên vùng chịu ảnh hưởng thì tạo thành chế phẩm giống gel cô đặc trên bề mặt da/màng nhầy trong đó chế phẩm này chứa (các) rượu dễ bay hơi có khối lượng nằm trong khoảng 5 đến 40 % và nước có khối lượng nằm trong khoảng 50 đến 90%.

Sáng chế Mỹ số US2002032171 bộc lộ được phẩm chứa các chất điều trị trong chất mang, trong đó chất mang này được tạo thành từ dạng kết hợp của triglyxerit và ít nhất hai chất hoạt tính bề mặt, ít nhất một trong số đó là có thể hút nước. Sau khi pha loãng với môi trường nước, những chế phẩm này tạo thành hệ phân tán chứa nước trong suốt gồm triglyxerit và chất hoạt tính bề mặt.

Có một nhu cầu về các chế phẩm dùng khu trú chứa các muối dược dụng của heparin có khả năng mang lại các dạng bào chế an toàn, ổn định, có thể sử dụng lại được để được một lượng thuốc cần thiết sử dụng lượng nước tối ưu mà đồng thời mang lại khả năng thẩm thấu thuốc qua da được tăng cường và được sử dụng dễ dàng đem lại sự hài lòng tốt hơn cho bệnh nhân.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích chính của sáng chế là đề xuất các chế phẩm chứa các muối dược dụng của heparin với khả năng thẩm thấu qua da vượt trội và hiệu quả điều trị tăng cường khi được dùng khu trú cho các tình trạng như bệnh huyết khối tĩnh mạch nông (SVT).

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các chế phẩm dùng khu trú ổn định chứa các muối dược dụng của heparin ở dạng chế phẩm lỏng dễ rửa bằng nước, không dính, trong suốt mà phù hợp cho việc sử dụng tốt hơn là ở dạng dung dịch hoặc dạng phun sương và không làm tạo thành lớp màng dạng vảy/màng giống gel sau khi bôi vào bề mặt da.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các chế phẩm dùng khu trú chứa các muối dược dụng của heparin mà mang lại sự hài lòng vượt trội cho bệnh nhân và làm giảm các tác dụng phụ có hại.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng khu trú trong suốt, sử dụng lại được chứa các muối dược dụng của heparin có liều lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 2500 IU/ml bằng cách sử dụng lượng nước tối ưu.

Các chế phẩm dùng khu trú đồng nhất theo sáng chế mang lại các muối dược dụng của heparin trong chế phẩm “dễ hấp thụ” đồng nhất mà không cần chia tách thuốc từ pha này sang pha khác khỏi chế phẩm và mang lại khả năng thẩm thấu thuốc qua da nhanh chóng.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dụng của heparin ở dạng dung dịch trong suốt mà không chỉ dễ dàng sử dụng trên vùng chịu ảnh hưởng mà còn mang lại khả năng thẩm thấu thuốc qua da tăng cường mà không để lại bất kỳ một vết dư thừa dạng vảy hoặc vết dư thừa dính/giống như gel nào trên da.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dụng của heparin bao gồm:

các muối được dụng của heparin có nồng độ từ 50 đến 2500 IU/ml;

nước có nồng độ nhỏ hơn hoặc bằng 30% thể tích/thể tích;

rượu mạch ngắn có nồng độ 10 đến 30 % thể tích/thể tích; và

chất dẫn trộn lẫn với nước được chọn từ nhóm bao gồm propylen glycol, glyxerol, glycofurol, các polyetylen glycol hoặc các hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: So sánh chiều dài tổn thương tĩnh mạch vào ngày 3

Fig.2: Sự thay đổi về mức độ tổn thương tĩnh mạch ở đường cơ sở (a) và vào ngày 3 (b)

Fig.3: Tỷ lệ bệnh nhân lành bệnh hoàn toàn vào ngày 7

Fig.4: Đánh giá tổng thể của bệnh nhân (a) và bác sĩ (b) về chế phẩm heparin theo sáng chế (Ví dụ 13) và Gel chứa heparin có bán trên thị trường

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đáp ứng các nhu cầu nêu trên và các nhu cầu khác bằng cách đề xuất các chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dụng của heparin ở dạng chế phẩm lỏng đồng nhất có hệ chất mang tiên tiến.

Các tác giả của sáng chế ngạc nhiên phát hiện rằng có thể bào chế chế phẩm trong suốt chứa các muối được dụng của heparin với lượng nằm trong khoảng từ 50IU/ml đến 2500IU/ml trong hệ chất mang tiên tiến trong đó, thuốc này được đưa vào trong chế phẩm bao gồm lượng nước tối ưu ở dạng kết hợp với lượng vừa đủ của hệ chất mang trộn lẫn với nước/không chứa nước và còn mang lại khả năng thẩm thấu thuốc qua da được tăng cường.

Các chế phẩm đồng nhất theo sáng chế là ở dạng các dung dịch trong suốt, các dung dịch này ổn định hơn trong khi lưu trữ so với các chế phẩm chứa pha phân tán như các túi, các hạt mixen hoặc các gel xúc biến mà có xu hướng làm lắng cặn hoặc vỡ nứt. Đồng thời, chế phẩm theo sáng chế có khả năng mang lại khả năng thẩm thấu vượt trội từ liều dùng cần thiết của thuốc được chứa trong các chế phẩm.

Các chế phẩm theo sáng chế không chỉ mang lại các chế phẩm ổn định chứa các muối heparin mà đáng ngạc nhiên là còn mang lại khả năng thẩm thấu qua da được tăng cường và theo đó mang lại tác dụng cải thiện mạnh mẽ về hiệu quả điều trị từ loại thuốc này. Các chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế là ở dạng dung dịch trong suốt mà có thể được sử dụng ở dạng phun sương.

Trong các chế phẩm theo sáng chế, thuốc này có thể dung được ở trạng thái được hòa tan đồng nhất trong chế phẩm đồng nhất và sự hấp thụ thuốc từ chế phẩm là tức thời và có thể lặp lại. Thật thuận tiện là các chế phẩm này ở dạng dung dịch trong suốt mà có thể được sử dụng dễ dàng cho vùng chịu ảnh hưởng mà không tạo ra áp lực hoặc để lại cặn dính/giống như gel hoặc cặn dạng vảy trên bề mặt da và đồng thời mang lại sự hài lòng được cải thiện cho bệnh nhân so với các chế phẩm tương đối nhót như các dạng gel nhót, kem, thuốc mỡ, v.v.

Độ nhót mong muốn của chế phẩm theo sáng chế là không lớn hơn 50 mPa·s (khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhót Ostwald.). Tốt hơn là độ nhót của các chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 10 đến 50 mPa·s. Tốt hơn nữa là độ nhót theo sáng chế nằm trong khoảng từ 25 đến 40 mPa·s.

Thật ngạc nhiên là các chế phẩm theo sáng chế mang lại các lợi ích nêu trên và các lợi ích khác bằng cách sử dụng hệ chất mang tiên tiến chứa lượng nước tối ưu và bằng cách sử dụng bước chọn lọc các thành phần này theo tỷ lệ là an toàn khi dùng khu trú và do đó giảm thiểu các phản ứng phụ và tiếp đó đóng góp tích cực cho sức khỏe bệnh nhân.

Các chế phẩm theo sáng chế mang lại liều lượng muối heparin với lượng điều trị hiệu quả, lượng này có thể mang lại khả năng thẩm thấu qua da mong muốn và đồng thời là an toàn khi dùng khu trú. Tốt hơn nữa, lượng các muối được dung chứa heparin nằm trong khoảng từ 50 đến 2500 IU/ml.

Đáng ngạc nhiên nhất là, chế phẩm theo sáng chế có khả năng mang lại muối heparin với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 2500 IU/ml bằng cách sử dụng lượng nước tối ưu kết hợp với (các) chất mang trộn lẫn với nước là chất dẫn chính và còn mang lại khả năng thẩm thấu qua da được tăng cường.

Chế phẩm theo sáng chế chứa nước với lượng tối ưu kết hợp với hệ chất mang hoặc “nền” của chế phẩm làm tăng khả năng thẩm thấu thuốc qua da. Tốt hơn nữa, lượng nước được chứa trong chế phẩm theo sáng chế là nhỏ hơn hoặc bằng 30% thể tích/thể tích và tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 25% thể tích/thể tích. Lượng nước được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 2% đến 30% thể tích/thể tích chế phẩm. Tốt hơn nữa nếu, lượng nước trong chế phẩm theo sáng chế nằm trong các khoảng từ 2 đến 25% thể tích/thể tích chế phẩm. Theo phương án ưu tiên, lượng nước được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế là nhỏ hơn hoặc bằng 10 % thể tích/thể tích chế phẩm.

(Các) chất tăng cường thẩm thấu được sử dụng theo sáng chế là (các) rượu mạch ngắn có chiều dài mạch cacbon nằm trong khoảng từ C1 đến C5 hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nữa, các chất tăng cường thẩm thấu theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol và các chất tương tự chúng, hoặc hỗn hợp của các chất này. Các chế phẩm theo sáng chế tránh sử dụng các chất tăng cường thẩm thấu như vậy với tỷ lệ cao và do đó tránh các tác dụng phụ bất lợi cho da như sự khử nước hoặc gây kích ứng da trong trường hợp sử dụng các rượu. (Các) chất tăng cường thẩm thấu theo sáng chế được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% thể tích/thể tích chế phẩm. Theo các phương án ưu tiên, chất tăng cường thẩm thấu theo sáng chế được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% thể tích/thể tích. Tốt nhất nếu các chất tăng cường thẩm thấu được sử dụng với lượng 10% thể tích/thể tích chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế sử dụng một hoặc nhiều (các) chất dẫn trộn lẫn với nước là chất dẫn chính của các chế phẩm dùng khu trú. Chất dẫn trộn lẫn với nước này được sử dụng cho chế phẩm theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm propylen glycol, glyxerol, glycofurol, các poly etylen glycol (ví dụ PEG400, PEG600 và các chất tương tự) hoặc hỗn hợp của các chất này. Chất dẫn nêu trên dùng cho các

chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế được kết hợp với một lượng không nhỏ hơn 45% thể tích/thể tích, tốt hơn là không nhỏ hơn 50% thể tích/thể tích chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế sử dụng hệ chất mang trong đó lượng chất dẫn trộn lẫn với nước này (hoặc là một thành phần duy nhất hoặc là dạng kết hợp nhiều thành phần) được kết hợp theo tỷ lệ luôn luôn cao hơn so với tỷ lệ nước được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế.

Theo một trong số các phương án của sáng chế, chất dẫn trộn lẫn với nước được sử dụng cho chế phẩm theo sáng chế là propylen glycol hoặc dùng riêng một mình hoặc ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều glyxerol, glycofurol, poly etylen glycol (ví dụ PEG400, PEG600 và các chất tương tự). Tốt hơn nếu, chất dẫn trộn lẫn với nước được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm hỗn hợp của propylen glycol và glyxerol. Tốt nhất nếu, chất dẫn trộn lẫn với nước của chế phẩm theo sáng chế bao gồm hỗn hợp của propylen glycol và glyxerol trong đó glyxerol này được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% thể tích/thể tích chế phẩm.

Một điều thật ngạc nhiên phải lưu ý rằng không giống các chế phẩm đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bằng cách sử dụng hệ chất mang như vậy kết hợp với chất tăng cường thẩm thấu, chế phẩm theo sáng chế là rất ổn định và thật ngạc nhiên là mang lại khả năng thẩm thấu qua da được tăng cường của muối heparin.

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm (các) chất tăng cường thẩm thấu khác. (Các) chất tăng cường thẩm thấu bổ sung của chế phẩm theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm không giới hạn gồm các chất tăng cường thẩm thấu đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như các axit béo hoặc các dẫn xuất của axit béo, các chất hoạt tính bề mặt (các chất hoạt tính bề mặt anion, cation hoặc không phải ion), các azon (như Lauracapram), các amit (như Urê và các dẫn xuất của nó), các este (như etyl axetat, octyl salixylat), các ete (như dimetyl-isosorbit), các muối mật (như natri deoxycholat, natri taurocholat hoặc natri glycocholat), các dẫn xuất polyol hoặc glycol (như dipropylen glycol, monoetyl ete của dietylen glycol) hoặc các chất tạo phức nhu (cyclodextrin hoặc các dẫn xuất của chúng) v.v.. (Các) chất tăng cường thẩm thấu bổ sung nêu trên có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 30% thể tích/thể tích chế phẩm.

Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm các thành phần đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để cải thiện thêm hoặc tác động hơn nữa đến khả năng chấp nhận/độ ổn định của chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế. Các thành phần đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được chọn từ, nhưng không giới hạn ở, nhóm bao gồm, các chất bảo quản, các chất ổn định, các chất chống oxy hóa, các chất làm ẩm, các chất tạo màu, các chất điều chỉnh độ pH, các dung dịch đệm hoặc các dầu thơm hoặc hỗn hợp của các chất này.

Nhận thấy rằng chế phẩm theo sáng chế mang lại khả năng thẩm thấu muối heparin tốt hơn so với các chế phẩm so sánh bao gồm nước là chất dẫn chính và các dung môi không phân cực như Propylen Glycol với lượng tương đối thấp. Ngoài ra, các chế phẩm theo sáng chế còn mang lại khả năng thẩm thấu muối heparin được tăng cường so với các chế phẩm bán trên thị trường (Thrombophob[®] Gel 200 IU).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ không giới hạn về chế phẩm theo sáng chế ở dạng dung dịch trong suốt là như được đề xuất dưới đây.

VÍ DỤ 1

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG
Heparin natri	1000 IU/ml
Rượu etylic	10 % thể tích/thể tích
Nước	3,5 % thể tích/thể tích
Propylen glycol	Từ lượng vừa đủ đến 100 %

Độ nhớt của chế phẩm này là 23 mPa.s khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

VÍ DỤ 2

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG
Heparin natri	1000 IU/ml
Rượu etylic	10 % thể tích/thể tích
Nước	3,5 % thể tích/thể tích
PEG 400	30% thể tích/thể tích
Propylen glycol	Từ lượng vừa đủ đến 100 %

Độ nhớt của chế phẩm này là 35 mPa.s khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

VÍ DỤ 3

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG
Heparin natri	1000 IU/ml
Rượu etylic	10 % thể tích/thể tích
Nước	3,5 % thể tích/thể tích
Glycofurol	35% thể tích/thể tích
Propylen glycol	Từ lượng vừa đủ đến 100 %

Độ nhớt của chế phẩm này là 30 mPa.s khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

VÍ DỤ 4

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG
Heparin natri	1000 IU/ml
Rượu etylic	10,0 % thể tích/thể tích
Nước	3,5 % thể tích/thể tích
Glycerol	10 % khối lượng/thể tích
Propylen glycol	Từ lượng vừa đủ đến 100 %

Độ nhớt của chế phẩm này là 32 mPa.s khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

VÍ DỤ 5

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG
Heparin natri	1000 IU/ml
Rượu etylic	10,0 % thể tích/thể tích
Nước	12,5 % thể tích/thể tích
Glyxerol	10 % khối lượng/thể tích
PEG 400	Từ lượng vừa đủ đến 100 %

Độ nhớt của chế phẩm này là 47,76 mPa.s khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

VÍ DỤ 6

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG
Heparin natri	1000 IU/ml
Rượu etylic	10,0 % thể tích/thể tích
Nước	20 % thể tích/thể tích
Glyxerol	10 % khối lượng/thể tích
PEG 400	Từ lượng vừa đủ đến 100 %

Độ nhớt của chế phẩm này là 37,45 mPa.s khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

VÍ DỤ 7

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG
Heparin natri	1000 IU/ml
Rượu etylic	10,0 % thể tích/thể tích
Nước	3,5 % thể tích/thể tích
Glyxerol	15 % khối lượng/thể tích
Propylen glycol	Từ lượng vừa đủ đến 100 %

Độ nhớt của chế phẩm này là 35 mPa.s khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

VÍ DỤ 8

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG
Heparin natri	1000 IU/ml
Rượu etylic	12,5 % thể tích/thể tích
Nước	16 % thể tích/thể tích
Transcutol	3 %
Glyxerol	20 % khối lượng/thể tích
Propylen glycol	Từ lượng vừa đủ đến 100 %

Độ nhớt của chế phẩm này là 20 mPa·s khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

VÍ DỤ 9

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG
Heparin natri	1000 IU/ml
Rượu etylic	10,0 % thể tích/thể tích
Nước	25 % thể tích/thể tích
Glyxerol	10 % khối lượng/thể tích
PEG 400	Từ lượng vừa đủ đến 100 %

Độ nhớt của chế phẩm này là 34,3 mPa·s khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

VÍ DỤ 10

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG
Heparin natri	2500 IU/ml
Etanol	10% thể tích/thể tích
Nước	6,5 % thể tích/thể tích
Glyxerol	10 % khối lượng/thể tích
Propylen glycol	Từ lượng vừa đủ đến 100 %

Độ nhớt của chế phẩm này là 27 mPa·s khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

VÍ DỤ 11

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG
Heparin Natri	2500 IU/ml
Etanol	10 % thể tích/thể tích
Nước	20,0 % thể tích/thể tích
Tween 80	0,5 % khối lượng/thể tích
Glyxerol	20 % khối lượng/thể tích
Propylen glycol	Từ lượng vừa đủ đến 100 %

Độ nhớt của chế phẩm này là 21 mPa·s khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

VÍ DỤ 12

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG
Heparin natri	2500 IU/ml
Etanol	15 % thể tích/thể tích
Nước	25,0 % thể tích/thể tích
Glyxerol	15 % khối lượng/thể tích
PEG 400	20 % thể tích/thể tích
Glycofurol	Từ lượng vừa đủ đến 100 %

Độ nhớt của chế phẩm này là 30 mPa·s khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

Độ nhớt của các chế phẩm theo sáng chế là nằm trong khoảng mong muốn từ 10 đến 50 mPa·s và độ pH của các chế phẩm này được duy trì ở giá trị gần như trung tính tương tự độ pH sinh lý của bề mặt da (từ độ pH 6 đến 7) để tránh gây kích ứng da. Nếu cần thiết, để duy trì độ pH của các chế phẩm này nằm trong khoảng mong muốn, các chất điều chỉnh độ pH hoặc các dung dịch đệm đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể còn được bao gồm trong chế phẩm này. Các chế phẩm theo sáng chế được thấy là ổn định khi lưu trữ trong suốt thời hạn sử dụng hoàn toàn của các chế phẩm.

Các ví dụ không giới hạn theo sáng chế được mô tả chi tiết như trên có thể được bào chế theo các quá trình bào chế đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Mô tả vắn tắt các bước trong quá trình này được sử dụng để bào chế các chế phẩm theo sáng chế bao gồm:

1. Hòa tan lượng mong muốn của muối heparin và các tá dược ưa nước khác (nếu được sử dụng) trong nước.
2. Trộn dung dịch thu được từ bước 1 với một phần của hệ chất mang trộn lẫn với nước.
3. Hòa tan các thành phần kỵ nước như các chất bảo quản v.v. (nếu được sử dụng) trong chất tăng cường thẩm thấu theo sáng chế.

4. Trộn dung dịch thu được từ bước 2 nêu trên với dung dịch thu được từ bước 3 nêu trên.
5. Bổ sung các thành phần bổ trợ như các chất điều chỉnh độ pH (nếu có) vào hỗn hợp thu được ở bước 4 nêu trên.
6. Bổ sung bằng cách sử dụng lượng vừa đủ hệ chất mang trộn lẫn với nước cho đến khi đạt tới thể tích cuối cùng của chế phẩm này.

Ngoài ra, để nghiên cứu tác dụng của việc thay đổi tỷ lệ nước được sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế và so sánh tác dụng này với các chế phẩm chứa nước ở tỷ lệ cao hơn chất dẫn trộn lẫn với nước, các chế phẩm có công thức sau đây được bào chế và thử nghiệm về khả năng thẩm thấu muối heparin qua da in vitro.

Bảng 1: Các chế phẩm cho các thử nghiệm khả năng thẩm thấu qua da in vitro:

THÀNH PHẦN	ĐỊNH LƯỢNG					
	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ 15	Ví dụ 16 (Ví dụ so sánh)	Ví dụ 17 (Ví dụ so sánh)	Ví dụ 18 (Ví dụ so sánh)
Heparin natri	1000 IU/ml	1000 IU/ml	1000 IU/ml	1000 IU/ml	1000 IU/ml	1000 IU/ml
Rượu etylic	10 % thể tích/thể tích	10 % thể tích/thể tích	10 % thể tích/thể tích	10 % thể tích/thể tích	10 % thể tích/thể tích	10 % thể tích/thể tích
Glyxerol	15 % khối lượng/thể tích	15 % khối lượng/thể tích	15 % khối lượng/thể tích	15 % khối lượng/thể tích	15 % khối lượng/thể tích	15 % khối lượng/thể tích
Metyl paraben	0,15 % khối lượng/thể tích	0,15 % khối lượng/thể tích	0,15 % khối lượng/thể tích	0,15 % khối lượng/thể tích	0,15 % khối lượng/thể tích	0,15 % khối lượng/thể tích
Propyl paraben	0,05 % khối	0,05 % khối	0,05 % khối	0,05 % khối lượng/thể	0,05 % khối lượng/thể	0,05 % khối lượng/thể

	lượng/thể tích	lượng/thể tích	lượng/thể tích	tích	tích	tích
Nước	3,5 % thể tích/thể tích	10 % thể tích/thể tích	25 % thể tích/thể tích	35% thể tích/thể tích	50% thể tích/thể tích	Từ lượng vừa đủ đến 100 %
Propylen glycol	Từ lượng vừa đủ đến 100 %	Từ lượng vừa đủ đến 100 %	Từ lượng vừa đủ đến 100 %	Từ lượng vừa đủ đến 100 %	Từ lượng vừa đủ đến 100 %	10% thể tích/thể tích

Khả năng thẩm thấu muối heparin qua da in vitro được so sánh trong các chế phẩm theo sáng chế (Ví dụ 13, 14, 15), với các chế phẩm so sánh (Ví dụ 16, 17, 18) và các chế phẩm bán trên thị trường (gel Thrombophob, từ hãng Zydus) qua các nghiên cứu khuếch tán Franz. –

THIẾT BỊ: Thiết bị khảo sát tính khuếch tán tế bào Franz (PermeGear, USA) gồm có bộ khuấy tế bào thẳng đứng 6 trạm và kẹp giữ tế bào bằng nhôm được anot hóa màu đen có đặc điểm kỹ thuật gồm đường kính bên trong của khoang nhận 9 mm, thể tích khoang nhận 5 ml và diện tích bề mặt màng 0,64 cm² được sử dụng cho nghiên cứu này.

NGHIÊN CỨU TÍNH THẨM THẤU: Nghiên cứu khả năng thẩm thấu được tiến hành với màng Nilông được đặt vào giữa khoang cho và khoang nhận của thiết bị khảo sát tính khuếch tán tế bào Franz. Nước thuộc loại dùng cho HPLC được đổ đầy vào khoang nhận và được khuấy liên tục với tốc độ 500 vòng trên phút trong suốt thí nghiệm bằng cách sử dụng bộ khuấy từ tích hợp. Nhiệt độ của nước thuộc loại dùng cho HPLC trong khoang nhận được duy trì ở 37°C bằng nước tuần hoàn trong lớp áo xung quanh khoang này. Lượng các chế phẩm chứa heparin đo được được đặt trong khoang cho là giống nhau, như được đưa ra trong bảng dưới đây, sau khi nhiệt độ của nước thuộc loại dùng cho HPLC trong khoang nhận đạt đến nhiệt độ cân bằng (37°C). Các mẫu này (các ước số 0,5mL) được lấy ra tại các khoảng thời gian xác định trước lên tới 6 giờ từ cửa lấy mẫu của khoang nhận. Thể tích cân bằng của nước thuộc loại

dùng cho HPLC, được duy trì ở 37°C được sử dụng để thay thế thể tích nước thất thoát ở khoang nhận ngay lập tức sau khi lấy mẫu. Các mẫu thu được được phân tích trong vòng 24 giờ bằng HPLC.

Các kết quả thu được: Các nồng độ của muối heparin trong khoang nhận được đo theo thời gian và các giá trị trung bình (n=2) được sử dụng để xác định tốc độ thẩm thấu, hệ số thẩm thấu và các thông số khác được chỉ ra trong bảng dưới đây (Bảng 2):

Bảng 2: Các kết quả về khả năng thẩm thấu in vitro

Chế phẩm	Các thông số về khả năng thẩm thấu		
	Tốc độ thẩm thấu ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{giờ}$)	Hệ số thẩm thấu (Kp)	% liều được thẩm thấu tại thời điểm 6 giờ
Ví dụ 13	127,3	0,1273	93,71
Ví dụ 14	135	0,135	92%
Ví dụ 15	141,3	0,1413	90,19
Ví dụ 16	102,4	0,1024	72,97
Ví dụ 17	97	0,097	66,08
Ví dụ 18	79,51	0,07951	58,84
Gel Thrombophob	0	-	-
	(Lượng heparin natri trong mẫu này là dưới mức giới hạn phát hiện)		

Rõ ràng là kết quả của các nguyên cứu tính khuếch tán tế bào Franz chỉ ra rằng khả năng thẩm thấu (tốc độ thẩm thấu) của heparin Natri là cao hơn đáng kể trong các chế phẩm theo sáng chế so với chế phẩm sử dụng lượng nước cao hơn tương ứng (Ví dụ 16, 17, 18). Thật ngạc nhiên là khi lượng nước được sử dụng trong chế phẩm dùng khu trú chứa heparin natri được tăng lên vượt quá một khoảng, thì khả năng thẩm thấu của heparin natri giảm mạnh. Điều này còn được đặt ra từ thực tế là khả năng thẩm thấu heparin Natri của các chế phẩm theo sáng chế (từ ví dụ 13 đến ví dụ 15) cao hơn nhiều so với chế phẩm chứa heparin Natri bán trên thị trường (Gel Thrombophob) mà sử dụng nước làm hệ chất mang chính.

Để xác nhận kết quả thu được của các nghiên cứu in vitro nêu trên, một nghiên cứu so sánh lâm sàng, mở nhãn, ngẫu nhiên đã được tiến hành để so sánh độ an toàn và

tính hiệu quả của các dung dịch dùng khu trú theo sáng chế (Ví dụ 13), với chế phẩm gel heparin bán trên thị trường (Gel Thrombophob) dùng để kiểm soát bệnh viêm tĩnh mạch huyết khối nông sau truyền dịch.

Nghiên cứu lâm sàng pha III có kiểm soát hoạt tính, mở nhãn, hai cánh, ngẫu nhiên, có triển vọng được tiến hành ở sáu bệnh viện khác nhau trên khắp Ấn Độ. Các bệnh nhân thuộc cả hai giới nằm trong độ tuổi từ 18-60 tuổi, mắc bệnh viêm tĩnh mạch giai đoạn đầu độ 2-4 (giai đoạn giữa hoặc cấp tiến của bệnh viêm tĩnh mạch huyết khối nông) trên cơ sở thang đo viêm tĩnh mạch theo tài liệu “Standards for Infusion Therapy” theo Royal College of Nursing IV Therapy Forum Tháng bảy 2003; cũng được bao gồm trong nghiên cứu này. Tổng số 202 bệnh nhân được ghi danh và chọn ngẫu nhiên để tiếp nhận hoặc chế phẩm heparin theo sáng chế (Ví dụ 13) (n=100) hoặc gel heparin (n=102). Các dược phẩm nghiên cứu được dùng với lượng vừa đủ để thoa hết vết tổn thương do viêm tĩnh mạch 3 lần mỗi ngày (buổi sáng, buổi trưa và buổi tối) đến khi chữa lành tổn thương hoặc trong thời gian tối đa 7 ngày liên tiếp.

Các kết quả cuối cùng về tính hiệu quả chính là, sự thay đổi chiều dài tổn thương tĩnh mạch vào ngày 3, sự thay đổi mức độ tổn thương vào ngày 3, tỷ lệ bệnh nhân lành bệnh hoàn toàn vào ngày 3 và ngày 7; trong khi các kết quả cuối cùng về tính hiệu quả thứ cấp bao gồm các triệu chứng khu trú vào ngày 3, và đánh giá chung của bệnh nhân và người nghiên cứu khi kết thúc nghiên cứu này. Các kết quả cuối cùng về tính an toàn bao gồm cả số lần xuất hiện các tác dụng phụ khu trú hoặc toàn thân với phương pháp điều trị theo nghiên cứu. Chiều dài tổn thương tĩnh mạch tính theo milimet được đo bằng cách sử dụng thước đo thép không gỉ được hiệu chỉnh trước và mức độ tổn thương được ghi nhận bằng cách sử dụng thang điểm viêm tĩnh mạch trước khi bắt đầu nghiên cứu (ở đường cơ sở) và vào ngày 3 sau khi bắt đầu điều trị. Thang điểm viêm tĩnh mạch được đánh giá trên thang điểm 5 như được mô tả chi tiết dưới đây: (Bảng 3)

Bảng 3: Thang điểm viêm tĩnh mạch theo tiêu chuẩn dùng cho điều trị tiêm truyền

Mức độ viêm tĩnh mạch	Các dấu hiệu
Độ 0	Không có dấu hiệu của viêm tĩnh mạch
Độ 1	Có thể có dấu hiệu đầu tiên của viêm tĩnh mạch

Độ 2	Dấu hiệu sớm của viêm tĩnh mạch
Độ 3	Viêm tĩnh mạch giai đoạn giữa
Độ 4	Viêm tĩnh mạch giai đoạn tiến triển hoặc giai đoạn viêm tĩnh mạch huyết khối
Độ 5	Giai đoạn viêm tĩnh mạch huyết khối tiến triển
Ghi chú: Các cấp độ được xác định theo thang điểm viêm tĩnh mạch theo tài liệu Standards for Infusion Therapy, của Royal College of Nursing IV Therapy Forum, Tháng bảy 2003	

Trên cơ sở thang điểm này, tỷ lệ bệnh nhân được chữa lành hoàn toàn (Độ 0 theo thang điểm viêm tĩnh mạch) được ghi nhận vào ngày 3 và ngày 7. Các triệu chứng khu trú như chứng đau, mức nhạy cảm, độ ửng đỏ, nhiệt độ khu trú tăng và hóa cứng tĩnh mạch được đánh giá mức độ nghiêm trọng trên thang điểm 4 (0- Không có, 1- Nhẹ, 2- Trung bình, 3- Nghiêm trọng) ở đường cơ sở và vào ngày 3.

Dữ liệu này thu được từ tổng số 202 bệnh nhân và được phân tích thống kê. Các đặc điểm nhân khẩu học (tuổi, giới tính, chiều cao và cân nặng) và đường cơ sở (chiều dài trung bình của tổn thương tĩnh mạch, các triệu chứng khu trú, và mức độ của bệnh viêm tĩnh mạch) là có thể so sánh giữa hai nhóm điều trị (Bảng 4). Tất cả các bệnh nhân tham gia đều mắc bệnh viêm tĩnh mạch huyết khối nông về một phía ở chi trên.

Bảng 4: Các đặc điểm nhân khẩu học và đường cơ sở

Các đặc điểm	Chế phẩm heparin theo sáng chế (Ví dụ 13) (N=100)	Gel heparin (N=102)	Giá trị p
Tuổi (năm) [trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn]	41,45 $\pm$ 12,29	38,22 $\pm$ 13,59	0,079
Cân nặng (kg) [trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn]	64,20 $\pm$ 12,41	63,24 $\pm$ 13,47	0,601
Chiều cao (cm) [trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn]	161,47 $\pm$ 07,39	160,33 $\pm$ 08,15	0,302
Giới tính			
Nam (n)	60	57	0,553
Nữ (n)	40	45	
Chiều dài tổn thương tĩnh mạch (mm) [trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn]	31,95 $\pm$ 14,98	32,67 $\pm$ 17,16	0,7509
Các triệu chứng khu trú [trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn]			
Chứng đau	01,88 $\pm$ 00,57	01,88 $\pm$ 00,69	1,000

Độ nhạy cảm	$01,90 \pm 00,59$	$01,87 \pm 00,71$	0,744
Mức ửng đỏ	$01,06 \pm 00,69$	$01,12 \pm 00,69$	0,537
Nhiệt độ khu trú	$00,91 \pm 00,67$	$00,80 \pm 00,70$	0,255
Hóa cứng tĩnh mạch	$00,71 \pm 00,81$	$00,75 \pm 00,74$	0,715
Mức độ của viêm tĩnh mạch (N)			
Giai đoạn sớm (Độ 2)	56	52	0,7634
Giai đoạn giữa (Độ 3)	35	39	
Giai đoạn tiến triển (Độ 4)	09	11	
Các giá trị được biểu diễn theo giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn dùng cho tuổi, cân nặng, chiều cao, chiều dài tổn thương tĩnh mạch và các triệu chứng khu trú; và giá trị tuyệt đối dùng cho giới tính và mức độ của viêm tĩnh mạch, N = số bệnh nhân.			

Các chỉ tiêu hiệu quả chính:

1. Các thay đổi về chiều dài tổn thương tĩnh mạch: Mức giảm cao hơn đáng kể về chiều dài tổn thương tĩnh mạch so với đường cơ sở được quan sát ở các bệnh nhân được điều trị bằng chế phẩm heparin theo sáng chế (Ví dụ 13) vào ngày 3, so với bệnh nhân được điều trị bằng gel heparin ($p = 0,0144$). (Xem Fig.1)
2. Các thay đổi về mức độ tổn thương tĩnh mạch: Mức độ tổn thương tĩnh mạch là có thể so sánh giữa các nhóm điều trị ở đường cơ sở ($p = 0,7634$), tuy nhiên mức giảm đáng kể theo phần trăm ở các bệnh nhân ở độ 2 & độ 3 được báo cáo ở các bệnh nhân được điều trị bằng chế phẩm heparin theo sáng chế (ví dụ 13) so với gel heparin ($p = 0,0133$) (Xem Fig.2 (a) & (b)).
3. Tỷ lệ bệnh nhân được chữa lành hoàn toàn: Ở nhóm điều trị bằng chế phẩm heparin theo sáng chế (ví dụ 13), 90% bệnh nhân đạt hiệu quả chữa lành tổn thương hoàn toàn vào ngày 7, tỷ lệ này cao hơn đáng kể so với tỷ lệ 65,7% bệnh nhân được điều trị bằng gel heparin. ($p < 0,00001$) (Fig.3)

Các kết quả cuối cùng về tính hiệu quả thứ cấp:

1. Các thay đổi về các triệu chứng khu trú từ đường cơ sở: Các triệu chứng khu trú là có thể so sánh ở đường cơ sở ở cả hai nhóm điều trị. Có sự giảm đáng kể về độ

nhảy cảm và nhiệt độ khu trú tăng so với đường cơ sở ở bệnh nhân được điều trị bằng Chế phẩm heparin theo sáng chế (Ví dụ 13) so với gel heparin (Bảng 5).

Bảng 5: Các thay đổi về điểm số các triệu chứng khu trú từ đường cơ sở vào ngày 3

Các triệu chứng	Chế phẩm heparin theo sáng chế (ví dụ 13) (N=100)			Gel heparin (N= 102)			Giá trị p
	Điểm số tại đường cơ sở	Điểm số ngày 3	Thay đổi điểm số	Điểm số tại đường cơ sở	Điểm số ngày 3	Thay đổi điểm số	
Chứng đau	1,88±0,57	1,11±0,67	0,77 ± 0,68	1,88±0,69	1,27±0,75	0,61 ± 0,62	0,082
Nhảy cảm	1,90±0,59	0,99±0,59	0,91 ± 0,65	1,87±0,71	1,18±0,79	0,69 ± 0,67	0,019 [#]
Màu đỏ	1,06±0,69	0,40±0,491	0,66 ± 0,71	1,12±0,69	0,52±0,56	0,60 ± 0,69	0,543
Nhiệt độ khu trú tăng	0,91±0,67	0,27±0,45	0,64 ± 0,66	0,80±0,70	0,38±0,55	0,42 ± 0,60	0,014 [#]
Hóa cứng tĩnh mạch	0,71±0,81	0,29±0,46	0,42 ± 0,65	0,75±0,74	0,35±0,54	0,40 ± 0,68	0,831
Các giá trị được biểu diễn theo giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn, N = số lượng bệnh nhân. [#] Ý nghĩa thống kê							

2. Đánh giá chung của bệnh nhân và bác sĩ

Các chế phẩm chứa heparin theo sáng chế (ví dụ 13) được đánh giá là Rất tốt – Tốt trong hầu hết các trường hợp bởi bệnh nhân ($p < 0,00001$) và bác sĩ ($p < 0,00001$) (Xem Fig.4 (a) và (b)).

Các kết quả cuối cùng về tính an toàn: Không có bất kỳ trường hợp nào về các tác dụng phụ khu trú cũng như toàn thân, mong muốn hoặc không mong muốn được báo cáo/quan sát trong quá trình nghiên cứu. Không có bất kỳ trường hợp nào về sự bất thường trong các dữ liệu quan trọng cũng như là trong quá trình kiểm tra sức khỏe được phát hiện trong quá trình nghiên cứu.

Thảo luận: Nghiên cứu này bộc lộ rằng chế phẩm theo sáng chế được thấy là có hiệu quả hơn so với gel heparin do các chế phẩm này làm giảm đáng kể chiều dài tổn thương tĩnh mạch. Chế phẩm theo sáng chế cũng được thấy là có đáp ứng lâm sàng

vượt trội xét theo tác dụng chữa lành tổn thương là 90% bệnh nhân trong thí nghiệm được chữa lành tổn thương hoàn toàn và các triệu chứng khu trú so với 65,7% bệnh nhân được điều trị bằng gel heparin. Những kết quả có lợi này có thể là do đạt được khả năng thẩm thấu heparin qua da cao hơn nhờ sử dụng chế phẩm theo sáng chế. Ngoài ra, số lượng bệnh nhân lớn hơn được điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế đã trải nghiệm tác dụng cải thiện tốt hơn đáng kể ở các mức độ tổn thương tĩnh mạch từ viêm tĩnh mạch ở đường cơ sở so với Gel heparin.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có trường hợp nào gây bất kỳ tác dụng phụ nào được ghi nhận, điều này cho thấy rằng trong khi cải thiện tính hiệu quả của heparin thông qua các dung dịch thẩm thấu nhanh theo sáng chế, thì tính an toàn của bệnh nhân không bị ảnh hưởng đến.

Dựa trên tính hiệu quả và an toàn chung của cả hai loại dược phẩm nghiên cứu, đánh giá chung của bệnh nhân và người nghiên cứu là có lợi hơn đối với chế phẩm heparin theo sáng chế (ví dụ 13) so với gel heparin. Ngoài ra, mức cải thiện tốt hơn tính hiệu quả của heparin cùng với hồ sơ tính an toàn tương tự có thể góp phần vào sự ưu tiên cao hơn của các chế phẩm chứa heparin theo sáng chế (ví dụ 13).

Kết luận: Chế phẩm chứa heparin theo sáng chế (Ví dụ 13) được thấy là có hiệu quả cao hơn trong việc điều trị bệnh viêm tĩnh mạch huyết khối nông sau tiêm với tính an toàn tương tự như gel heparin có bán trên thị trường. Việc sử dụng không cần dùng tay các chế phẩm chứa heparin theo sáng chế (ví dụ 13) tạo điều kiện dễ dàng sử dụng và cải thiện mức độ hài lòng của bệnh nhân cũng như nhân viên điều dưỡng. Do đó, các chế phẩm chứa heparin theo sáng chế (ví dụ 13) có thể là một lựa chọn thuận tiện và hiệu quả hơn trong việc kiểm soát bệnh viêm tĩnh mạch huyết khối nông sau truyền dịch.

Các kết quả của nghiên cứu lâm sàng này chỉ ra rằng các chế phẩm theo sáng chế mang lại khả năng thẩm thấu nhanh chóng và toàn diện qua lớp sừng để cung cấp lượng lớn hơn heparin natri đến các mô bên dưới. Các chế phẩm này đạt được khả năng thẩm thấu cao hơn với sự tiếp xúc toàn thân tối thiểu. Chế phẩm theo sáng chế có tính an toàn và hiệu quả với việc kiểm soát bệnh viêm tĩnh mạch huyết khối liên quan đến truyền dịch. Các chế phẩm theo sáng chế mang lại tác dụng cải thiện tốt hơn về chứng đau tại vị trí chịu ảnh hưởng và về mức giảm kích cỡ và mức độ tổn thương.

Ngoài ra, các chế phẩm này có thể được cung cấp trong lọ chứa phun sương có thang đo liều, lọ chứa này là thuận tiện khi sử dụng, do đó còn cải thiện thêm mức độ hài lòng cho bệnh nhân.

Trong bản mô tả nêu trên, cần phải hiểu rằng các thuật ngữ như là mạo từ “a”, “an”, “the”, và các thuật ngữ tương tự là các từ được sử dụng nhằm mục đích thuận tiện và không được hiểu là các thuật ngữ giới hạn phạm vi sáng chế. Mặc dù sáng chế đã được mô tả rất chi tiết có viện dẫn đến các phương án ưu tiên nhất định của nó, nhưng các dạng biến thể khác của sáng chế là có thể xảy ra. Ngoài ra, cần phải hiểu rằng các ví dụ minh họa là nhằm mục đích mô tả các phương án làm ví dụ của sáng chế và các ví dụ minh họa này không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dụng của heparin bao gồm:
các muối được dụng của heparin có nồng độ từ 50 đến 2500 IU/ml;
nước nhỏ hơn hoặc bằng 30% thể tích/thể tích;
rượu mạch ngắn từ 10 đến 30% thể tích/tích;
chất dẫn trộn lẫn với nước không thấp hơn 45% thể tích/thể tích
được chọn từ nhóm bao gồm propylen glycol, glyxerol, glycofurol, polyetylen glycol và các hỗn hợp của các chất này.
2. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dụng của heparin theo điểm 1, trong đó lượng nước là nhỏ hơn hoặc bằng 25 % thể tích/thể tích của chế phẩm.
3. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dụng của heparin theo điểm 1, trong đó lượng rượu mạch ngắn nằm trong khoảng từ 10 đến 20 % thể tích/thể tích của chế phẩm.
4. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dụng của heparin theo điểm 3, trong đó rượu mạch ngắn được chọn từ (các) rượu có chiều dài mạch cacbon nằm trong khoảng từ C1 đến C5 hoặc các hỗn hợp của chúng.
5. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dụng của heparin theo điểm 1, trong đó chất dẫn trộn lẫn với nước là propylen glycol.
6. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dụng của heparin theo điểm 1, trong đó chất dẫn trộn lẫn với nước là dạng hỗn hợp của propylen glycol và glyxerol.
7. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dụng của heparin theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến điểm 6, trong đó lượng nước nhỏ hơn lượng chất dẫn trộn lẫn với nước trong chế phẩm này.
8. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối được dụng của heparin theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến điểm 7, trong đó độ nhớt của các chế phẩm nằm trong khoảng từ 10 đến 50 mPa·s, khi được đo ở 25°C bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Ostwald.

9. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối dược dụng của heparin theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến điểm 8, còn bao gồm một hoặc nhiều chất tăng cường thẩm thấu bổ sung.
10. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối dược dụng của heparin theo điểm 9, trong đó một hoặc nhiều chất tăng cường thẩm thấu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các axit béo, các chất hoạt tính bề mặt, các azon, các amit, các este, các ete, các muối mật, các dẫn xuất polyol, hoặc các chất tạo phức và các hỗn hợp của các chất này.
11. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối dược dụng của heparin theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến điểm 10, còn bao gồm tá dược dược dụng được chọn từ nhóm bao gồm các chất bảo quản, chất ổn định, chất chống oxy hóa, chất làm ẩm, chất tạo màu hoặc dầu thơm và các hỗn hợp của các chất này.
12. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối dược dụng của heparin theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến điểm 11, trong đó chế phẩm này là ở dạng dung dịch.
13. Chế phẩm dùng khu trú chứa các muối dược dụng của heparin theo điểm 8, trong đó độ nhớt của các chế phẩm nằm trong khoảng từ 25 đến 40 mPa.s.

Fig.1

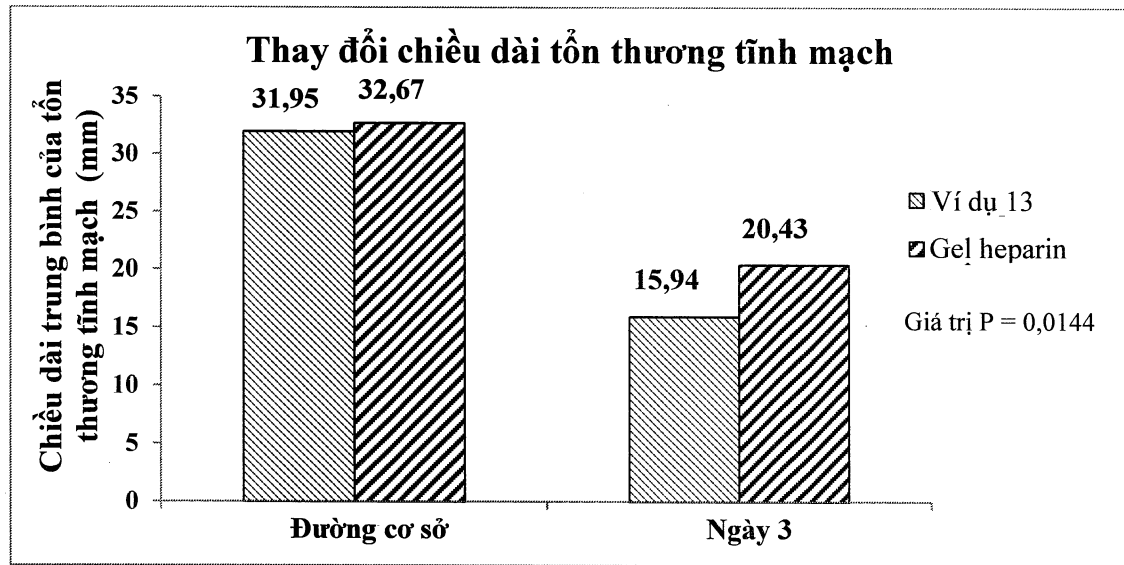


Fig.2(a)

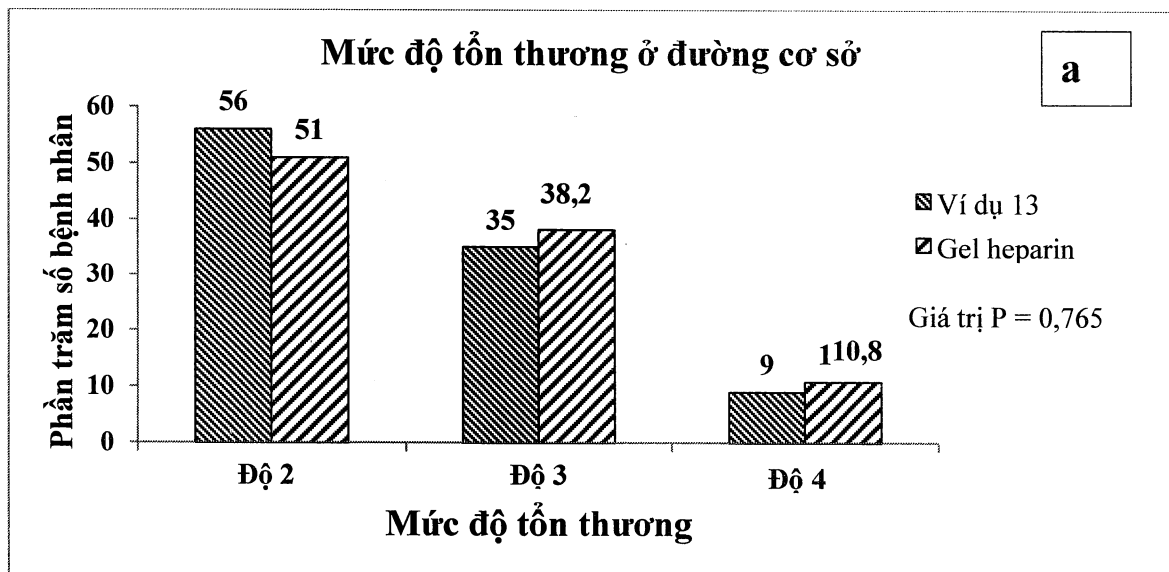


Fig.2(b)

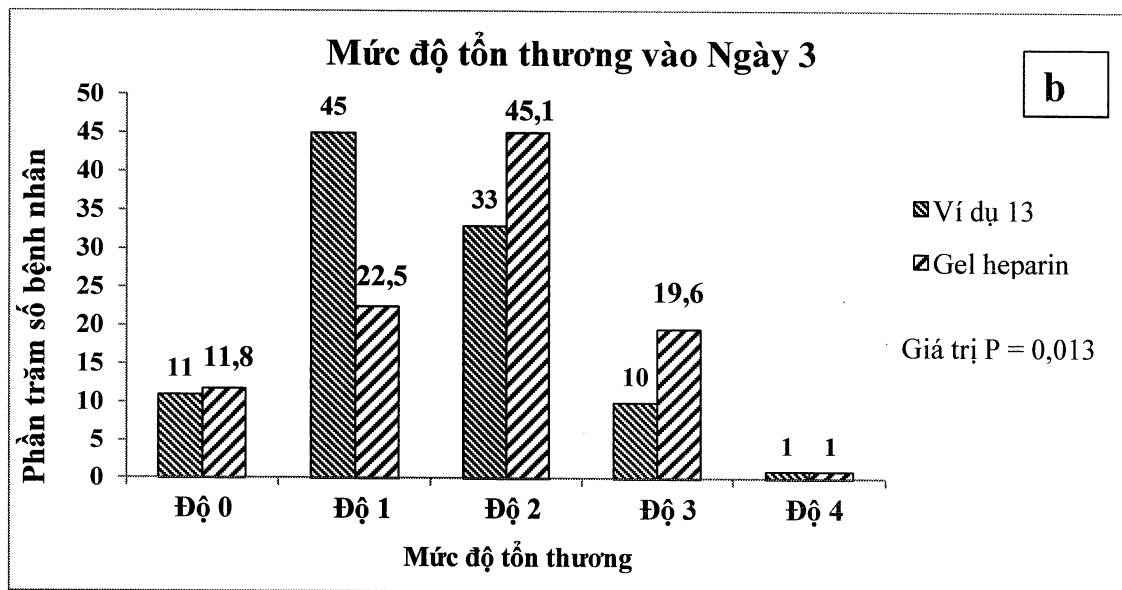


Fig.3

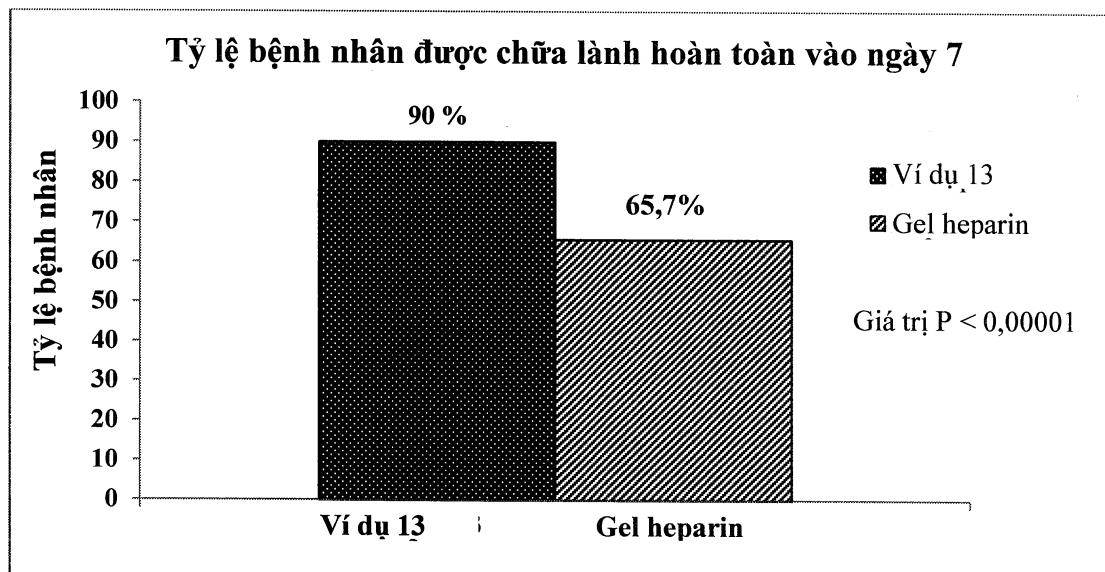


Fig.4(a)

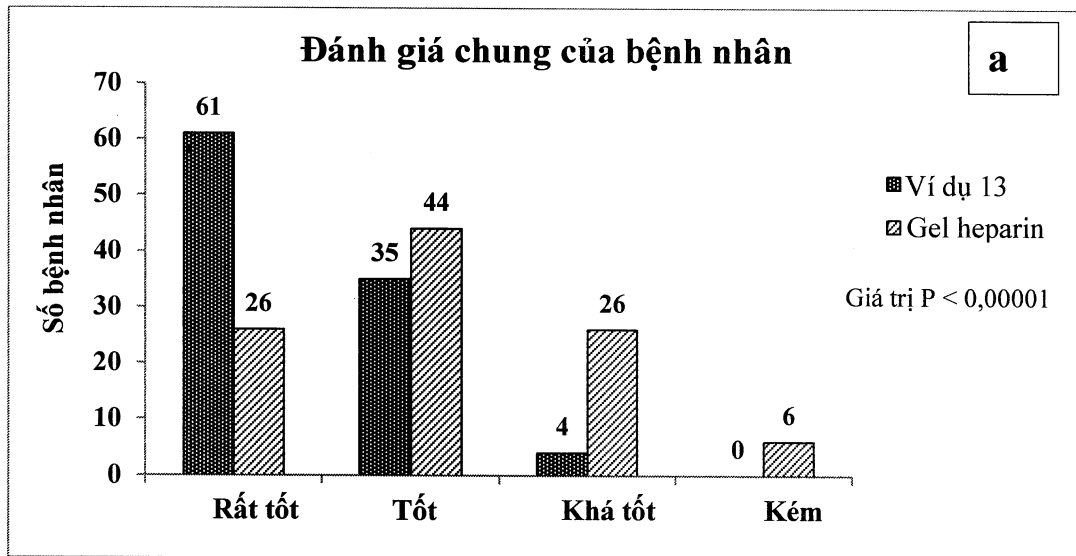


Fig.4(b)

