



(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)



1-0042223

(51)^{2006.01} A61K 9/00

(13) B

(21) 1-2021-05265

(22) 26/08/2021

(45) 27/01/2025 442

(43) 27/12/2021 405

(73) Sở Khoa học và Công nghệ thành phố Hồ Chí Minh (VN)

244 Điện Biên Phủ, phường Võ Thị Sáu, Quận 3, thành phố Hồ Chí Minh

(72) Trương Công Trị (VN); Huỳnh Nguyễn Anh Khoa (VN).

(54) HỆ PHÂN PHỐI THUỐC TỰ NHỮ NANO TRÊN NỀN DẦU THÔNG VÀ CHẾ
PHẨM PHÂN PHỐI DƯỢC CHẤT DUTASTERIT

(21) 1-2021-05265

(57) Sáng chế đề cập đến hệ phân phối thuốc tự nhũ nano trên nền dầu thông, trong đó hệ phân phối này có khả năng phân tán vào môi trường tương tự dịch sinh lý dạ dày – ruột hình thành các tiểu phân nano có kích thước trung bình dưới 100 nm, tiểu phân có bề mặt ưa nước và bao phủ polyetylen glycol linh động ưa nước, giúp tăng tính tan dược chất, tăng khả năng phân tán, tăng thời gian lưu và cải thiện tốt sự hấp thu hoạt chất, nâng cao sinh khả dụng và hiệu quả của thuốc. Chế phẩm phân phối dược chất dutasterit cho phép phân phối dược chất tương thích sinh học để phát triển thuốc điều trị u xơ tiền liệt tuyến an toàn và hiệu quả ở nam giới.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực công nghệ vật liệu, vật liệu nano ứng dụng trong y học. Cụ thể là sáng chế đề cập đến các hệ phân phối thuốc tự nhũ nano (Self-nanoemulsifying drug delivery system: SNEDDS) trên nền tá dược dầu thông và chế phẩm phân phối dược chất dutasterit bao gồm hệ phân phối thuốc tự nhũ nano này và dutasterit ứng dụng trong phát triển thuốc điều trị u xơ tiền liệt tuyến.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ phân phối thuốc tự nhũ nano (Self-nanoemulsifying drug delivery system: SNEDDS) thường được sử dụng để cải thiện sự hấp thu của các hoạt chất kém tan do có nhiều lợi ích trong việc phân phối thuốc bằng đường uống. Hệ phân phối thuốc tự nhũ nano dễ dàng phân tán trong môi trường thân nước như dịch vị dạ dày – ruột, dưới tác động của các lực cơ học (sự co bóp dạ dày hoặc nhu động ruột) sẽ tự hình thành nhũ tương với kích thước tiểu phân trung bình dưới 100 nm. Nhờ kích thước siêu nhỏ khi phân tán, hệ phân phối thuốc tự nhũ nano cải thiện đáng kể độ tan dược chất trong dịch tiêu hóa, tăng khả năng phân tán, tăng kết dính với màng sinh học, tăng thời gian lưu giúp tăng khả năng hấp thu và nâng cao sinh khả dụng của thuốc.

Dutasterit là hoạt chất điều trị hiệu quả u xơ tuyến tiền liệt ở nam giới. Tuy nhiên, dutasterit thuộc nhóm II trong hệ thống phân loại sinh dược học (Biopharmaceutics Classification System – BCS), với độ tan trong nước kém (0,038 ng/ml), làm giảm sinh khả dụng và hiệu quả trị liệu của thuốc. Chính vì vậy, để nâng cao hiệu quả trị liệu của hoạt chất dutasterit, một trong các giải pháp được hướng đến là phát triển các hệ tiểu phân nano nang hóa dutasterit.

Hiện đã có một số nghiên cứu phát triển hệ phân tán nano chứa hoạt chất dutasterit cũng đã được thực hiện. Ví dụ, Choo G.H. và cộng sự đã điều chế SMEDDS chứa dutasterit với thành phần tá dược gồm Capryol™ 90, Kolliphor® EL và Transcutol® HP. Khi phân tán vào môi trường nước, SMEDDS tạo ra hệ nhũ tương có kích thước tiểu phân trung bình khoảng 35,3 nm. Đồng thời, các tác giả này cũng khảo sát sự hòa tan hơn 90% hoạt chất được giải phóng trong 10 phút ở môi trường thân nước pH 1,2 và 6,8

(Choo G.H., Park S.J., Hwang S.J, Kim M.S (2013), "Formulation and in vivo evaluation of a self-microemulsifying drug delivery system of dutasteride", *Drug research*. 63 (04), p. 203-209. Ngoài ra, Ali M.S. và cộng sự đã phát triển hệ vi tự nhũ nano để bào chế thuốc dán chứa dutasterit. Hệ tá dược gồm dầu eucalyptus và axit oleic (pha dầu), polysorbat 20 (chất diện hoạt) và etanol (chất đồng diện hoạt). Hệ này khi phân tán vào nước (có pH từ 5,5 đến 5,8) thu được nhũ tương có kích thước tiểu phân trong khoảng 58-88 nm. Thuốc dán chứa hệ vi tự nhũ nano này đã được thử nghiệm trên da chuột (Ali MS A. M., Alam N., Siddiqui M.R. (2014), "Preparation, characterization and stability study of Dutasteride loaded nanoemulsion for treatment of benign prostatic hypertrophy", *Iran J Pharm Res*. 13 (4), p. 1125–1140). Đồng thời, Lee D. H. và cộng sự đã ghi nhận về tính dễ kết tinh của dutasterit trong SMEDDS khi phân tán vào môi trường nước, dẫn đến tỷ lệ hoạt chất giải phóng trong thử nghiệm độ hòa tan *in vitro* nhanh chóng bị giảm sau 5 phút và giảm xuống chỉ còn khoảng 15% sau 2 giờ. Các tác giả này đã bổ sung Soluplus® (hỗn hợp polyme của polyvinyl caprolactam-polyvinyl axetat-polyetylen glycol) với vai trò chất tạo nhũ vào hỗn hợp, tạo thành S-SEDDS. S-SEDDS duy trì được mức độ giải phóng hoạt chất tại thời điểm 120 phút cao gấp 3 lần so với SMEDDS trước đây. S-SEDDS cũng giúp làm tăng nồng độ đỉnh của dutasterit trong huyết thanh chuột lên 2 lần so với SMEDDS trong thử nghiệm dược động học *in vivo* (Lee D.H., Yeom D.W., Song Y.S., Choi Y.S., Kang M.J., Choi Y.W. (2015), "Improved oral absorption of dutasteride via Soluplus®-based supersaturable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS)", *International journal of pharmaceutics*. 478 (1), p. 341-347).

Để tăng hiệu quả hấp phụ, Kim, M. S. và cộng sự đã phát triển SMEDDS tải dutasterit, bổ sung thêm Soluplus® và hấp phụ lên Aerosil 200 bằng cách ứng dụng kỹ thuật phun sấy. Hệ được phân tán vào nước thu được nhũ tương kích thước tiểu phân trung bình 43,9 nm. Các tác giả còn nhận thấy Aerosil 200 không làm ảnh hưởng đến dải phân bố kích thước tiểu phân sau khi phân tán vào môi trường nước. SMEDDS-Aerosil-Soluplus giúp làm tăng nồng độ đỉnh 6,8 lần và tăng AUC gấp 5 lần so với mẫu chỉ chứa hoạt chất trong thử nghiệm dược động học *in vivo* trên chuột (Kim M., Song H.E., Choo G.H., Baek I.H. (2015), "Preparation and *in vivo* evaluation of a dutasteride-loaded solid-supersaturable self-microemulsifying drug delivery system", *International journal of molecular sciences*. 16 (5), p. 10821-10833). Vào năm 2018,

Noor N. M. và cộng sự đã bào chế hệ tiểu phân nanolipit bằng hỗn hợp axit stearic và chitosan mạch ngắn làm hệ phân phối thuốc qua da. Hệ tiểu phân nanolipit rắn tải dutasterit 5% với hỗn hợp axit stearic và chitosan mạch ngắn có kích thước tiểu phân trung bình khoảng 187-220 nm. Tuy nhiên, các mẫu thí nghiệm chỉ mới được ghi nhận độ ổn định trong khoảng 60 ngày ở nhiệt độ từ 4 đến 8°C (Noor N.M., Sheikh K., Somavarapu S., Taylor K.M.G (2017), "Preparation and characterization of dutasteride-loaded nanostructured lipid carriers coated with stearic acid-chitosan oligomer for topical delivery ", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 117, p. 372-384).

Đến thời điểm hiện tại, các nghiên cứu phát triển các hệ phân tán nano đi từ các lipid tổng hợp. Trong khi đó dầu thông tự nhiên được coi là một thành phần tá dược có vai trò chống oxy hóa hiệu quả chưa được nghiên cứu là hệ phân tán tự nhũ nano. Dầu thông là thành phần được sử dụng nhiều trong thực phẩm, dược phẩm và mỹ phẩm. Dầu thông có tính chống oxy hóa tốt được sử dụng nhiều để phòng ngừa các bệnh mãn tính, rất tốt cho sức khỏe. Đặc biệt dầu thông có khả năng hòa tan tốt các hoạt chất thân dầu như dutasterit. Do đó, cần có nghiên cứu nhằm đưa dầu thông làm thành phần đóng vai trò là tá dược để tăng tính tan và khả năng phân tán dutasterit nhằm phát triển hệ phân tán tự nhũ nano để phân phối thuốc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế nhằm mục đích khắc phục các tồn tại nêu trên, bằng cách phát triển hệ phân tán tự nhũ nano trên nền dầu thông tạo ra các tiểu phân nano có kích thước trung bình dưới 100 nm, tiểu phân có bề mặt ưa nước và bao phủ polyetylen glycol linh động ưa nước, giúp tăng tính tan dược chất, tăng khả năng phân tán, tăng thời gian lưu và cải thiện tốt sự hấp thu hoạt chất, nâng cao sinh khả dụng và hiệu quả của thuốc cho phép phân phối dược chất dutasterit hướng đích để phát triển thuốc điều trị u xơ tiền liệt tuyến an toàn và hiệu quả.

Theo mục đích thứ nhất, sáng chế đề cập đến hệ phân phối thuốc tự nhũ nano trên nền dầu thông, trong đó hệ phân phối thuốc tự nhũ nano này bao gồm các thành phần theo tỷ lệ % trọng lượng sau:

Dầu thông (*Pinus sylvestris*):

10-30

Dầu hải ly (<i>Ricinus communis</i>) được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit:	5-20
Polysorbat 80:	5-20

Polyetylen glycol 400 vừa đủ 100 %.

Theo mục đích thứ hai, sáng chế đề cập đến chế phẩm phân phối được chất dutasterit bao gồm các thành phần theo tỷ lệ % trọng lượng sau:

Dutasterit:	0,2
Dầu thông (<i>Pinus sylvestris</i>):	10-30
Dầu hải ly (<i>Ricinus communis</i>) được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit:	5-20
Polysorbat 80:	5-20

Polyetylen glycol 400 vừa đủ 100 %.

trong đó dutasterit được phân tán trong hệ phân phối thuốc tự nhũ nano trên nền dầu thông dưới dạng các tiểu phân nano nhũ tương.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết với các phương án và các ví dụ thực hiện cụ thể, tuy nhiên các phương án và các ví dụ thực hiện cụ thể này chỉ nhằm làm rõ bản chất của sáng chế chứ không giới hạn phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế.

Hệ phân phối thuốc tự nhũ nano trên nền dầu thông nhằm phân tán thuốc vào môi trường tương tự dịch sinh lý dạ dày – ruột trên cơ sở hình thành các tiểu phân nano có kích thước trung bình dưới 100 nm. Các tiểu phân này cho phép tự tạo nên các hạt nhũ tương với tiểu phân có bề mặt ưa nước và bao phủ polyetylen glycol linh động ưa nước. Bằng cách phân tán trong hệ nhũ tự thân cho phép tăng cường phân phối thuốc, tăng tính tan dược chất, tăng khả năng phân tán, tăng thời gian lưu và cải thiện tốt sự hấp thu hoạt chất, nâng cao sinh khả dụng và hiệu quả của thuốc. Chế phẩm phân phối được chất dutasterit cho phép phân phối được chất tương thích sinh học để phát triển thuốc điều trị u xơ tiền liệt tuyến an toàn và hiệu quả ở nam giới.

Hệ phân phối thuốc tự nhũ nano trên nền dầu thông theo sáng chế được sản xuất nhằm mục đích dùng trong điều trị u xơ tiền liệt tuyến ở nam giới, do đó cần có khả năng tương thích sinh học, có cấu trúc và thành phần thích hợp để có thể ứng dụng trong y học điều trị. Các hóa chất và thiết bị được sử dụng đảm bảo mức độ an toàn cho phép sản xuất vật liệu ứng dụng trong dược phẩm.

Dầu thông được sử dụng là tá dược dầu được phối trộn với các thành phần tá dược khác là chất diện hoạt và đồng diện hoạt hoặc đồng dung môi để tạo nên hệ phân phối thuốc tự nhũ nano dầu thông nhờ sử dụng các gián đồ ba pha kết hợp đồng nhất hóa (sử dụng kỹ thuật siêu âm hoặc đồng nhất hóa dưới áp suất để đồng nhất và loại bọt khí sau pha chế).

Sáng chế đề cập đến hệ phân phối thuốc tự nhũ nano trên nền dầu thông, trong đó hệ phân phối thuốc tự nhũ nano này bao gồm các thành phần theo tỷ lệ % trọng lượng sau:

Dầu thông (<i>Pinus sylvestris</i>):	10-30
Dầu hải ly (<i>Ricinus communis</i>) được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit:	5-20
Polysorbat 80:	5-20

Polyetylen glycol 400 vừa đủ 100 %.

Hệ phân phối thuốc tự nhũ nano trên nền dầu thông được phối chế để tạo ra cấu trúc tự nhũ nano với các tiểu phân nano có kích thước trung bình dưới 100 nm. Các tiểu phân này cho phép tự tạo nên các hạt nhũ tương với tiểu phân có bề mặt ưa nước và bao phủ polyetylen glycol linh động ưa nước.

Quy trình bào chế hệ phân phối thuốc tự nhũ nano trên nền dầu thông theo sáng chế bao gồm các bước:

a) chuẩn bị các thành phần nguyên liệu để bào chế nhũ tương mang dược chất bao gồm các thành phần theo tỷ lệ % trọng lượng sau:

Dầu thông (<i>Pinus sylvestris</i>):	10-30
Dầu hải ly (<i>Ricinus communis</i>) được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit:	5-20
Polysorbat 80:	5-20

Polyetylen glycol 400 vừa đủ 100 %.

b) tạo hệ phân tán nhũ tương bằng cách phối trộn lần lượt dầu hải ly được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit, polysorbat 80 và polyetylen glycol 400 vào ở tốc độ khuấy 500 vòng/phút ở nhiệt độ phòng thu được hệ phân tán; và

c) thu hệ phân phối thuốc tự nhũ nano bằng cách phân tán dầu thông vào hệ phân tán, sau khi đồng nhất hóa trong điều kiện siêu âm trong vòng 10 phút hoặc bằng thiết bị

đồng hóa áp suất cao thu được hệ phân phối thuốc tự nhũ nano với các hạt nhũ có kích thước trung bình dưới 100nm.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm phân phối được chất dutasterit bao gồm các thành phần theo tỷ lệ % trọng lượng sau:

Dutasterit:	0,2
Dầu thông (<i>Pinus sylvestris</i>):	10-30
Dầu hải ly (<i>Ricinus communis</i>) được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit:	5-20
Polysorbat 80:	5-20
Polyetylen glycol 400 vừa đủ 100 %.	

trong đó dutasterit được phân tán trong hệ phân phối thuốc tự nhũ nano trên nền dầu thông dưới dạng các tiểu phân nano nhũ tương.

Để tạo ra chế phẩm, dược chất dutasterit được phân tán trong dầu thông trước khi phân phối trong hệ phân tán nhũ tương. Sau khi điều chế ra chế phẩm phân phối được chất dutasterit, sáng chế nang hóa dutasterit đủ hàm lượng để phát triển viên nang mềm (thể tích chứa khoảng 250 – 300 g) chứa 0,5 mg hoạt chất dutasterit (liều lượng dùng hàng ngày cho người bệnh là viên nang mềm dutasterit 0,5 mg/ngày). Chính vì thế, trong mỗi 250 mg chế phẩm theo sáng chế được tải 0,5 mg hoạt chất dutasterit, tương ứng 1 g chế phẩm được tải 2 mg hoạt chất.

Quy trình bào chế chế phẩm phân phối được chất dutasterit theo sáng chế bao gồm các bước:

a) chuẩn bị các thành phần nguyên liệu để bào chế nhũ tương mang dược chất bao gồm các thành phần theo tỷ lệ % trọng lượng sau:

Dutasterit:	0,2
Dầu thông (<i>Pinus sylvestris</i>):	10-30
Dầu hải ly (<i>Ricinus communis</i>) được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit:	5-20
Polysorbat 80:	5-20
Polyetylen glycol 400 vừa đủ 100 %.	

b) tạo hệ phân tán nhũ tương bằng cách phối trộn lần lượt dầu hải ly được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit, polysorbat 80 và polyetylen glycol 400 vào ở tốc độ khuấy 500 vòng/phút ở nhiệt độ phòng thu được hệ phân tán; và

c) thu chế phẩm phân phối được chất dutasterit bằng cách hòa tan dutasterit trong dầu thông và khuấy đều trong vòng 30 phút, sau đó phân tán vào hệ phân tán và đồng nhất hóa trong điều kiện siêu âm trong vòng 10 phút hoặc bằng thiết bị đồng hóa áp suất cao thu được hệ phân phối thuốc tự nhũ nano với các hạt nhũ có kích thước trung bình dưới 100 nm.

Hệ phân phối thuốc tự nhũ nano và chế phẩm phân phối được chất dutasterit theo sáng chế khi phân tán vào các môi trường tương tự môi trường dạ dày ruột (nước, pH 1,2; 4,5 và 6,8) có kích thước trung bình nhỏ hơn 100 nm với dãy phân bố kích cỡ hẹp, một đỉnh và ổn định ít nhất 6 giờ để đảm bảo khả năng phân tán và độ hòa tan của dutasterit (đo bằng kỹ thuật tán xạ ánh sáng động).

Phân tích hình thể học dưới kính hiển vi điện tử truyền qua thu được các tiểu phân có dạng hình cầu với kích thước phù hợp với kỹ thuật đo bằng kỹ thuật tán xạ ánh sáng động. Các sản phẩm có pH 5-6 và độ nhớt từ 150 đến 200 cP phù hợp để phát triển viên nang mềm bằng phương pháp ép khuôn trên trụ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Sản xuất hệ phân phối thuốc tự nhũ nano

Để bào chế hệ phân phối thuốc tự nhũ nano, chuẩn bị các thành phần bao gồm:

Dầu thông (<i>Pinus sylvestris</i>):	200 g
Dầu hải ly (<i>Ricinus communis</i>) được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit:	150 g
Polysorbat 80	150 g
Polyetylen glycol 400 vừa đủ	1000 g.

Lần lượt phối trộn 150g dầu hải ly được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit, 150g polysorbat 80 và polyetylen glycol 400 vào ở tốc độ khuấy 500 vòng/phút ở nhiệt độ phòng thu được hệ phân tán. Tiếp đó bổ sung dầu thông từ từ vào hệ phân tán và khuấy trộn đều. Sau khi đồng nhất hóa trong thiết bị đồng hóa áp suất

300.000kPa với 3 chu kỳ thu được hệ phân phối thuốc tự nhũ nano với các hạt nhũ có kích thước trung bình dưới 100nm.

Ví dụ 2. Sản xuất chế phẩm phân phối được chất dutasterit

Để bào chế hệ phân phối thuốc tự nhũ nano, chuẩn bị các thành phần bao gồm:

Dutasterit:	2 g
Dầu thông (<i>Pinus sylvestris</i>):	200 g
Dầu hải ly (<i>Ricinus communis</i>) được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit:	150 g
Polysorbat 80	150 g
Polyetylen glycol 400 vừa đủ	1000 g.

Lần lượt phối trộn 150g dầu hải ly được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit, 150g polysorbat 80 và polyetylen glycol 400 vào ở tốc độ khuấy 500 vòng/phút ở nhiệt độ phòng thu được hệ phân tán.

Tiếp đó, hòa tan dutasterit trong dầu thông và khuấy đều trong 30 phút. Sau đó bổ sung hỗn hợp dầu thông-dutasterit từ từ vào hệ phân tán và khuấy trộn đều. Sau khi đồng nhất hóa trong thiết bị đồng hóa áp suất 300.000kPa với 3 chu kỳ thu được chế phẩm phân phối được chất dutasterit với các hạt nhũ có kích thước trung bình dưới 100nm.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Hệ phân phối thuốc tự nhũ nano trên nền dầu thông và chế phẩm phân phối được chất dutasterit có đặc tính hóa lý sinh học phù hợp để phát triển sản phẩm thuốc nano dutasterit trên nền dầu thông để điều trị u xơ tiền liệt tuyến ở nam giới. Sản phẩm cho phép sử dụng được nguyên liệu dầu thông an toàn, vừa có vai trò làm tá dược, vừa có vai trò là thành phần hỗ trợ điều trị chống oxy hóa tốt giúp cơ thể cân bằng và phòng ngừa các bệnh mãn tính.

Sáng chế cho phép sản xuất rộng rãi, dễ thực hiện, nguyên liệu sẵn có và an toàn với môi trường. Sản phẩm có khả năng tương thích sinh học tốt, cho phép mang thuốc hướng đích, góp phần nâng cao giá trị nguồn nguyên liệu dầu thông vừa tăng hiệu quả dẫn thuốc.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hệ phân phối thuốc tự nhũ nano trên nền dầu thông, trong đó hệ phân phối thuốc tự nhũ nano này bao gồm các thành phần theo tỷ lệ % trọng lượng sau:

Dầu thông (<i>Pinus sylvestris</i>):	10-30
Dầu hải ly (<i>Ricinus communis</i>) được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit:	5-20
Polysorbat 80:	5-20
Polyetylen glycol 400 vừa đủ 100 %.	

2. Chế phẩm phân phối được chất dutasterit bao gồm các thành phần theo tỷ lệ % trọng lượng sau:

Dutasterit:	0,2
Dầu thông (<i>Pinus sylvestris</i>):	10-30
Dầu hải ly (<i>Ricinus communis</i>) được hydro hóa polyetylen glycol 400/polyoxylglyxerit:	5-20
Polysorbat 80:	5-20
Polyetylen glycol 400 vừa đủ 100 %.	

trong đó dutasterit được phân tán trong hệ phân phối thuốc tự nhũ nano trên nền dầu thông dưới dạng các tiểu phân nano nhũ tương.