



(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)



1-0034964

(51)^{2020.01} A61K 31/00; B82Y 5/00; A61K 9/00

(13) B

(21) 1-2021-00627

(22) 04/02/2021

(45) 27/03/2023 420

(43) 25/05/2021 398

(73) Viện khoa học Vật liệu - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VN)
Nhà A2, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội

(72) BUI THỨC QUANG (VN); PHAN KẾ SƠN (VN); LÊ THỊ THU HƯƠNG (VN);
HÀ PHƯƠNG THU' (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỆ NANO CURCUMIN DẠNG NỔI TRÊN NỀN
PHỨC HỢP HYDROGEL ALGINAT/FUCOIDAN

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan. Trong đó, tác nhân canxi hydrocacbonat vừa đóng vai trò là nguồn cung cấp ion canxi trong việc tạo gel giữa alginat và fucoidan, vừa đóng vai trò là tác nhân sinh khí làm cho hệ nổi. Phức hợp hydrogel alginat/fucoidan có cấu trúc dạng mạng lưới, ion canxi và curcumin được đính tại các nút mạng. Hệ nano curcumin thu được theo sáng chế khi tiếp xúc với axit dịch vị, nhanh chóng hình thành lớp màng gel có tỷ trọng thấp và pH gần trung tính, nổi lên trên bề mặt dịch dạ dày như một bè nổi dạng mạng lưới, sau đó curcumin đã được nano hoá giải phóng từ từ khỏi hệ nano và phát huy tác dụng sinh học. Đồng thời, lớp màng nổi này còn đóng vai trò như một hàng rào vật lý giúp ngăn chặn tình trạng trào ngược dạ dày — thực quản và bảo vệ niêm mạc thực quản khỏi sự tiếp xúc với dịch trào ngược có hoặc không có axit. Hệ nano curcumin dạng nổi theo sáng chế ở dạng dung dịch có màu vàng, cấu trúc dạng mạng lưới với các tiểu phân nano curcumin gắn tại các nút mạng có kích thước tiểu phân 50 - 70nm, khả năng nổi trong môi trường dịch vị dạ dày từ 0,5 đến 15 phút, và duy trì trạng thái nổi sau ít nhất 3 giờ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực công nghệ dược phẩm. Cụ thể, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hiện nay, viêm loét dạ dày và trào ngược dạ dày – thực quản là hai bệnh lý phổ biến. Đặc biệt, vi khuẩn *Helicobacter pylori* (HP) là một trong những nguyên nhân khiến cho căn bệnh này khó điều trị dứt điểm. Hiện tại, phác đồ điều trị kinh điển nhiễm khuẩn HP là phối hợp thuốc kháng sinh đặc hiệu với thuốc ức chế giảm tiết axit. Tuy nhiên, môi trường axit trong dịch vị dạ dày và các nhu động liên tục của dạ dày có thể làm mất tác dụng của các thuốc hay chuyển hóa thuốc, khuẩn HP lại nằm sâu dưới lớp nhầy và trong môi trường axit có thể dễ dàng “lẩn trốn” được thuốc điều trị bệnh. Thêm vào đó, việc dùng thuốc theo cách này có nhiều hạn chế về mặt vật lý, chẳng hạn như sự hấp thụ thuốc không đồng đều, quá trình nhả thuốc chưa hoàn thiện, đặc biệt, thời gian tồn tại của thuốc trong dạ dày rất ngắn. Do đó, việc phát triển các hệ mang thuốc mới khắc phục được những nhược điểm này, nhất là có khả năng kéo dài thời gian lưu của thuốc và tránh được sự tác động của môi trường dạ dày với thuốc đang là vấn đề cấp thiết hiện nay.

Để giải quyết vấn đề này, hệ mang thuốc dạng nổi, có tỷ trọng nhỏ hơn tỷ trọng của dịch vị dạ dày ($1,004 - 1,01 \text{ g/cm}^3$), có khả năng nổi trên bề mặt dịch vị, được lưu giữ trong dạ dày trong một thời gian dài, thuốc được giải phóng từ từ và hấp thu triệt để nên kéo dài tác dụng và tăng sinh khả dụng của thuốc, đồng thời ngăn chặn dịch vị bị trào ngược.

Trong sáng chế số US4400391A (Mỹ) đề xuất hạt gel alginat chứa các hoạt chất sinh học sử dụng chất tạo gel là canxi clorua, đồng (II) clorua và bari clorua, có khả năng nổi trong môi trường nước thông qua việc khuấy hoặc bơm không khí vào hỗn hợp alginat/chất hoạt tính sinh học/nước để các bọt khí nhỏ được phân tán khắp nơi trong hệ gel, giúp hệ nổi được trong môi trường. Trong nghiên cứu FARMACIA, 2013 (tập 61, số 3, trang 533-550), tác giả Tapan Kumar Giri và cộng sự đã phát triển các hạt nổi natri alginat mang thuốc Metronidazol có khả năng lưu giữ trong dạ dày được điều chế thông qua quá trình gel hóa ionotropic với các ion canxi hóa trị hai. Tuy nhiên, gel này dễ bị hòa tan do giải phóng các ion hóa trị hai (Ca^{2+}) vào môi trường xung quanh bởi phản ứng trao đổi với các cation hóa trị một (Na^{+}). Do vậy, làm hạn chế tính ổn định của hệ nổi trong điều kiện sinh lý, hiệu quả điều trị không cao. Đồng thời, để phát huy được hiệu quả của hệ vật liệu nổi cần đảm bảo 2 tiêu chí: kiểm soát được sự giải phóng thuốc và duy trì được khả năng nổi trong khoảng thời gian quy định.

Ngoài ra, curcumin, một hợp chất polyphenol thiên nhiên, được chiết xuất từ củ nghệ (*Curcuma Longa*), có khả năng phục hồi được những tổn thương loét niêm mạc, sự xâm nhập tế bào viêm vào niêm mạc dạ dày và tiêu diệt vi khuẩn HP. Từ các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho đến thử nghiệm lâm sàng đã ghi nhận hiệu quả hỗ trợ điều trị viêm loét dạ dày và trào ngược dạ dày thực quản của curcumin. Tuy nhiên, nhược điểm lớn nhất của curcumin là độ tan trong nước kém dẫn tới sinh khả dụng thấp, làm hạn chế hiệu quả điều trị của curcumin. Do vậy, khi được nano hoá bằng các polyme thiên nhiên, curcumin có khả năng tăng độ tan, tăng khả năng hấp thu và sinh khả dụng trong quá trình điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm khắc phục nhược điểm của các hệ vật liệu nổi trên nền polyme alginat và tăng hiệu quả điều trị viêm loét dạ dày, trào ngược dạ dày – thực quản của curcumin.

Cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan. Dựa trên cách tiếp cận: hệ vật liệu dạng nổi nhờ việc giải phóng khí CO_2 . Hệ vật liệu này sử dụng phức hợp hydrogel alginat/fucoidan và tác nhân tạo khí $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$, đồng thời mang thuốc curcumin. Trong đó, sau khi ion canxi được tạo ra từ phản ứng giữa $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ và axit trong dịch vị, khi đó ion canxi sẽ tạo phức với alginat/fucoidan hình thành gel có cấu trúc dạng mạng lưới, kiểu “hộp – trứng”. Nhờ cấu trúc độc đáo này, mà curcumin dễ dàng được nano hoá nhờ khả năng bọc và neo giữ bởi các nút mạng của phức hợp hydrogel alginat/fucoidan. Đặc biệt, trong hệ vật liệu nổi này, tác nhân $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ vừa đóng vai trò là nguồn cung cấp ion canxi trong quá trình hình thành gel giữa alginat và fucoidan, vừa đóng vai trò là tác nhân tạo khí làm cho hệ có khả năng nổi trong môi trường dạ dày. Khi hệ vật liệu này tiếp xúc với môi trường dịch vị, khí CO_2 được hình thành và lưu giữ trong lớp hydrogel làm cho hệ nổi, làm hạn chế sự ảnh hưởng của môi trường axit dịch vị với curcumin cũng như kéo dài thời gian tồn tại của nó trong dạ dày; đồng thời cho phép curcumin được giải phóng một cách từ từ và thực hiện chức năng điều trị. Mặt khác các lớp màng nổi này tạo ra một hàng rào vật lí, giúp tránh được sự trào ngược của dịch vị dạ dày.

Trong hệ vật liệu nổi này, chúng tôi phối hợp thêm fucoidan cùng với alginat để tạo phức hợp hydrogel có cấu trúc dạng mạng lưới kiểu “hộp – trứng”, trong đó tại các nút mạng được gắn ion canxi và hoạt chất curcumin sau khi nano hoá. Ion canxi ở các nút mạng tạo liên kết ngang tạo thành cấu trúc nền, đóng vai trò trong việc hình thành hydrogel, đồng thời để tạo độ bền chắc cho lớp màng. Curcumin đóng vai trò là hoạt chất có tác dụng điều trị viêm loét dạ dày và trào ngược dạ dày – thực quản. Đặc biệt, hệ vật liệu nổi này được phát triển trên nền hydrogel, là loại vật liệu có độ xốp và độ đàn hồi cao nhờ hình thành các liên kết ngang trong cấu trúc, mang lại lợi thế cho quá trình nổi của hệ, đồng thời có khả năng giải phóng thuốc có kiểm soát thông

qua cơ chế khuếch tán từ mạng lưới hydrogel. Đồng thời, hydrogel là vật liệu có tính tương thích sinh học cao, phù hợp cho các ứng dụng trong y sinh – dược học.

Phương pháp điều chế hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan theo sáng chế bao gồm các bước:

- (i) hoà tan alginat vào nước cất (tỷ lệ alginat : nước cất trong khoảng từ 1 : 1 đến 5 : 1 (khối lượng : thể tích), khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút;
- (ii) nhỏ từ từ dung dịch canxi hydrocacbonat $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ có nồng độ trong khoảng từ 0,02 M đến 0,06 M vào dung dịch alginat thu được ở bước (i), theo tỷ lệ canxi hydrocacbonat : alginat trong khoảng từ 1 : 10 đến 1 : 20 (thể tích : thể tích), khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ;
- (iii) hoà tan fucoidan trong nước cất theo tỷ lệ fucoidan : nước cất trong khoảng từ 1 : 1 đến 1 : 4 (khối lượng : thể tích), khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút;
- (iv) nhỏ từ từ dung dịch fucoidan vào dung dịch chứa alginat đã được gel hoá ở bước (ii) theo tỷ lệ fucoidan : alginat trong khoảng từ 1 : 1 đến 1 : 5 (khối lượng : khối lượng), khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ;
- (v) hòa tan curcumin vào rượu etylic tuyệt đối, trong đó tỷ lệ curcumin : rượu etylic trong khoảng từ 1 : 1 đến 3 : 1 (khối lượng : thể tích);
- (vi) bổ sung từ từ dung dịch curcumin vào dung dịch chứa phức hợp hydrogel alginat/fucoidan thu được ở bước (iv), trong đó tỷ lệ curcumin : phức hợp alginat/fucoidan trong khoảng từ 1 : 1 đến 1 : 5 (thể tích : thể tích) và khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ;
- (vii) làm bay hơi dung môi từ từ ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 giờ, sau đó dung dịch được ly tâm 3 lần rồi lọc và loại bỏ phần curcumin không được nano hoá lắng xuống, thu được dung dịch nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan có màu vàng, có cấu trúc

dạng mạng lưới với các tiểu phân nano curcumin gắn tại các nút mạng, khả năng nổi trong môi trường dịch vị dạ dày từ 0,5 đến 15 phút.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là sơ đồ quy trình điều chế hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan.

Hình 2 là phổ FT-IR của (1) alginat, (2) fucoidan, (3) curcumin và (4) hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan.

Hình 3 là hình vẽ minh họa hình thái học của hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan được khảo sát bởi phương pháp FESEM.

Hình 4 là hình vẽ minh họa sự phân bố kích thước của hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan.

Hình 5 là hình vẽ minh họa thế zeta của hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan.

Hình 6 là hình vẽ minh họa khả năng nổi của hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan, (a) sau khi nhỏ vào môi trường, (b) sau thời gian 5 phút.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dựa vào các hình vẽ kèm theo. Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan.

Trong sáng chế, chúng tôi sử dụng fucoidan nhập khẩu từ Nhật Bản với hàm lượng 30%, alginat và curcumin được mua từ hãng Merck với hàm lượng 99%. Các thành phần nguyên liệu khác đều có bán sẵn trên thị trường và là loại đạt tiêu chuẩn được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm.

Như được thể hiện trên hình 1, phương pháp điều chế hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan theo sáng chế được tiến hành như sau.

Đầu tiên, alginat được hoà tan trong nước cất (trong đó tỷ lệ khối lượng alginat : thể tích nước cất trong khoảng từ 1 : 1 đến 5 : 1, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút để thu được dung dịch đồng nhất. Tiếp đó, nhỏ từ từ dung dịch canxi hydrocacbonat $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ có nồng độ trong khoảng từ 0,02 M đến 0,06 M vào dung dịch alginat thu được, theo tỷ lệ thể tích canxi hydrocacbonat : thể tích alginat trong khoảng từ 1 : 10 đến 1 : 20, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ để quá trình gel hoá xảy ra hoàn toàn. Sau đó, hoà tan fucoidan trong nước cất theo tỷ lệ khối lượng fucoidan : thể tích nước cất trong khoảng từ 1 : 1 đến 1 : 4, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút để thu được dung dịch đồng nhất. Nhỏ từ từ dung dịch fucoidan vào dung dịch chứa alginat đã được gel hoá ở bước trên theo tỷ lệ khối lượng fucoidan : khối lượng alginat trong khoảng từ 1 : 1 đến 1 : 5, rồi khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ để thu được phức hợp hydrogel alginat/fucoidan. Tiếp đó, hòa tan curcumin vào rượu etylic tuyệt đối (trong đó tỷ lệ khối lượng curcumin : thể tích rượu etylic trong khoảng từ 1 : 1 đến 3 : 1. Dung dịch chứa curcumin sau đó được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa phức hợp hydrogel alginat/fucoidan theo tỷ lệ trong khoảng từ 1 : 1 đến 1 : 5 (về thể tích) và khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được cho bay hơi từ từ ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp thu được được ly tâm 3 lần để loại bỏ phần curcumin không được nano hoá lắng xuống, thu được dung dịch chứa hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan, có màu vàng đồng nhất.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành đo phổ hấp thụ hồng ngoại của hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan. Hình 2 là phổ hồng ngoại FT-IR của alginat, fucoidan, curcumin và hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan. Dễ dàng nhận thấy một số đỉnh hấp thụ đặc trưng của các nguyên liệu (alginat, fucoidan, curcumin) đã

bị dịch chuyển khi được nano hóa trong hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan. Cụ thể, các dao động đặc trưng của liên kết O-H của alginat (3450), fucoidan (3424), và curcumin (3508) đều bị dịch chuyển trong phổ của hệ nano curcumin dạng nổi (3433). Đồng thời, liên kết đôi C=O ở curcumin (1628), fucoidan (1624), và alginat (1630) cũng thay đổi số sóng khi xuất hiện trong phổ của sản phẩm nano curcumin dạng nổi (1629). Ngoài ra, sự thay đổi không quá nhiều của dao động C-O-C của các chất ban đầu (alginat 1042, fucoidan 1025, curcumin 1028) so với của sản phẩm nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan (1030) cũng góp phần chứng minh sự biến đổi về cấu trúc của các thành phần trong sản phẩm thu được theo sáng chế so với nguyên liệu ban đầu. Sự dịch chuyển của các pic trong phổ của sản phẩm nano so với phổ của các hợp chất ban đầu thể hiện sự nano hóa curcumin bằng phức hợp hydrogel alginat/fucoidan đã xảy ra.

Hình 3 là ảnh chụp FESEM cho hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan mạng lưới, trên các nút mạng có dính các tiểu phân nano curcumin có kích thước khá nhỏ và đồng đều trong khoảng 50 – 70 nm. Kết quả phân bố kích thước theo phương pháp tán xạ ánh sáng động – DLS (hình 4) cũng khẳng định lại hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan thu được có phân bố kích thước hẹp, kích thước trung bình khoảng 65 nm. Hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan được đánh giá khá bền vững thông qua giá trị thế zeta âm là -34,5 mV (hình 5). Khả năng nổi của hệ được đánh giá trong dung dịch đệm pH 1,2 (mô phỏng môi trường dịch vị dạ dày), hình 6 cho thấy hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan có khả năng nổi sau 5 phút và duy trì trạng thái nổi sau ít nhất 3 giờ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế trở nên sáng tỏ hơn qua những ví dụ sau:

Ví dụ 1: Hoà tan 200 mg alginat vào 100 mL nước cất hai lần, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút để thu được dung dịch đồng

nhất. Tiếp đó, nhỏ từ từ 5,0 mL dung dịch canxi hydrocacbonat $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ 0,04 M vào dung dịch alginat thu được, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ để quá trình gel hoá xảy ra hoàn toàn. Sau đó, hoà tan 100 mg fucoidan trong 100 mL nước cất hai lần, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút để thu được dung dịch đồng nhất. Nhỏ từ từ dung dịch fucoidan vào dung dịch chứa alginat đã được gel hoá ở bước trên, rồi khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ để thu được phức hợp hydrogel alginat/fucoidan. Tiếp đó, hòa tan 100 mg curcumin vào 200 mL rượu etylic tuyệt đối, rồi bổ sung từ từ vào dung dịch chứa phức hợp hydrogel alginat/fucoidan, và khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung môi được cho bay hơi từ từ ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp thu được được ly tâm 3 lần để loại bỏ phần curcumin không được nano hoá lắng xuống, sản phẩm thu được là dung dịch chứa hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan, có màu vàng đồng nhất.

Ví dụ 2: Hoà tan 100 mg alginat vào 100 mL nước cất hai lần, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút để thu được dung dịch đồng nhất. Tiếp đó, nhỏ từ từ 10,0 mL dung dịch canxi hydrocacbonat $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ 0,02 M vào dung dịch alginat thu được, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ để quá trình gel hoá xảy ra hoàn toàn. Sau đó, hoà tan 50 mg fucoidan trong 100 mL nước cất hai lần, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút để thu được dung dịch đồng nhất. Nhỏ từ từ dung dịch fucoidan vào dung dịch chứa alginat đã được gel hoá ở bước trên, rồi khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ để thu được phức hợp hydrogel alginat/fucoidan. Tiếp đó, hòa tan 50 mg curcumin vào 50 mL rượu etylic tuyệt đối, rồi bổ sung từ từ vào dung dịch chứa phức hợp hydrogel alginat/fucoidan, và khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung môi được cho bay hơi từ từ ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp thu được được ly tâm 3 lần để loại bỏ phần curcumin không được

nano hoá lắng xuống, sản phẩm thu được là dung dịch chứa hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan, có màu vàng đồng nhất.

Ví dụ 3: Hoà tan 300 mg alginat vào 100 mL nước cất hai lần, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút để thu được dung dịch đồng nhất. Tiếp đó, nhỏ từ từ 7,0 mL dung dịch canxi hydrocacbonat $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ 0,06 M vào dung dịch alginat thu được, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ để quá trình gel hoá xảy ra hoàn toàn. Sau đó, hoà tan 75 mg fucoidan trong 225 mL nước cất hai lần, khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút để thu được dung dịch đồng nhất. Nhỏ từ từ dung dịch fucoidan vào dung dịch chứa alginat đã được gel hoá ở bước trên, rồi khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ để thu được phức hợp hydrogel alginat/fucoidan. Tiếp đó, hòa tan 150 mg curcumin vào 450 mL rượu etylic tuyệt đối, rồi bổ sung từ từ vào dung dịch chứa phức hợp hydrogel alginat/fucoidan, và khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung môi được cho bay hơi từ từ ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp thu được được ly tâm 3 lần để loại bỏ phần curcumin không được nano hoá lắng xuống, sản phẩm thu được là dung dịch chứa hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan, có màu vàng đồng nhất.

Những lợi ích có thể đạt được

Sáng chế này được đề xuất phương pháp điều chế nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan nhằm khắc phục nhược điểm kém ổn định của các hệ vật liệu nổi alginat, đồng thời tăng cường sinh khả dụng của curcumin cũng như hiệu quả điều trị hệ vật liệu nổi trong điều trị bệnh viêm loét dạ dày, trào ngược dạ dày – thực quản. Hiệu quả kỹ thuật của sáng chế thể hiện ở 6 yếu tố chính:

- Thứ nhất, nhờ vào cấu trúc mạng lưới dạng “hộp – trứng” của phức hợp hydrogel alginat/fucoidan mà hệ nano curcumin dạng nổi thu được theo sáng chế có khả năng nổi trong dạ dày trong thời gian dài mà không ảnh hưởng đến tốc độ tháo rỗng dạ dày.

- Thứ hai, trong khi hệ vật liệu này nổi trong dạ dày, từ các nút mạng hydrogel alginat/fucoidan, curcumin được giải phóng từ từ, giúp tăng cường tác dụng của curcumin.

- Thứ ba, việc kéo dài thời gian lưu lại dạ dày, cùng với việc giải phóng curcumin có kiểm soát, có lợi trong quá trình điều trị các bệnh đường tiêu hóa bao gồm loét dạ dày tá tràng hoặc ung thư đường tiêu hóa.

- Thứ tư, hệ nano curcumin dạng nổi thu được theo sáng chế có tác dụng chống trào ngược và làm giảm các triệu chứng trào ngược bằng cách: (i) trung hòa axit dạ dày nhờ thành phần HCO_3^- ; (ii) bao phủ và bảo vệ thực quản nhờ phức hợp hydrogel alginat/fucoidan bám vào bề mặt thực quản, bảo vệ thực quản khỏi axit, pepsin và mật; (iii) tạo hàng rào vật lý ngăn chặn sự trào ngược dạ dày - thực quản thông qua cơ chế hình thành bề nổi nhờ giải phóng khí CO_2 .

- Thứ năm, trong thành phần của hệ có hoạt chất fucoidan, là chất có khả năng tăng cường hệ miễn dịch, nâng cao sức đề kháng của cơ thể. Ngoài ra, công dụng fucoidan đã được chứng minh ở các tính năng hữu ích khác như: tăng cường hoạt động của hệ tim mạch, thần kinh, ổn định huyết áp, ổn định đường huyết, giảm cholesterol, ngăn ngừa bệnh mạch vành, tăng cường hoạt động tiêu hóa, bảo vệ thành mạch dạ dày, chống oxy hóa, chống lão hóa, cải thiện làn da và tóc... Theo chúng tôi được biết, việc phối hợp fucoidan trong các thuốc dạng nổi là chưa từng được thực hiện.

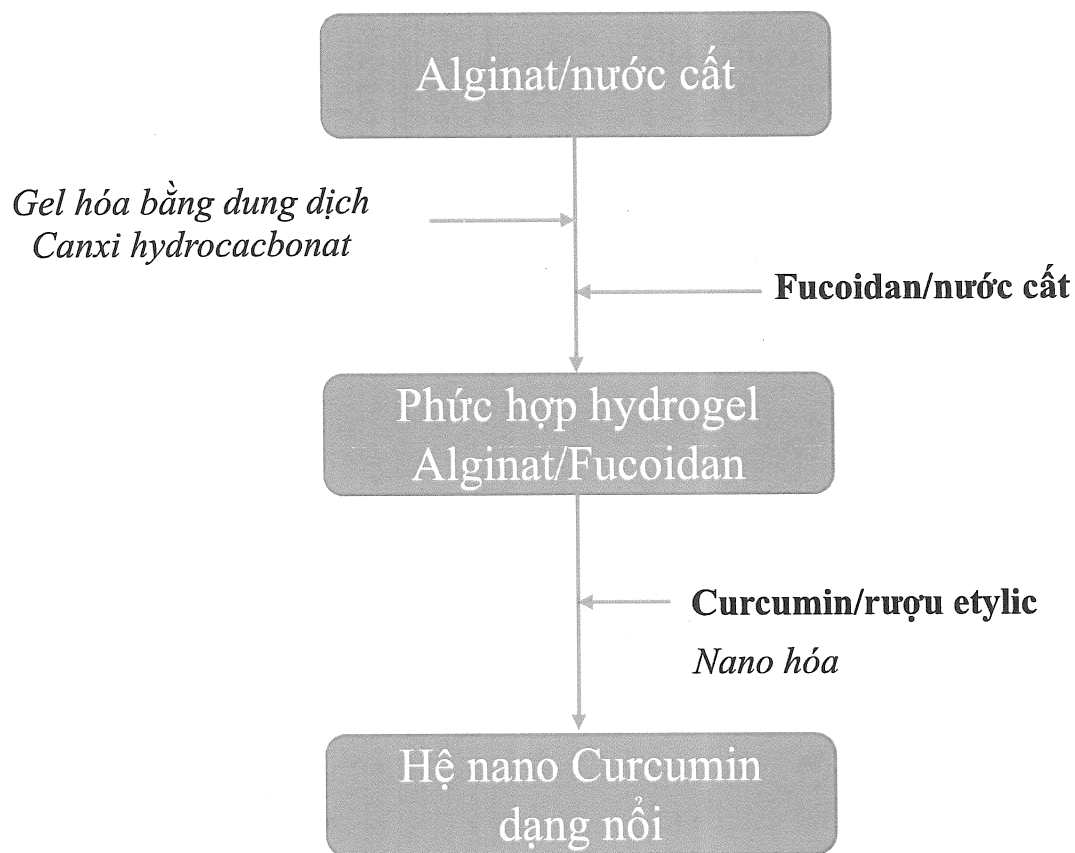
- Thứ sáu, về mặt xã hội, ở Việt Nam hiện nay, tỷ lệ người mắc bệnh viêm loét dạ dày và trào ngược dạ dày – thực quản đang ngày càng tăng những biến đổi về kinh tế - xã hội, thay đổi lối sống, chế độ ăn, tăng cân. Sản phẩm thu được theo sáng chế giúp làm giảm các triệu chứng khó chịu do căn bệnh này gây ra trong cuộc sống hàng ngày mà còn giúp hạn chế các biến chứng của căn bệnh phổ biến này, góp phần giảm thiểu tỷ lệ cần can thiệp ngoại khoa, từ đó giảm gánh nặng cho bệnh nhân và ngành y tế.

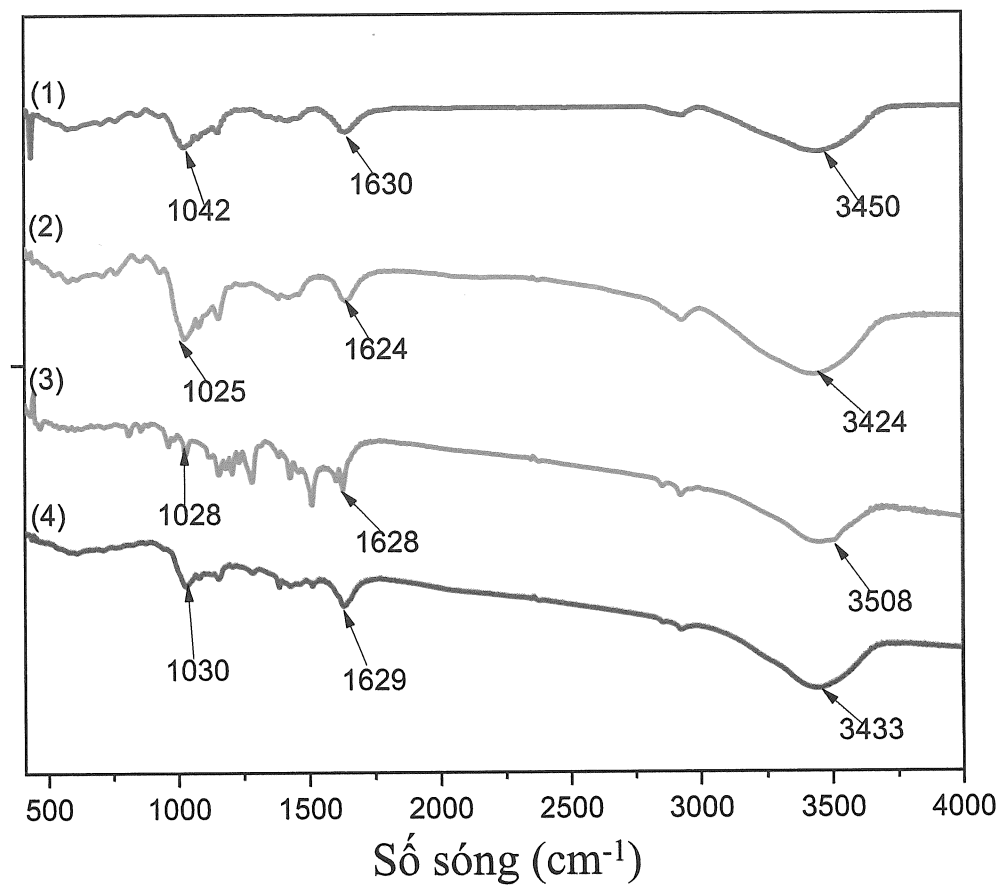
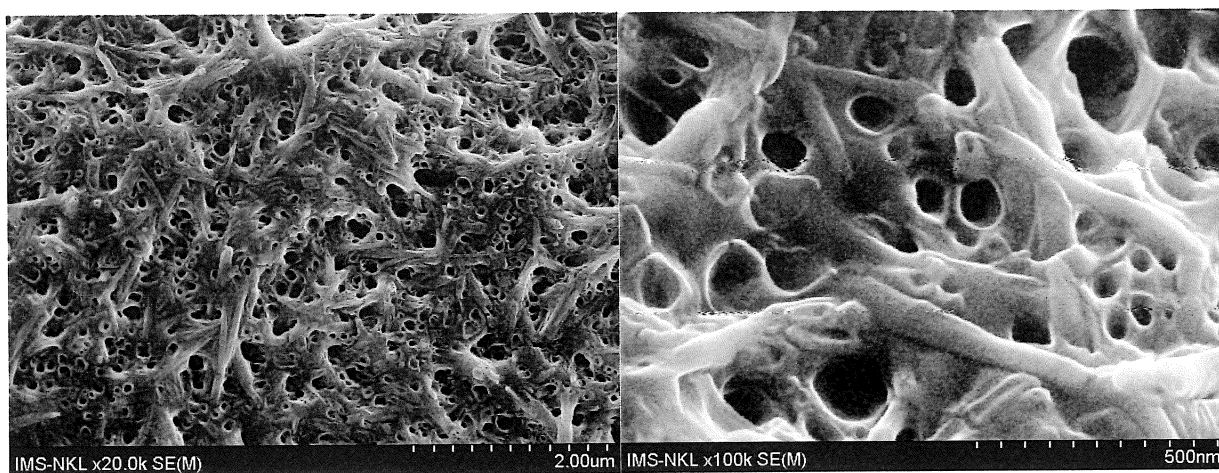
YÊU CẦU BẢO HỘ

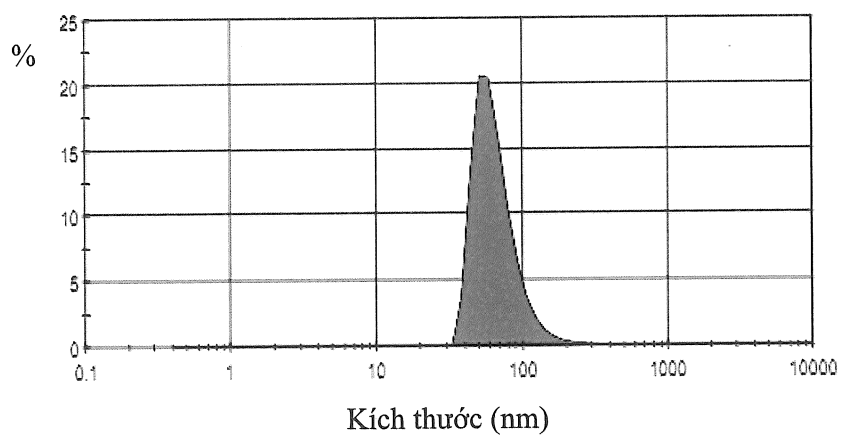
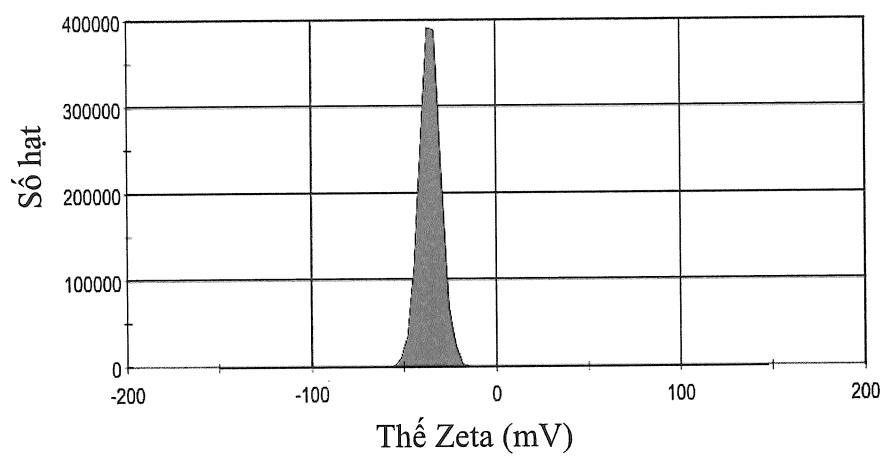
1. Phương pháp điều chế hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan bao gồm các bước:

- (i) hoà tan alginat vào nước cất (tỷ lệ alginat : nước cất trong khoảng từ 1 : 1 đến 5 : 1 (khối lượng : thể tích), khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút;
- (ii) nhỏ từ từ dung dịch canxi hydrocacbonat $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ có nồng độ trong khoảng từ 0,02 M đến 0,06 M vào dung dịch alginat thu được ở bước (i), theo tỷ lệ canxi hydrocacbonat : Alginat trong khoảng từ 1 : 10 đến 1 : 20 (thể tích : thể tích), khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ;
- (iii) hoà tan fucoidan trong nước cất theo tỷ lệ fucoidan : nước cất trong khoảng từ 1 : 1 đến 1 : 4 (khối lượng : thể tích), khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút;
- (iv) nhỏ từ từ dung dịch fucoidan vào dung dịch chứa alginat đã được gel hoá ở bước (ii) theo tỷ lệ fucoidan : alginat trong khoảng từ 1 : 1 đến 1 : 5 (khối lượng : khối lượng), khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ;
- (v) hòa tan curcumin vào rượu etylic tuyệt đối, trong đó tỷ lệ curcumin : rượu etylic trong khoảng từ 1 : 1 đến 3 : 1 (khối lượng : thể tích);
- (vi) bổ sung từ từ dung dịch curcumin vào dung dịch chứa phức hợp hydrogel alginat/fucoidan thu được ở bước (iv), trong đó tỷ lệ curcumin : phức hợp alginat/fucoidan trong khoảng từ 1 : 1 đến 1 : 5 (thể tích : thể tích) và khuấy đều trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ;
- (vii) làm bay hơi dung môi từ từ ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 giờ, sau đó dung dịch được ly tâm 3 lần rồi lọc và loại bỏ phần curcumin không được nano hoá lắng xuống, thu được dung dịch hệ nano curcumin dạng nổi trên nền phức hợp hydrogel alginat/fucoidan có màu vàng, có cấu trúc dạng mạng lưới với các tiểu phân nano curcumin gắn tại các nút mạng,

khả năng nổi trong môi trường dịch vị dạ dày từ 0,5 đến 15 phút, và duy trì trạng thái nổi sau ít nhất 3 giờ.

Hình 1

Hình 2**Hình 3**

Hình 4**Hình 5**

Hình 6