



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0043632

(51)^{2020.01} A61K 31/05; A61P 3/06; A61P 9/12;
A61P 39/06; A61P 9/10; A61P 1/16;
A61P 31/00

(13) B

(21) 1-2021-07108

(22) 08/04/2020

(86) PCT/CN2020/083837 08/04/2020

(87) WO2020/207417 15/10/2020

(30) 201910278955.6 09/04/2019 CN

(45) 25/02/2025 443

(43) 25/01/2022 406A

(73) 1. BEIJING WEHAND-BIO PHARMACEUTICAL CO., LTD (CN)

No. 30 Tianfu Street Daxing Biomedical Industrial Base, Zhongguancun Science Park Beijing 102600 China

2. INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCE & PEKING UNION MEDICAL COLLEGE (CN)

No. 1 Xian Nong Tan Street, Xicheng District Beijing 100050 China

(72) LIU, Yuling (CN); LIAO, Hengfeng (CN); GAO, Yue (CN); DONG, Wujun (CN); LIU, Zhihua (CN); WANG, Bangyuan (CN); ZHANG, Yun (CN); FENG, Yu (CN); ZHOU, Junzhuo (CN); LIU, Lu (CN); YE, Jun (CN); YANG, Yanfang (CN); XIA, Xuejun (CN).

(74) Công ty TNHH Trường Xuân (AGELESS CO.,LTD.)

(54) CHẾ PHẨM TỰ NHỮ HÓA DƯỢC CHẤT POLYPHENOL, PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẾ PHẨM NÀY

(21) 1-2021-07108

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm tự nhũ hóa dược chất polyphenol dựa trên phức hợp dược chất polyphenol-phospholipit được sử dụng làm chất trung gian, chế phẩm này chứa phức hợp dược chất polyphenol-phospholipit, pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa, dược chất flavonoid polyphenol chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm baicalein, proantocyanidin, quercetin, curcumin và resveratrol. Chế phẩm tự nhũ hóa được mô tả có tác dụng hữu ích là độ ổn định tốt, tải lượng dược chất cao, sinh khả dụng cao, v.v.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol, phương pháp bào chế chế phẩm này, và dược phẩm, thuộc lĩnh vực thuốc.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hiện nay, các hợp chất flavonoid polyphenol thường được chia thành ba loại: (1) các axit phenolic phân tử nhỏ như axit salicylic, axit xinnamic, axit p-hydroxyxinnamic, axit caffeic, axit ferulic và axit chlorogenic; (2) các tanin là các polyme polyphenol và được chia thành tanin ngưng tụ và tanin thủy phân, trong đó tanin ngưng tụ là polyphenol được tạo thành bằng cách liên kết các flavanol thông qua liên kết C4-C6 hoặc C4-C8 và có mức độ polyme hóa khác nhau và còn được gọi là proantocyanidin, và các tanin thủy phân được hình thành bằng cách tạo este của axit gallic hoặc axit ellagic với các nhóm hydroxyl trên các loại đường như glucoza; (3) polyhydroxyflavonoid, trong đó một loại polyhydroxyflavonoid là các antocyanin (glycosit của các antocyanidin) là một trong những sắc tố thực vật, và loại polyhydroxyflavonoid khác là flavonoid theo nghĩa hẹp và glycosit của chúng, trong đó các aglycoze bao gồm các flavon, các flavanol, các dihydroflavon, các dihydroflavonol, các isoflavon, các dihydroisoflavon, chalcon, keton cam, flavan, các các antocyanidin, các bisflavon và các flavonoid (tài liệu tham khảo 1: Advances in intestinal biotransformation of polyphenol constituents [C]. Eighth Academic Annual Meeting of Chinese Medicine Chemistry Branch of Chinese Traditional Medicine Society, 2013).

Các nghiên cứu cho thấy các dược chất flavonoid polyphenol có nhiều tác dụng dược lý trên các phương diện khác nhau, như tác dụng tốt trong việc chống khối u,

chống đông máu, kháng khuẩn, điều hòa hormone, chống oxy hóa, chống lão hóa, chống xơ vữa động mạch, chống nhiễm khuẩn, chống loãng xương, kháng virus, kháng vi sinh vật, điều hòa mỡ máu và hạ đường huyết.

Bị giới hạn bởi các đặc tính vật lý và hóa học, các chế phẩm uống của dược chất flavonoid polyphenol có sinh khả dụng thấp, dẫn đến hiệu quả điều trị bằng đường uống kém. Do đó, điều quan trọng về mặt lâm sàng là làm tăng nồng độ huyết tương tối đa (maximum plasma concentration - C_{max}) và tiếp xúc với máu (diện tích dưới đường cong, area-under-the-curve - AUC) qua đường uống thông qua các kỹ thuật dược phẩm.

Hệ thống phân phối dược chất tự nhũ hóa (self-emulsifying drug delivery system - SEDDS) là hỗn hợp đồng nhất của pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa và có thể được sử dụng như công cụ nạp và phân phối dược chất. Sau khi uống, SEDDS có thể được nhũ hóa nhanh chóng và tự phát để tạo thành các giọt nhũ tương dầu trong nước trong môi trường như động đường tiêu hóa và môi trường nước của dịch tiêu hóa.

Zhiqin WANG và cộng sự đã báo cáo rằng hệ tự vi nhũ tương (self-microemulsion) bọc proanthocyanidin đã được điều chế với caprylic capric triglycerit làm pha dầu, dầu thầu dầu polyoxyetylen 40 làm chất nhũ hóa và 1,2-propanediol làm chất đồng nhũ hóa. Quá trình nhũ tương hóa nhanh đạt được khi ba thành phần này có tỷ lệ khối lượng 1:3:1 với tải lượng dược chất là 10%. Dầu thầu dầu polyoxyetylen 40, 1,2-propanediol và caprylic capric triglycerit được cân với tỷ lệ khối lượng và khuấy đều trong nồi cách thủy ở 37 °C, sau đó lượng theo công thức của các antocyanidin được trộn và hòa tan trong đó, và hỗn hợp được cân bằng ở 37 °C trong 1 giờ để thu được hệ tự vi nhũ tương bọc proanthocyanidin, có kích thước hạt trung bình là $63,6 \pm 0,7$ nm sau khi pha loãng 100 lần với nước (tài liệu tham khảo 2: Chinese Patent Drug, 2013, 35 (12): 2749-2752).

Weiling ZHANG và cộng sự đã báo cáo rằng thành phần quercetin dư thừa được

khuấy từ với polyetylen glycol glyxeryl oleat làm pha dầu, dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 làm chất nhũ hóa và este dietylen glycol monoetyl làm chất đồng nhũ hóa có tỷ lệ 27,0:55,6:17,4 (khối lượng: khối lượng: khối lượng) trong nồi cách thủy với nhiệt độ không đổi là 60 °C, để chuẩn bị dung dịch siêu bão hòa quecxin. Hỗn hợp được lắc trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, cân bằng, và ly tâm ở 4000 vòng/phút trong 10 phút, và phần nổi được lấy sao cho hệ tự vi nhũ tương bọc thành phần quecxin được bào chế. Hệ tự vi nhũ tương có tải lượng được chất là 67,87 mg/g và kích thước hạt trung bình là 25,26 nm sau khi pha loãng 50 lần với nước (tài liệu tham khảo 3: Journal of Shandong University, 2016, 54 (3): 41-49).

Zemin LI và cộng sự đã báo cáo rằng thành phần curcumin dư thừa được trộn đều với axit béo mạch trung bình (triglycerit mạch trung bình (MCT)) làm pha dầu, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen (Cremophor RH40) làm chất nhũ hóa và polyetylen glycol-400 (PEG-400) làm chất đồng nhũ hóa có tỷ lệ 2:6:2 (khối lượng/khối lượng), được tạo xoáy trong 5 phút, và lắc trong 48 giờ ở 37 °C trong điều kiện không có ánh sáng. Mẫu được lấy ra và ly tâm trong 10 phút ở 12000 vòng/phút, và phần nổi được lấy chính xác để hệ tự vi nhũ tương bọc thành phần curcumin được bào chế, có độ tan được cải thiện đáng kể. Hệ tự vi nhũ tương có tải lượng được chất tối đa là 55,30 mg/g và kích thước hạt trung bình là 11,8 nm sau khi pha loãng 100 lần với nước (tài liệu tham khảo 4: Journal of Chengdu Medical College, 2017, 12 (2): 155-59).

Lu CAO và cộng sự đã báo cáo rằng glyxerol triaxetat được sử dụng làm pha dầu, Cremophor EL và Cremophor RH40 được sử dụng là chất nhũ hóa, và isopropanol được sử dụng làm chất đồng nhũ hóa, trong đó tỷ lệ glyxerol triaxetat:Cremophor EL:Cremophor RH40:isopropanol là 22:27:13,5:37,8 (khối lượng/khối lượng). Chúng được trộn đều bằng phương pháp khuấy từ trong nồi cách thủy ở 37 °C sao cho thu

được hệ tự vi nhũ tương trống. Lượng resveratrol thích hợp được bổ sung vào hệ tự vi nhũ tương trống và hòa tan thông qua sóng siêu âm để thu được hệ tự vi nhũ tương của resveratrol. Hệ tự vi nhũ tương của resveratrol có tải lượng dược chất là 45 mg/g và kích thước hạt trung bình là 15 nm sau khi pha loãng 100 lần với nước (tài liệu tham khảo 5: Lu CAO, Formulation and Studies of Resveratrol-SMEDDS [D]. Hebei: Hebei Medical University, 2014).

Hệ tự vi nhũ tương của antoxyanidin, quecxin, curcumin và resveratrol được bảo chế lần lượt theo các phương pháp trong tài liệu tham khảo từ 2 đến 5. Các hệ tự vi nhũ tương này được bảo quản riêng biệt ở 4 °C và ở nhiệt độ phòng trong 5 ngày, một tháng và hai tháng. Quan sát thấy những thay đổi về hình thức và sự ổn định vật lý của các hệ tự vi nhũ tương. Kết quả cho thấy hệ tự vi nhũ tương của dược chất flavonoid polyphenol được bảo chế theo công thức trong các tài liệu tham khảo từ 2 đến 5 có nhược điểm rõ ràng về độ ổn định: chất bán rắn hoặc kết tủa dễ dàng tạo thành sau khi để ở 4 °C, và dược chất bị kết tủa sau khi để ở nhiệt độ phòng trong một khoảng thời gian.

Ngoài ra, Xue KE và cộng sự đã báo cáo rằng hệ thống phân phối dược chất tự vi nhũ hóa (self-macroemulsifying drug delivery system - SMEDDS) được chuẩn bị theo công thức với Migly-col812/Maisine35-1(1:1) làm pha dầu, Cremphor EL35/labrasol (2:1) làm chất nhũ hóa và Transcutol P làm chất đồng nhũ hóa, baicalein dư thừa được bổ sung, khuấy và hòa tan trong nồi cách thủy ở 37 °C, lấy ra sau 24 giờ, và ly tâm ở tốc độ cao là 12000 vòng·phút⁻¹ trong 15 phút, và lấy phần nổi, nghĩa là hệ tự vi nhũ tương bọc thành phần được bảo chế, có tải lượng dược chất tối đa là 18,1±1,11 mg/g và tạo thành hệ vi nhũ tương ổn định và đồng nhất trong 3 phút sau khi pha loãng 100 lần với nước tinh khiết. Hệ vi nhũ tương được tạo thành có kích thước hạt là 27,2±0,56 nm. So với thành phần baicalein (ống đường miệng), hệ tự vi nhũ tương của baicalein, khi dùng

đường miệng cho chuột, làm tăng $C_{\max}$ lên 3,1 lần và sinh khả dụng tương đối (AUC) lên 3,77 lần (tài liệu tham khảo 6: Chinese Journal of New Drugs, 2010, 19 (5): 371-395).

Wenli LIU và cộng sự đã báo cáo rằng với caprylic capric triglycerit (ODO, 25%) làm pha dầu, Cremophor RH40 (53,57%) làm chất nhũ hóa và Transcutol P (21,43%) làm chất đồng nhũ hóa, thành phần baicalein dư thừa và pha dầu, chất nhũ hóa, chất đồng nhũ hóa này được khuấy ở 37 °C trong 48 giờ, hỗn hợp được ly tâm ở 12000 vòng/phút trong 20 phút, và pha nổi được lấy để hệ tự vi nhũ tương bọc thành phần baicalein được bào chế, có tải lượng được chất tối đa là 32,02 mg/g và kích thước hạt là 27,54 nm sau khi được nhũ hóa với nước. So với huyền phù thành phần baicalein (được phân tán trong dung dịch 0,5% natri cacboxymetylxenluloza), hệ tự vi nhũ tương của baicalein, khi dùng đường miệng cho chuột, làm tăng $C_{\max}$ lên 1,6 lần và sinh khả dụng tương đối (AUC) lên 2,01 lần (tài liệu tham khảo 7: Fitoterapia, 2012, 83: 1532-1539).

Hệ tự vi nhũ tương được bào chế theo tài liệu tham khảo 6 và 7 cải thiện đáng kể sinh khả dụng của baicalein. Tuy nhiên, các thí nghiệm xác nhận thể hiện rằng hệ tự vi nhũ tương vẫn có các khuyết điểm sau đây.

(1) Hệ tự vi nhũ tương của baicalein được bào chế dễ dàng tạo thành chất bán rắn hoặc kết tủa sau khi để ở 4 °C, và được chất được kết tủa sau khi để ở nhiệt độ phòng trong 1 tháng.

(2) Trong các điều kiện đã cho của pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa, tải lượng được chất khó được tăng thêm, không thể đáp ứng yêu cầu về tải lượng được chất trong liệu điều trị lâm sàng.

(3) So với thành phần baicalein, hệ tự vi nhũ tương làm tăng $C_{\max}$ và AUC

đến mức độ giới hạn.

Ngoài ra, Changshun LIU và cộng sự đã so sánh được động học của baicalin (BG), phức hợp baicalin-phospholipit (BGPC), SMEDDS tải baicalin (BG-SMEDDS) và SMEDDS với phức hợp baicalin-phospholipit làm chất trung gian (BGPC-SMEDDS) ở chuột. Kết quả chỉ ra rằng so với BG, BGPC, BG-SMEDDS và BGPC-SMEDDS có nồng độ huyết tương và Cmax tăng lên 3,89, 11,01 và 6,70 lần so với nồng độ huyết tương và Cmax trong BG và $AUC_{0 \rightarrow 24\text{giờ}}$ là 2,46, 2,86 và 2,38 lần so với $AUC_{0 \rightarrow 24\text{giờ}}$ trong BG. Nghĩa là, đối với Cmax, hệ tự vi nhũ tương của baicalin > hệ tự vi nhũ tương của phức hợp baicalin-phospholipit > phức hợp baicalin-phospholipit; và đối với $AUC_{0 \rightarrow 24\text{giờ}}$, hệ tự vi nhũ tương của baicalin > phức hợp baicalin-phospholipit > hệ tự vi nhũ tương của phức hợp baicalin-phospholipit.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Chế phẩm tự nhũ hóa tải được chất nên thỏa mãn các điều kiện sau: (1) khi bảo quản trong thời gian dài trong điều kiện làm lạnh hoặc ở nhiệt độ phòng, chế phẩm tự nhũ hóa nên là chất lỏng sạch và trong suốt với hình thức đồng nhất và không phân lớp; (2) khi bảo quản trong thời gian dài trong điều kiện làm lạnh hoặc ở nhiệt độ phòng, chế phẩm tự nhũ hóa nên là chất lỏng sạch và trong suốt với hình thức đồng nhất và không nên bị hóa rắn hoặc kết tủa, để tránh quá trình “đun nóng và nấu chảy hỗn hợp được chất” trước khi sử dụng và làm giảm sự phân huỷ được chất; (3) nên có hiệu suất tự nhũ hóa cao và các giọt nhũ tương kích thước nano nên được tạo thành thông qua quá trình nhũ hóa nhanh chóng và tự phát sau khi pha loãng với lượng nước nhất định trong môi trường dạ dày-ruột mô phỏng; (4) các giọt nhũ tương được tạo thành thông qua quá trình nhũ hóa tự phát của hỗn hợp tự nhũ hóa trong đường dạ dày-ruột sau khi uống trực tiếp nên có kích thước nano (1–1000 nm) hơn là kích thước micro (>1 μm).

Đối với SEDDS tải dược chất, các dược chất khác nhau có tải lượng dược chất và độ ổn định khác nhau do các đặc tính vật lý và hóa học khác nhau. Ngoài ra, những thay đổi trong pha dầu, chất nhũ hóa, chất đồng nhũ hóa và tỷ lệ sẽ ảnh hưởng đến việc tải thuốc và hiệu quả tự nhũ hóa, do đó ảnh hưởng đến tính thấm của niêm mạc và sinh khả dụng của SEDDS, điều này thường không có quy luật nào để tuân theo.

Các tác giả sáng chế đã tìm thấy thông qua các nghiên cứu chuyên sâu về các chế phẩm dược của dược chất flavonoid polyphenol mà hệ thống tự nhũ hóa được bào chế bằng cách sử dụng phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit làm chất trung gian, được tạo công thức bởi các phospholipit và dược chất flavonoid polyphenol được chọn từ baicalein, proantocyanidin, quercetin, curcumin và resveratrol, có tác dụng hữu ích là ổn định tốt, tải lượng dược chất cao, sinh khả dụng cao và các hiệu quả tương tự.

Từ những điều trên, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol. Chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol bao gồm phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit, pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa, trong đó thuốc flavonoid polyphenol bao gồm một hoặc nhiều dược chất được chọn từ nhóm bao gồm baicalein, proantocyanidin, quercetin, curcumin và resveratrol.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm này và dược phẩm chứa chế phẩm này.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol theo sáng chế có hiệu quả là ổn định tốt, tải lượng dược chất cao và sinh khả dụng cao.

Chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol theo sáng chế là chất lỏng

đồng nhất về hình thức và có tải lượng dược chất có thể đạt đến hơn 100 mg/g (khối lượng dược chất flavonoid polyphenol/khối lượng chế phẩm).

Chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol theo sáng chế có khả năng tự nhũ hóa tốt. Sau khi pha loãng 10–1000 lần với nước, chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol có thể được nhũ hóa nhanh chóng để tạo thành các giọt với kích thước hạt là 10–1000 nm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là biểu đồ thể hiện đường cong nồng độ-thời gian của baicalin trong huyết tương chuột ở nhóm thử nghiệm A, B và C trong ví dụ thử nghiệm 2.

FIG. 2 là biểu đồ thể hiện đường cong nồng độ-thời gian của baicalein trong huyết tương chuột ở nhóm thử nghiệm A, B và C trong ví dụ thử nghiệm 2.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả chi tiết bên dưới. Cần phải hiểu rằng các phương án được mô tả ở đây nhằm minh họa và không giới hạn sáng chế.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol. Chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol bao gồm phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit, pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa, trong đó thuốc flavonoid polyphenol bao gồm một hoặc nhiều dược chất được chọn từ nhóm bao gồm baicalein, proantocyanidin, quercetin, curcumin và resveratrol.

Tùy chọn, dược chất flavonoid polyphenol có thể còn bao gồm các dược chất flavonoid polyphenol khác ngoài baicalein, proantocyanidin, quercetin, curcumin và resveratrol, trong đó các dược chất flavonoid polyphenol khác là một hoặc nhiều dược chất được chọn từ nhóm bao gồm wogonin, axit ferulic, catechin, magnolol, honokiol, apigenin, hesperetin, rotenon, isobavachalcon, aureusidin, delphinidin và ginkgetin.

Tốt hơn là, dược chất flavonoid polyphenol là baicalein, proantocyanidin, quercetin, curcumin hoặc resveratrol. Tùy chọn, chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol có tải lượng dược chất là 10–110 mg/g, tốt hơn là 10–100 mg/g.

Tùy chọn, chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol có kích thước hạt là 10–1000 nm.

Tùy chọn, trong phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit, tỷ lệ khối lượng của dược chất flavonoid polyphenol so với phospholipit là 1:1–1:15, tùy chọn, 1:1–1:8.

Phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit là hợp chất của dược chất flavonoid polyphenol và nguyên liệu phospholipit. Tùy chọn, phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit có tỷ lệ hóa hợp dược chất lớn hơn hoặc bằng 80%.

Tùy chọn, dược chất flavonoid polyphenol là chiết xuất dược chất flavonoid polyphenol được chiết xuất từ y học cổ truyền Trung Quốc và/hoặc dược chất flavonoid polyphenol được tổng hợp hóa học.

Tùy chọn, baicalein có thể là baicalein được tổng hợp nhận tạo, thành phần hiệu quả được chiết xuất từ thực vật và có hàm lượng baicalein lớn hơn 50%, hoặc sản phẩm được bào chế bằng chiết xuất thực vật thông qua quá trình biến đổi hoặc kết tinh lại.

Tùy chọn, các phospholipit tự nhiên bao gồm một hoặc nhiều phospholipit được chọn từ nhóm bao gồm phospholipit từ đậu tương và phospholipit từ lòng đỏ trứng.

Tùy chọn, các phospholipit tổng hợp bao gồm một hoặc nhiều phospholipit được chọn từ nhóm bao gồm phosphoglycerit, sphingomyelin, phosphatidylcolin, phosphatidyletanolamin, phosphatidyl serin, phosphatidylinositol, phosphatidyl glycerol, axit glycerophosphatidic, distearyl phosphatidylcolin, dipalmitoyl

phosphatidylcolin, dipalmitoyl phosphatidyletanolamin và dimyristoyl phosphatidylcolin. Tốt hơn là, các phospholipit tổng hợp là một hoặc nhiều phospholipit được chọn từ nhóm bao gồm phosphatidylcolin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylglycerol và axit glyxerophosphatidic.

Tùy chọn, pha dầu là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm dầu thực vật và dẫn xuất dầu thực vật.

Tùy chọn, dầu thực vật bao gồm một hoặc nhiều loại dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu đậu nành, dầu ngô, dầu ô liu, dầu dừa, dầu lạc, dầu hoa trà và dầu thầu dầu;

Tùy chọn, dẫn xuất dầu thực vật bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm socbitan oleat, glyxeryl oleat, glyxeryl linoleat, polyetylen glycol glyxeryl oleat (labrafil®1944cs), glyxerol monolinoleat (Maisine35-1), etyl oleat, etyl linoleat, C8/C10 monoglyxerit, C8/C10 diglyxerit từ dầu dừa, C8/C10 triglyxerit từ dầu dừa, triglyxerit của axit caprylic, diglyxerit của axit caprylic, monoglyxerit của axit caprylic, monoglyxerit của axit capric, diglyxerit của axit capric, triglyxerit của axit capric, caprylic capric monoglyxerit, caprylic capric glyxerit, caprylic capric triglyxerit, isopropyl myristat, polyetylen glycol glyxeryl linoleat (Labrafil®M2125CS), polyetylen glycol glyxeryl laurat (Gelucire), và propylen glycol monocaprylat (Capryol 90).

Tốt hơn là, pha dầu là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm dầu đậu nành, dầu thầu dầu, etyl oleat, isopropyl myristat và caprylic capric glyxerit.

Tùy chọn, chất nhũ hóa là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm caprylic capric polyetylen glycol glyxerit (labrasol hoặc labraosol), polyetylen glycol (bao gồm PEG-200, PEG-400, PEG-600, PEG-800 (số sau PEG thể hiện khối lượng phân tử trung bình)), Tween (bao gồm Tween 20, Tween 21, Tween 40, Tween 60,

Tween 61, Tween 80, Tween 81 và Tween 85, tốt hơn là Tween 80, Tween 60, Tween 20), Span 80, polyetylen glycol glyxeryl oleat (labrafil®1944cs), polyetylen glycol glyxeryl linoleat (Labrafil®M2125CS), các phospholipit và ete octyl phenyl polyoxyetylen (X-100). Tốt hơn là, chất nhũ hóa là một hoặc nhiều chất trong số caprylic capric polyetylen glycol glyxerit (labrasol hoặc labraosol), Tween 80, Tween 85, Triton X-100 và labrafil®1944cs.

Tùy chọn, chất đồng nhũ hóa là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm etanol, propylen glycol, propylen cacbonat, ete etylen glycol monoetyl, glyxerol furfural, dimetyl isosocbit, propylen glycol monocaprylat (Capryol 90), ete dietylen glycol monoetyl (transcutol HP hoặc transcutol P), polyetylen glycol (bao gồm PEG-200, PEG-400, PEG-600 và PEG-800 (số sau PEG thể hiện khối lượng phân tử trung bình)), glyxerol, caprylic capric polyetylen glycol glyxerit (labraosol) và benzyl alcohol. Tốt hơn là, chất đồng nhũ hóa là một hoặc nhiều chất trong số ete dietylen glycol monoetyl (transcutol HP hoặc transcutol P), polyetylen glycol 400 (PEG-400), etanol và propylen glycol monocaprylat (Capryol 90).

Tùy chọn, dựa trên tổng tỷ lệ khối lượng của pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa là 100%, pha dầu chiếm 10–50% (tốt hơn là 20–40%), chất nhũ hóa chiếm 30–60% (tốt hơn là 40–60%), và chất đồng nhũ hóa chiếm 20–60% (tốt hơn là 30–50%).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm tự nhũ hóa được chất flavonoid polyphenol nêu trên. Phương pháp này bao gồm các bước bào chế sau.

(1) Bào chế phức hợp được chất flavonoid polyphenol-phospholipit: hòa tan được chất flavonoid polyphenol và các phospholipit trong dung môi hữu cơ, thực hiện phản ứng hóa hợp, và làm khô bằng cách loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được phức hợp

được chất flavonoit polyphenol-phospholipit.

Tùy chọn, dung môi hữu cơ là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm ethyl axetat, tetrahydrofuran, metanol, axeton, etanol, etanol tuyệt đối, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol, ete dietyl, ete metyl etyl, dioxan, butanon, ete dầu mỏ, hexan, xyclohexan, diclorometan, cloroform, cacbon tetraclorea, DMSO và DMF, tốt hơn là một hoặc nhiều chất trong số ethyl axetat, tetrahydrofuran, metanol, etanol, xyclohexan, DMSO và DMF.

(2) Bào chế chế phẩm tự nhũ hóa được chất flavonoit polyphenol: trộn hoàn toàn phức hợp được chất flavonoit polyphenol-phospholipit thu được ở bước (1) với pha dầu, chất nhũ hóa, và chất đồng nhũ hóa theo trình tự bất kỳ.

Ví dụ, có thể trộn hoàn toàn phức hợp được chất flavonoit polyphenol-phospholipit thu được ở bước (1) trực tiếp với pha dầu, chất nhũ hóa, và chất đồng nhũ hóa.

Ngoài ra, pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa được trộn đồng nhất để bào chế chất cô đặc tự nhũ hóa trống, và sau đó bổ sung phức hợp được chất flavonoit polyphenol-phospholipit thu được ở bước (1) vào chất cô đặc tự nhũ hóa trống và trộn hoàn toàn với nhau.

Ngoài ra, hòa tan phức hợp được chất flavonoit polyphenol-phospholipit thu được ở bước (1) trong chất bất kỳ trong số pha dầu, chất nhũ hóa hoặc chất đồng nhũ hóa, và sau đó bổ sung hai chất còn lại trong số pha dầu, chất nhũ hóa hoặc chất đồng nhũ hóa và trộn hoàn toàn với nhau.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm. Được phẩm chứa chế phẩm tự nhũ hóa được chất flavonoit polyphenol nêu trên và tá dược được dụng tùy chọn.

Tùy chọn, dạng bào chế của được phẩm bao gồm chế phẩm uống, chế phẩm tiêm,

chế phẩm dùng qua da, chế phẩm đường niêm mạc, chế phẩm hít qua phổi hoặc chế phẩm đường ruột. Tùy chọn, dạng bào chế của dược phẩm bao gồm thuốc nhỏ, chất lỏng uống, viên nén, viên nang (bao gồm viên nang mềm và viên nang cứng), hạt, hạt để pha, màng phủ, gel, bột, nhũ tương, viên nhỏ giọt, thuốc đạn, thuốc xịt, thuốc phun, thuốc xịt dạng bột, miếng dán, keo dán, dung dịch, thuốc mỡ hoặc kem.

Tá dược được dụng có thể là bất kỳ tá dược thông thường nào trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Tá dược cụ thể được chọn tùy thuộc vào cách thức dùng để điều trị cho bệnh nhân cụ thể hoặc loại bệnh và tình trạng bệnh của bệnh nhân cụ thể. Ví dụ, tá dược được dụng bao gồm chất pha loãng thông thường, chất mang, chất độn, chất kết dính, chất làm ướt, chất phân hủy, chất xúc tiến hấp thụ, chất hoạt động bề mặt, chất mang hấp phụ và chất bôi trơn trong lĩnh vực dược phẩm. Nếu cần, hương liệu, chất bảo quản và chất làm ngọt cũng có thể được thêm vào dược phẩm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol nêu trên hoặc dược phẩm nêu trên để bào chế dược chế kháng khuẩn, kháng virus, kháng viêm, ức chế dị ứng, điều hòa miễn dịch, chống khối u, chống oxy hóa, chống lão hóa, chống bức xạ tia cực tím, điều trị thiếu hụt hormone, chống tăng huyết áp, hạ mỡ máu, chống xơ vữa động mạch, chống sa sút trí tuệ, điều trị bệnh tay chân miệng, chống loãng xương hoặc bảo vệ gan.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong các ví dụ từ 1 đến 5 sau đây, tỷ lệ hóa hợp của dược chất flavonoid polyphenol và các phospholipit trong phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit được đo thông qua phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography - HPLC).

Điều kiện HPLC:

Cột sắc ký: cột Agilent ZORBAX SB C18 (250 mm×4,6 mm, 5 µm);

Pha động: 0,05% axit phosphoric-metanol (35:65, thể tích/thể tích);

Tốc độ chảy: 1,0 mL/phút;

Nhiệt độ cột: 25 °C (nhiệt độ thông thường);

Thể tích bơm vào: 10 µL bước sóng phát hiện: 275 nm.

Phương pháp xác định: 24 mg dược chất flavonoid polyphenol được cân chính xác để tham chiếu, đổ vào bình định mức 10 mL, bổ sung etanol tuyệt đối để hòa tan, và pha loãng đến thể tích. Chuyển chính xác 1 mL vào bình định mức 100 mL và bổ sung etanol tuyệt đối để pha loãng dung dịch với nồng độ 24 µg/ml làm dung dịch tham chiếu. Cân chính xác 135 mg phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit, đổ vào bình định mức 50 mL, hòa tan với etanol tuyệt đối, pha loãng đến vạch và lắc đều. chuyển chính xác 1 mL vào bình định mức 25 mL, bổ sung etanol tuyệt đối để hòa tan, pha loãng đến vạch, lắc đều làm dung dịch thử nghiệm A. Cân chính xác 135 mg phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit, đổ vào bình định mức 50 mL, bổ sung n-hexan để hòa tan, pha loãng đến thể tích, lắc đều, và lọc thông qua màng hữu cơ 0,45 µm. Chuyển chính xác 1 mL dịch lọc vào bình định mức 25 mL, thổi bằng nitơ để loại bỏ dung môi, bổ sung etanol tuyệt đối để hòa tan, pha loãng đến vạch, và lắc đều làm dung dịch thử nghiệm B. Đo chính xác 10 µL mỗi dung dịch tham chiếu, dung dịch thử nghiệm A và dung dịch thử nghiệm B và xác định theo phương pháp HPLC nêu trên. Ghi lại sắc ký đồ và tính hàm lượng của phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit bằng phương pháp ngoại chuẩn theo diện tích đỉnh, được ghi nhận riêng biệt như là Wsum và Wcom.

Tỷ lệ hóa hợp được tính theo công thức sau:

$$\% \text{Tỷ lệ hóa hợp} = (W_{\text{com}}/W_{\text{sum}}) \times 100\%.$$

Ví dụ 1. Phức hợp Baicalein-phospholipit được bào chế theo tỷ lệ dược chất-lipit khác nhau (tỷ lệ khối lượng của thành phần baicalein so với các phospholipit từ đậu nành)

Cân chính xác thành phần baicalein và các phospholipit từ đậu nành theo tỷ lệ dược chất-lipit trong bảng 1, đổ vào bình cô quay 1000 mL, bổ sung lượng tetrahydrofuran thích hợp, trộn với nhau, và lắc đều. Sau khi hòa tan hoàn toàn thành phần baicalein và các phospholipit và dung dịch hợp chất trong, để yên bình cô quay trong 15-30 phút và đặt trên thiết bị cô quay để làm bay hơi dung môi ở 40 °C. Sau khi chất trong bình cô quay sủi bọt và có hình dạng tổ ong, thực hiện quá trình cô quay liên tục trong 1-2 giờ. Sau khi bào chế phức hợp baicalein-phospholipit, đưa bình cô quay được vào tủ sấy để sấy trong 3 ngày, sau đó cạo nhẹ nhàng chất rắn, phức hợp baicalein-phospholipit và cho vào tủ sấy để bảo quản cho lần sử dụng sau.

Bảng 1. Công thức phức hợp baicalein-phospholipit với tỷ lệ dược chất-lipit khác nhau và tỷ lệ hóa hợp của chúng

Phức hợp số	BAPC-	BAPC-2	BAPC-3	BAPC-4	BAPC-5
Tỷ lệ dược chất-lipit (thể tích:thể tích)	1:3	1:4	1:5	1:6	1:7
Tỷ lệ hóa hợp (%)	99,5	100,5	99,3	100,2	99,1

Ví dụ 2. Phức hợp baicalein-phospholipit được bào chế sử dụng các dung môi hữu cơ khác nhau

Phương pháp tương tự được sử dụng như trong ví dụ 1 ngoại trừ rằng thành phần baicalein và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp với tỷ lệ khối lượng là 1:3.5 (khối lượng/khối lượng) và etyl axetat, metanol, axeton, etanol, etanol tuyệt đối, n-

propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol, ete dietyl, ete metyl etyl, dioxan, butanon, ete dầu mỡ, hexan, xyclohexan, diclorometan, cloroform, cacbon tetracolorua, DMSO và DMF được sử dụng làm dung môi để bào chế phức hợp baicalein-phospholipit. Xác định tỷ lệ hóa hợp.

Kết quả chỉ ra rằng khi các dung môi hữu cơ nêu trên được sử dụng, tất cả các phức hợp baicalein-phospholipit thu được có tỷ lệ hóa hợp lớn hơn 80%.

Ví dụ 3. Phức hợp baicalein-phospholipit được bào chế sử dụng các phospholipit khác nhau

Phương pháp tương tự được sử dụng như trong ví dụ 1 ngoại trừ rằng thành phần baicalein và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp với tỷ lệ khối lượng là 1:3.5 (khối lượng/khối lượng) và các phospholipit tự nhiên như phospholipit từ lòng đỏ trứng hoặc phospholipit từ đậu nành hoặc phospholipit tổng hợp như phosphoglyxerit, sphingomyelin, phosphatidylcolin, phosphatidyletanolamin, phosphatidyl serin, phosphatidylinositol, phosphatidyl glyxerol, axit glyxerophosphatidic, distearyl phosphatidylcolin, dipalmitoyl phosphatidylcolin, dipalmitoyl phosphatidyletanolamin hoặc dimyristoyl phosphatidylcolin được sử dụng như là nguyên liệu lipid để bào chế phức hợp baicalein-phospholipit. Xác định tỷ lệ hóa hợp.

Kết quả chỉ ra rằng tất cả các phức hợp baicalein-phospholipit thu được có tỷ lệ hóa hợp lớn hơn 80%.

Ví dụ 4. Phức hợp baicalein-phospholipit được bào chế sử dụng thành phần baicalein từ các nguồn khác nhau

Phương pháp tương tự được sử dụng như trong ví dụ 1 ngoại trừ rằng thành phần baicalein và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp theo tỷ lệ khối lượng 1:3,5 (khối lượng/khối lượng) và baicalein được tổng hợp hóa học hoặc các chiết xuất

baicalein (với hàm lượng baicalein lớn hơn hoặc bằng 50%) được chiết xuất từ y học cổ truyền Trung Quốc được sử dụng để bào chế một loạt các phức hợp baicalein-phospholipit. Xác định tỷ lệ hóa hợp.

Baicalein tổng hợp được sử dụng trong ví dụ này được mua từ Nanjing Zelang Biotechnology Co., Ltd.

Chiết xuất baicalein sử dụng trong ví dụ này được bào chế theo phương pháp sau: sàng bột *scutellaria baicalensis* qua rây 20 mắt lưới, bổ sung 5 lần nước so với bột, thủy phân bằng enzym ở 38 °C trong 24 giờ, làm khô đến khối lượng không đổi để thu được bột *scutellaria baicalensis* đã được thủy phân bằng enzym; sau đó, bổ sung riêng biệt 10 lần ethanol với nồng độ khác nhau (10%, 30%, 50%, 70%, 100%) so với bột này, chiết 3 lần dưới điều kiện áp suất giảm và làm khô đến khối lượng không đổi để thu được các chiết xuất baicalein với hàm lượng khác nhau.

Kết quả là, tất cả các phức hợp baicalein-phospholipit có tỷ lệ hóa hợp lớn hơn 80%.

Ví dụ 5. Bào chế các phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit khác nhau

Phương pháp tương tự được sử dụng như trong ví dụ 1 ngoại trừ rằng proantoxyanidin, quecetin, curcumin hoặc resveratrol và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp theo tỷ lệ 1:3.5 (khối lượng/khối lượng) để bào chế một loạt các phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit. Kết quả chỉ ra rằng tỷ lệ hóa hợp dược chất lớn hơn 90%, xem bảng 2.

Bảng 2. Tỷ lệ hóa hợp dược chất của các phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit khác nhau

Phức hợp số	BAPC-6	BAPC-7	BAPC-8	BAPC-9
-------------	--------	--------	--------	--------

Dược chất	Proantoxyanidin	Quecetin	Curcumin	Resveratrol
Tỷ lệ hóa hợp (%)	98,2	99,1	97,8	99,5

Theo các ví dụ, ví dụ so sánh và ví dụ thử nghiệm sau đây:

1. Kích thước hạt của chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol sau khi được nhũ hóa được xác định theo phương pháp sau:

Chuyển 200 μL chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol sử dụng pipet và bổ sung từ từ vào nước cất (trong nồi cách thủy ở 37°C , khuấy từ từ). Ghi lại thời gian nhũ hóa của chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol, và đo trực tiếp kích thước hạt của dung dịch được nhũ hóa sử dụng máy phân tích kích thước hạt bằng tia laze.

2. Tải lượng dược chất của chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol được xác định theo phương pháp sau:

Cân chính xác 0,5 g chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol, đổ vào bình định mức 10 mL, hòa tan với etanol tuyệt đối, pha loãng đến vạch, và lắc đều. Chuyển chính xác 1 mL vào bình định mức 50 mL, bổ sung etanol 95% (chứa 0,02% VC) để hòa tan, pha loãng đến vạch, và lắc đều làm dung dịch thử nghiệm. Cân chính xác 30 mg thành phần dược chất flavonoid polyphenol, đổ vào bình định mức 25 mL, bổ sung etanol tuyệt đối để hòa tan, và pha loãng đến thể tích. Chuyển chính xác 1 mL vào bình định mức 50 mL và bổ sung etanol 95% (chứa 0,02% VC) để pha loãng đến dung dịch có nồng độ $24\text{ }\mu\text{g/mL}$ làm dung dịch tham chiếu. Đo chính xác 10 μL mỗi dung dịch thử nghiệm và dung dịch tham chiếu và bơm vào máy sắc ký lỏng để tách và phân tích. Cột sắc ký là cột Agilent ZORBAX SB C18 (250 mm $\times$ 4,6 mm, 5 μm), pha động là axit phosphoric-metanol 0,05% (35:65, thể tích/thể tích), tốc độ chảy là 1,0 mL/phút, nhiệt độ cột là 25°C , và bước sóng phát hiện là 275 nm. Ghi lại sắc ký đồ và

tính tải lượng được chất của chế phẩm tự nhũ hóa được chất flavonoid polyphenol bằng phương pháp ngoại chuẩn theo diện tích đỉnh.

Ví dụ 6. Sáng lọc pha dầu, chất nhũ hóa, chất đồng nhũ hóa được sử dụng trong chế phẩm tự nhũ hóa được chất flavonoid polyphenol và tỷ lệ của chúng

(a) Bào chế sơ bộ chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein

(1) Baicalein và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp theo tỷ lệ khối lượng 1:3,5 (khối lượng/khối lượng), cho phản ứng hóa hợp với tetrahydrofuran làm dung môi, sau đó loại bỏ dung môi hữu cơ và làm khô để thu được phức hợp baicalein-phospholipit.

(2) Với etyl oleat làm pha dầu, caprylic capric polyetylen glycol glyxerit (labraosol) làm chất nhũ hóa và HP làm chất đồng nhũ hóa, cân chính xác pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa theo tỷ lệ 2:5:3, đổ vào bình chứa thích hợp, và trộn đều để thu được chất cô đặc tự nhũ hóa trắng.

(3) Cân lượng thích hợp (30% khối lượng của chất cô đặc tự nhũ hóa trắng) của phức hợp baicalein-phospholipit ở bước (1), đổ vào chất cô đặc tự nhũ hóa trắng ở bước (2), và đặt trong máy lắc bể không khí ở nhiệt độ 25 °C và tốc độ quay 210 vòng/phút. Sau khi hòa tan hoàn toàn phức hợp baicalein-phospholipit, thu được chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein.

Kết quả chỉ ra rằng chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein đã được bào chế là dung dịch đồng nhất, có thể được nhũ hóa hoàn toàn trong 2 phút, và có kích thước hạt là 10–1000 nm.

(b) Bào chế chế phẩm tự nhũ hóa baicalein sử dụng các chất nhũ hóa khác nhau

Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế bằng phương pháp tương tự như trong (a) ngoại trừ rằng labrasol được thay thế bằng một trong số PEG-400, Tween 80,

Tween 60, Tween 20, Tween 85, Span 80, polyetylen glycol glyxeryl oleat (labrafil®1944cs), polyetylen glycol glyxeryl linoleat (Labrafil®M2125CS), các phospholipit và ete octyl phenyl polyoxyetylen ete (Triton X-100), sự kết hợp của caprylic capric polyetylen glycol glyxerit và Tween 80, sự kết hợp của caprylic capric polyetylen glycol glyxerit và PEG-400, sự kết hợp của caprylic capric polyetylen glycol glyxerit và ete octyl phenyl polyoxyetylen, sự kết hợp của caprylic capric polyetylen glycol glyxerit và các phospholipit, sự kết hợp của Tween 80 và PEG-400, sự kết hợp của Tween 80 và ete octyl phenyl polyoxyetylen hoặc sự kết hợp của Tween 80 và các phospholipit làm chất nhũ hóa để bào chế chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein.

Kết quả chỉ ra rằng chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein đã được bào chế là dung dịch đồng nhất, có thể được nhũ hóa hoàn toàn trong 2 phút, và có kích thước hạt là 10–1000 nm.

(c) Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế sử dụng các chất đồng nhũ hóa khác nhau

chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế bằng phương pháp tương tự như trong (a) ngoại trừ rằng transcutool HP được thay thế bằng một trong số etanol, propylen glycol, polyetylen glycol, propylen cacbonat, ete etylen glycol monoetyl, glyxerol, furfural, dimetyl isosocbit, transcutool P, PEG 400, glyxerol, labraosol và benzyl alcohol, sự kết hợp của transcutool HP và etanol, sự kết hợp của transcutool HP và propylen glycol, sự kết hợp của transcutool HP và PEG 400, sự kết hợp của transcutool HP và glyxerol, sự kết hợp của transcutool HP và ete etylen glycol monoetyl, sự kết hợp của labraosol và etanol, sự kết hợp của labraosol và propylen glycol, sự kết hợp của labraosol và PEG 400 hoặc sự kết hợp của labraosol và glyxerol làm chất đồng nhũ hóa và Tween 80 làm chất nhũ hóa để bào chế chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein.

Kết quả chỉ ra rằng chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein đã được bào chế là dung dịch đồng nhất, có thể được nhũ hóa hoàn toàn trong 2 phút, và có kích thước hạt là 10–1000 nm.

(d) Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế sử dụng các pha dầu khác nhau

Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế bằng phương pháp tương tự như trong (a) ngoại trừ rằng etyl oleat được thay thế bằng một trong số dầu đậu nành, dầu ngô, dầu ô liu, dầu dừa, dầu lạc, dầu hoa trà, dầu thầu dầu, socbitan oleat, glyxeryl oleat, glyxeryl linoleat, polyetylen glycol glyxeryl oleat (labrafil®1944cs), Maisine35-1, etyl linoleat, C8/C10 monoglyxerit, C8/C10 diglyxerit từ dầu dừa, C8/C10 triglyxerit từ dầu dừa, triglyxerit của axit caprylic, diglyxerit của axit caprylic, monoglyxerit của axit caprylic, monoglyxerit của axit capric, diglyxerit của axit capric, triglyxerit của axit capric, caprylic capric monoglyxerit, caprylic capric glyxerit, caprylic capric triglyxerit, isopropyl myristat, polyetylen glycol glyxeryl linoleat (Labrafil®M2125CS), Gelucire và Capryol 90, sự kết hợp của etyl oleat và caprylic capric glyxerit, sự kết hợp của etyl oleat và isopropyl myristat, sự kết hợp của etyl oleat và dầu đậu nành, sự kết hợp của polyetylen glycol glyxeryl linoleat và etyl linoleat, sự kết hợp của polyetylen glycol glyxeryl linoleat và dầu ô liu, sự kết hợp của polyetylen glycol glyxeryl linoleat và monoglyxerit của axit caprylic làm pha dầu, và Tween 80 được sử dụng làm chất nhũ hóa để bào chế chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein.

Kết quả chỉ ra rằng chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein đã được bào chế là dung dịch đồng nhất, có thể được nhũ hóa hoàn toàn trong 2 phút, và có kích thước hạt là 10–1000 nm.

(e) Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế sử dụng các tỷ lệ pha dầu, chất nhũ hóa, và chất đồng nhũ hóa khác nhau

(1) Baicalein và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp theo tỷ lệ khối lượng là 1:3,5 (khối lượng/khối lượng), cho phản ứng hóa hợp với tetrahydrofuran làm dung môi, sau đó loại bỏ dung môi hữu cơ và làm khô để thu được phức hợp baicalein-phospholipit.

(2) Với etyl oleat làm pha dầu, Tween 80 làm chất nhũ hóa và transcitol HP làm chất đồng nhũ hóa, cân chính xác pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa theo tỷ lệ 10%:60%:30%, 20%:50%:30% hoặc 20%:40%:40% dựa trên tỷ lệ tổng khối lượng của 3 thành phần này là 100%, đổ vào bình chứa thích hợp, và trộn đều để thu được chất cô đặc tự nhũ hóa trống.

(3) cân lượng thích hợp (30% khối lượng của chất cô đặc tự nhũ hóa trống) của phức hợp baicalein-phospholipit ở bước (1), đổ vào chất cô đặc tự nhũ hóa trống ở bước (2), và đặt trong máy lắc bể không khí ở nhiệt độ 25 °C và tốc độ quay 210 vòng/phút. Sau khi hòa tan hoàn toàn phức hợp baicalein-phospholipit, thu được chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein.

Kết quả chỉ ra rằng chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein đã được bào chế là dung dịch đồng nhất, có thể được nhũ hóa hoàn toàn trong 2 phút, và có kích thước hạt là 10–1000 nm.

Ví dụ 7. Nghiên cứu tải lượng dược chất của chế phẩm tự nhũ hóa dược chất flavonoid polyphenol

(1) Dược chất flavonoid polyphenol (baicalein, proantocyanidin, quercetin, curcumin và resveratrol) và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp theo tỷ lệ khối lượng 1:3.5 (khối lượng/khối lượng), cho phản ứng hóa hợp với tetrahydrofuran làm dung môi, sau đó loại bỏ dung môi hữu cơ và làm khô để thu được lần lượt phức hợp baicalein-phospholipit, phức hợp proantocyanidin-phospholipit, phức hợp quercetin-

phospholipit, phức hợp curcumin-phospholipit và phức hợp resveratrol-phospholipit.

(2) Với etyl oleat làm pha dầu, labraosol làm chất nhũ hóa và transcutol HP làm chất đồng nhũ hóa, cân chính xác pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa theo tỷ lệ 2:5:3, đổ vào bình chứa thích hợp, và trộn đều để thu được chất cô đặc tự nhũ hóa trắng.

(3) Cân lượng thích hợp phức hợp baicalein-phospholipit, phức hợp proantoxyanidin-phospholipit, phức hợp quecetin-phospholipid, phức hợp curcumin-phospholipit hoặc phức hợp resveratrol-phospholipit ở bước (1), đổ 5 g pha dầu (etyl oleat) hoặc chất cô đặc tự nhũ hóa trắng ở bước (2), nung nóng đến 37 °C, và khuấy hoặc cắt nhỏ để trộn và hòa tan hoàn toàn mỗi phức hợp phospholipit. Để chúng ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ để quan sát liệu được chất đã kết tủa không. Nếu được chất không kết tủa, thì bổ sung lượng thích hợp mỗi phức hợp phospholipit và thao tác theo cách tương tự đến khi được chất kết tủa. Lấy phần nổi và ly tâm ở 12000 vòng/phút trong 20 phút. Sau đó, lấy phần nổi và xác định độ tan bão hòa của mỗi phức hợp được chất flavonoid polyphenol-phospholipit trong pha dầu và chất cô đặc tự nhũ hóa trắng bằng phương pháp HPLC nêu trên.

Kết quả thử nghiệm chỉ ra rằng phức hợp baicalein-phospholipit có thể làm tăng độ tan bão hòa của baicalein trong dầu từ 0,3 mg/g đến hơn 60 mg/g và làm tăng độ tan bão hòa của baicalein trong chất cô đặc tự nhũ hóa trắng (tải lượng được chất của chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein) từ 20 mg/g đến hơn 100 mg/g.

Các phức hợp phospholipit của proantoxyanidin, quecetin, curcumin và resveratrol có thể làm giảm độ tan bão hòa của thành phần được hoạt tính tương ứng trong dầu đến hơn 60 mg/g và làm tăng độ tan bão hòa trong chất cô đặc tự nhũ hóa trắng đến hơn 100 mg/g.

Thử nghiệm trên chỉ ra rằng chế phẩm tự nhũ hóa được chất flavonoit polyphenol của sáng chế có tải lượng được chất cao.

Ví dụ 8. Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế sử dụng các pha dầu khác nhau với phức hợp baicalein-phospholipit làm chất trung gian

(1) Baicalein và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp theo tỷ lệ khối lượng 1:3,5 (khối lượng/khối lượng), cho phản ứng hóa hợp với tetrahydrofuran làm dung môi, sau đó loại bỏ dung môi hữu cơ và làm khô để thu được phức hợp baicalein-phospholipit.

(2) Với labrosol làm chất nhũ hóa và transcuto HP làm chất đồng nhũ hóa và sử dụng các pha dầu khác nhau thể hiện trong bảng 3, cân chính xác pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa theo tỷ lệ 2:5:3, đổ vào bình chứa thích hợp, và trộn đều để thu được chất cô đặc tự nhũ hóa trống.

(3) Cân lượng thích hợp của phức hợp baicalein-phospholipit ở bước (1) (cung cấp theo tải lượng được chất 50 mg/g), đổ vào chất cô đặc tự nhũ hóa trống ở bước (2), và đặt trong máy lắc bề không khí ở nhiệt độ 25 °C và tốc độ quay 210 vòng/phút. Sau khi hòa tan hoàn toàn phức hợp baicalein-phospholipit, thu được chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein. Xác định tải lượng được chất và kích thước hạt sau khi nhũ hóa. Kết quả được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế sử dụng các pha dầu khác nhau

Chế phẩm số	Pha dầu	Tải lượng được chất (mg/g)	Thời gian nhũ hóa (phút)	Kích thước hạt (nm)
SEDDS-1	Dầu đậu nành	50,23	1	320

SED DS-2	Dầu thầu dầu	50,76	1	150
SED DS-3	Etyl oleat	50,15	1	280
SED DS-4	Isopropyl myristat	50,34	1	403
SED DS-5	Etyl oleat:caprylic capric glyxerit (1:1)	50,54	1	230

Ví dụ 9. Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế sử dụng các chất nhũ hóa khác nhau với phức hợp baicalein-phospholipit làm chất trung gian

(1) Baicalein và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp theo tỷ lệ khối lượng 1:3.5 (khối lượng/khối lượng), cho phản ứng hóa hợp với tetrahydrofuran làm dung môi, sau đó loại bỏ dung môi hữu cơ và làm khô để thu được phức hợp baicalein-phospholipit.

(2) Với etyl oleat làm pha dầu và transcuto HP làm chất đồng nhũ hóa và sử dụng chất nhũ hóa khác nhau được thể hiện trong bảng 4, cân chính xác pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa theo tỷ lệ 2:5:3, đổ vào bình chứa thích hợp, và trộn đều để thu được chất cô đặc tự nhũ hóa trống.

(3) Cân lượng thích hợp phức hợp baicalein-phospholipit ở bước (1) (được cung cấp theo tải lượng dược chất 50 mg/g), đổ vào chất cô đặc tự nhũ hóa trống ở bước (2), và đặt trong máy lắc bề không khí ở nhiệt độ 25 °C và tốc độ quay 210 vòng/phút. Sau khi hòa tan hoàn toàn phức hợp baicalein-phospholipit, thu được chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein. Xác định tải lượng dược chất và kích thước hạt sau khi nhũ hóa. Kết quả được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4. Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế sử dụng chất nhũ hóa khác

Chế phẩm số	Chất nhũ hóa	Tải lượng được chất (mg/g)	Thời gian nhũ hóa (phút)	Kích thước hạt (nm)
SEDDES-6	Labrasol	50,28	1	280
SEDDES-7	Tween 80	50,34	1	335
SEDDES-8	Triton X-100	50,68	1	280
SEDDES-9	Labrafil®1944cs	50,10	1	200
SEDDES-10	Span 80	50,27	1	450

Ví dụ 10. Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế sử dụng các chất đồng nhũ hóa khác nhau với phức hợp baicalein-phospholipit làm chất trung gian

(1) Baicalein và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp theo tỷ lệ khối lượng 1:3,5 (khối lượng/khối lượng), cho phản ứng hóa hợp với tetrahydrofuran làm dung môi, sau khi loại bỏ dung môi hữu cơ và làm khô để thu được phức hợp baicalein-phospholipit.

(2) Với etyl oleat làm pha dầu và labrosol làm chất nhũ hóa và sử dụng chất đồng nhũ hóa khác nhau thể hiện trong bảng 5, cân chính xác pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa theo tỷ lệ 2:5:3, đổ vào bình chứa thích hợp, và trộn đều để thu được chất cô đặc tự nhũ hóa trống.

(3) Cân lượng thích hợp phức hợp baicalein-phospholipit ở bước (1) (được cung cấp theo tải lượng được chất 50 mg/g), đổ chất cô đặc tự nhũ hóa trống ở bước (2), và đặt trong máy lắc bề không khí ở nhiệt độ 25 °C và tốc độ quay 210 vòng/phút. Sau khi hòa tan hoàn toàn phức hợp baicalein-phospholipit, thu được chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein. Xác định tải lượng được chất và kích thước hạt sau khi nhũ hóa. Kết quả được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5. Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế suwe dụng các chất đồng nhũ hóa khác nhau

Chế phẩm số	Chất đồng nhũ hóa	Tải lượng dược chất (mg/g)	Thời gian nhũ hóa (phút)	Kích thước hạt (nm)
SEDDS-11	Transcutol HP	50,54	1	280
SEDDS-12	Capryol 90	50,42	1	450
SEDDS-13	Etanol	50,41	1	170
SEDDS-14	Propylen glycol	50,23	1	300
SEDDS-15	Glyxerol	50,19	1	610

Ví dụ 11. Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế theo tỷ lệ pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa khác nhau với phức hợp baicalein-phospholipit làm chất trung gian

(1) Baicalein và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp theo tỷ lệ khối lượng 1:3,5 (khối lượng/khối lượng), cho phản ứng hóa hợp với tetrahydrofuran làm dung môi, sau đó loại bỏ dung môi hữu cơ và làm khô để thu được phức hợp baicalein-phospholipit.

(2) Với etyl oleat làm pha dầu, labrosol làm chất nhũ hóa và transcutol HP làm chất đồng nhũ hóa, cân chính xác pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa theo các tỷ lệ pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa khác nhau trong bảng 6, đổ vào bình chứa thích hợp, và trộn đều để thu được chất cô đặc tự nhũ hóa trống.

(3) Cân lượng thích hợp của phức hợp baicalein-phospholipit ở bước (1) (được cung cấp theo tải lượng dược chất 50 mg/g), đổ vào chất cô đặc tự nhũ hóa trống ở bước (2), và đặt trong máy lắc bề không khí ở nhiệt độ 25 °C và tốc độ quay 210 vòng/phút.

Sau khi hòa tan hoàn toàn phức hợp baicalein-phospholipit, thu được chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein. Xác định tải lượng dược chất và kích thước hạt sau khi nhũ hóa. Kết quả được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6. Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế theo các tỷ lệ pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa khác nhau

Chế phẩm số	Pha dầu:Chất nhũ hóa:Chất đồng nhũ hóa (khối lượng/khối lượng)	Tải lượng dược chất (mg/g)	Thời gian nhũ hóa (phút)	Kích thước hạt (nm)
SEDDS-16	2:4:4	50,31	1	730
SEDDS-17	2:5:3	50,29	1	280
SEDDS-18	2:6:2	50,51	1	260
SEDDS-19	3:4:3	50,30	1	440
SEDDS-20	3:5:2	50,11	1	370

Ví dụ 12. Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein với các tải lượng dược chất khác nhau được bào chế với phức hợp baicalein-phospholipid làm chất trung gian

(1) Baicalein và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp theo tỷ lệ khối lượng 1:3.5 (khối lượng/khối lượng), cho phản ứng hóa hợp với tetrahydrofuran làm dung môi, sau đó loại bỏ dung môi hữu cơ và làm khô để thu được phức hợp baicalein-phospholipit.

(2) Với etyl oleat làm pha dầu, labrosol làm chất nhũ hóa và transcutool HP làm chất đồng nhũ hóa, cân chính xác pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa theo tỷ lệ 2:5:3, đổ vào bình chứa thích hợp, và trộn đều để thu được chất cô đặc tự nhũ hóa trong.

(3) Cân các lượng phức hợp baicalein-phospholipit khác nhau ở bước (1), đổ vào chất cô đặc tự nhũ hóa trống ở bước (2), và đặt trong máy lắc bể không khí ở nhiệt độ 25 °C và tốc độ quay 210 vòng/phút. Sau khi hòa tan hoàn toàn phức hợp baicalein-phospholipit, thu được chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein với các tải lượng dược chất khác nhau. Xác định tải lượng dược chất và kích thước hạt sau khi nhũ hóa. Kết quả được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7. Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein với các tải lượng dược chất khác nhau

Chế phẩm số	Tải lượng dược chất (mg/g)	Thời gian nhũ hóa (phút)	Kích thước hạt (nm)
SEDDS-21	20,18	1	98
SEDDS-22	50,14	1	280
SEDDS-23	70,44	1	400
SEDDS-24	80,65	1	480
SEDDS-25	100,27	1	500

Ví dụ 13. Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế với các phức hợp baicalein-phospholipit có tỷ lệ dược chất-lipit khác nhau làm chất trung gian

(1) Với etyl oleat làm pha dầu, labrosol làm chất nhũ hóa và transcutool HP làm chất đồng nhũ hóa, cân chính xác pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa theo tỷ lệ 2:5:3, đổ vào bình chứa thích hợp, và trộn đều để thu được chất cô đặc tự nhũ hóa trống.

(2) Cân một loạt các phức hợp baicalein-phospholipit trong ví dụ 1 (được cung cấp theo tải lượng dược chất 100 mg/g), đổ vào chất cô đặc tự nhũ hóa trống ở bước (1), và đặt trong máy lắc bể không khí ở nhiệt độ 25 °C và tốc độ quay 210 vòng/phút.

Sau khi hòa tan hoàn toàn phức hợp baicalein-phospholipit, thu được chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein. Xác định tải lượng dược chất và kích thước hạt sau khi nhũ hóa. Kết quả được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 8. Chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế sử dụng các phức hợp baicalein-phospholipit có tỷ lệ dược chất-lipit khác nhau

Chế phẩm số	Phức hợp baicalein-phospholipit số	Tải lượng dược chất (mg/g)	Thời gian nhũ hóa (phút)	Kích thước hạt (nm)
SEDDS-	BAPC-1	100,12	1	472
SEDDS-	BAPC-2	100,23	1	513
SEDDS-	BAPC-3	100,33	1	535
SEDDS-	BAPC-4	100,41	1	564
SEDDS-	BAPC-5	100,27	1	593

Ví dụ 14. Bào chế các chế phẩm tự nhũ hóa khác nhau của dược chất flavonoid polyphenol

(1) Với etyl oleat làm pha dầu, labrosol làm chất nhũ hóa và transcuto HP làm chất đồng nhũ hóa, cân chính xác pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa theo tỷ lệ 2:5:3, đổ vào bình chứa thích hợp, và trộn đều để thu được chất cô đặc tự nhũ hóa trống.

(2) Cân một loạt các phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit (được cung cấp theo tải lượng dược chất 20 mg/g để bào chế các chế phẩm SEDDS-31, SEDDS-32, SEDDS-33 và SEDDS-34 và được cung cấp theo tải lượng dược chất 100 mg/g để bào chế các chế phẩm SEDDS-35, SEDDS-36, SEDDS-37 và SEDDS-38), đổ vào chất cô đặc tự nhũ hóa trống ở bước (1), và đặt trong máy lắc bể không khí ở nhiệt

độ 25 °C và tốc độ quay 210 vòng/phút. Sau khi hòa tan hoàn toàn phức hợp được chất flavonoid polyphenol-phospholipid, thu được chế phẩm tự nhũ hóa được chất flavonoid polyphenol. Xác định tải lượng được chất và kích thước hạt sau khi nhũ hóa. Thu được các chế phẩm tự nhũ hóa của được chất flavonoid polyphenol với các tải lượng được chất khác nhau và các kích thước hạt khác nhau. Kết quả được thể hiện trong bảng 9.

Bảng 9. Chế phẩm tự nhũ hóa của được chất flavonoid polyphenol được bào chế sử dụng các phức hợp được chất flavonoid polyphenol-phospholipid khác nhau

Chế phẩm số	Phức hợp phospholipid số	Tải lượng được chất (mg/g)	Thời gian nhũ hóa (min)	Kích thước (nm)
SEDDS-31	BAPC-6	20,05	1	85
SEDDS-32	BAPC-7	20,71	1	92
SEDDS-33	BAPC-8	20,32	1	76
SEDDS-34	BAPC-9	20,18	1	105
SEDDS-35	BAPC-6	100,22	1	476
SEDDS-36	BAPC-7	100,47	1	535
SEDDS-37	BAPC-8	100,32	1	512
SEDDS-38	BAPC-9	100,13	1	581

Như có thể nhìn thấy từ kết quả của ví dụ 6 đến 14, tất cả các chế phẩm tự nhũ hóa của được chất flavonoid polyphenol theo sáng chế có thể được nhũ hóa nhanh chóng để tạo thành các giọt kích thước nano. Chế phẩm tự nhũ hóa của được chất flavonoid polyphenol với tải lượng được chất khác nhau được bào chế ở ví dụ 7 đến 12. Chế phẩm tự nhũ hóa được chất flavonoid polyphenol theo sáng chế có tải lượng được chất lớn hơn 100 mg/g theo yêu cầu.

Ví dụ thử nghiệm 1. Nghiên cứu sự ổn định vật lý của chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein theo sáng chế, hệ tự vi nhũ hóa flavonoid polyphenol trong tài liệu 2-7 và chế phẩm tự nhũ hóa trong ví dụ so sánh 1

(1) Ví dụ so sánh 1. Bào chế chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein bọc thành phần baicalein

Với etyl oleat làm pha dầu, Tween 80 làm chất nhũ hóa và transcuto HP làm chất đồng nhũ hóa, cân chính xác pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa theo tỷ lệ 2:5:3, đổ vào bình chứa thích hợp, và trộn đều để thu được chất cô đặc tự nhũ hóa trắng. Cân thành phần baicalein, đổ vào chất cô đặc tự nhũ hóa trắng, và đặt trong máy lắc bể không khí ở nhiệt độ 25 °C và tốc độ quay 210 vòng/phút, lắc trong 24 h, và ly tâm ở 12000 vòng/phút trong 15 phút. Lấy phần nổi để bào chế được chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein bọc thành phần baicalein.

(2) Ví dụ so sánh 2. Bào chế chế phẩm tự nhũ hóa cho phức hợp silymarin-phospholipit

Theo phương pháp trong tài liệu Studies on Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS) of Silymarin and Silymarin-Phospholipid Complex [D] (Linjie LIU, Shenyang, Shenyang Pharmaceutical University, 2007), với axeton làm dung môi, nung nóng silymarin và các phospholipit từ đậu nành có tỷ lệ khối lượng 1:1 để hồi lưu ở 55 °C, cô đặc dưới điều kiện áp suất giảm đến thể tích chất lỏng, bổ sung nhanh vào n-hexan để thu được kết tủa màu vàng. Lọc chất lỏng phía trên, là nhũ tương màu trắng vàng, dưới điều kiện áp suất giảm, và rửa kết tủa bằng n-hexan và làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ phòng để thu được chất rắn màu trắng vàng, đó là phức hợp silymarin-phospholipit. Cân 70 g phức hợp silymarin-phospholipit, bổ sung 250 g hỗn hợp etyl oleat và MCT (1:1), tạo xoáy để hòa tan, bổ sung 200 g Cremophor EL và 50

g Transcutol, và trộn nhẹ nhàng trong nồi cách thủy ở 37 °C để thu được chế phẩm tự nhũ hóa.

(3) Theo công thức và phương pháp bào chế được mô tả trong tài liệu 2 đến 7 (như được mô tả trong phần Tình trạng kỹ thuật của sáng chế), bào chế lần lượt hệ tự vi nhũ hóa proantoxyanidin YZ-1, hệ tự vi nhũ hóa quecxin YZ-2, hệ tự vi nhũ hóa curcumin YZ-3, hệ tự vi nhũ hóa resveratrol YZ-4, hệ tự vi nhũ hóa baicalein YZ-5 và hệ tự vi nhũ hóa baicalein YZ-6.

(4) Để riêng biệt YZ-1, YZ-2, YZ-3, YZ-4, YZ-5, YZ-6, chế phẩm tự nhũ hóa trong ví dụ so sánh 1 và chế phẩm tự nhũ hóa của silymarin trong ví dụ so sánh 2, và chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein, chế phẩm tự nhũ hóa của proantoxyanidin, chế phẩm tự nhũ hóa của quecxin, chế phẩm tự nhũ hóa của curcumin và chế phẩm tự nhũ hóa của resveratrol được bào chế trong các ví dụ ở trên của sáng chế ở 4 °C và ở nhiệt độ phòng trong 5 ngày, một tháng và hai tháng. Quan sát những thay đổi về hình thức đã được quan sát và nghiên cứu sự ổn định vật lý. Các kết quả liên quan được thể hiện trong bảng 10.

Bảng 10

Tên	Ban đầu	5 ngày		1 tháng		2 tháng	
		4 °C	Nhiệt độ phòng	4 °C	Nhiệt độ phòng	4 °C	Nhiệt độ phòng

YZ-1	Sạch và trong suốt	Bán rắn	Sạch và trong suốt	Bán rắn	Sạch và trong suốt	Bán rắn	Kết tủa của dược chất
YZ-2	Sạch và trong suốt	Kết tủa	Sạch và trong suốt	Kết tủa	Kết tủa của dược chất	Kết tủa	Kết tủa của dược chất
YZ-3	Sạch và trong suốt	Bán rắn	Sạch và trong suốt	Bán rắn	Kết tủa của dược chất	Bán rắn	Kết tủa của dược chất
YZ-4	Sạch và trong suốt	Bán rắn	Sạch và trong suốt	Bán rắn	Sạch và trong suốt	Bán rắn	Kết tủa của dược chất
YZ-5	Sạch và trong suốt	Kết tủa của dược chất	Sạch và trong suốt	Kết tủa của dược chất	Kết tủa của dược chất	Kết tủa của dược chất	Kết tủa của dược chất

YZ-6	Sạch và trong suốt	Bán rắn	Sạch và trong suốt	Bán rắn	Kết tủa của dược chất	Bán rắn	Kết tủa của dược chất
Ví dụ so sánh 1	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Kết tủa của dược chất	Sạch và trong suốt
Ví dụ so sánh 2	Sạch và trong suốt	Kết tủa của dược chất	Sạch và trong suốt	Kết tủa của dược chất	Sạch và trong suốt	Kết tủa của dược chất	Sạch và trong suốt
SEDDS-4	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt
SEDDS-8	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt

SEDDS-12	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt
SEDDS-16	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt
SEDDS-25	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt
SEDDS-29	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt
SEDDS-31	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt

SEDDS-32	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt
SEDDS-33	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt
SEDDS-34	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt
SEDDS-35	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt
SEDDS-36	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt

SEDDS-37	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt
SEDDS-38	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt	Sạch và trong suốt

Kết quả chỉ ra rằng một loạt các chế phẩm tự nhũ hóa của dược chất flavonoid polyphenol được bào chế theo tài liệu 2 đến 7 và ví dụ so sánh 1 và 2 dễ dàng tạo thành chất bán rắn hoặc kết tủa sau khi để ở 4 °C, kết tủa của dược chất xuất hiện sau khi để ở nhiệt độ phòng trong 1 đến 2 tháng, thể hiện độ ổn định kém.

Chế phẩm tự nhũ hóa của dược chất flavonoid polyphenol với phức hợp dược chất flavonoid polyphenol-phospholipit làm chất mang theo sáng chế vẫn sạch và trong suốt về hình thức và có độ ổn định cao sau khi để ở 4 °C và ở nhiệt độ phòng trong 2 tháng.

Ví dụ thử nghiệm 2. Nghiên cứu về dược động học huyết tương

(1) Bào chế chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein với phức hợp baicalein-phospholipit làm chất trung gian

(a) Baicalein và các phospholipit từ đậu nành được cung cấp theo tỷ lệ khối lượng 1:3.5 (khối lượng/khối lượng), cho phản ứng hóa hợp với tetrahydrofuran làm dung môi, sau đó loại bỏ dung môi hữu cơ và làm khô để thu được phức hợp baicalein-phospholipit. (b) Với etyl oleat làm pha dầu, Tween 80 làm chất nhũ hóa và transcuto HP làm chất đồng nhũ hóa, cân chính xác pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa

theo tỷ lệ 2:5:3, đổ vào bình chứa thích hợp, và trộn đều để thu được chất cô đặc tự nhũ hóa trắng. (c) Cân lượng thích hợp phức hợp baicalein-phospholipit ở bước (a), đổ vào chất cô đặc tự nhũ hóa trắng ở bước (b), và đặt trong máy lắc bể không khí ở nhiệt độ 25 °C và tốc độ quay 210 vòng/phút. Sau khi hòa tan hoàn toàn phức hợp baicalein-phospholipit, thu được chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein. Chế phẩm tự nhũ hóa được nhũ hóa hoàn toàn trong 1 phút sau khi pha loãng 100 lần với nước và đã xác định rằng kích thước hạt là 10 nm và tải lượng dược chất là 20 mg/g.

(2) Nhóm thử nghiệm

Nhóm thử nghiệm A: Cho dùng chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein được bào chế với phức hợp làm chất trung gian ở bước (1) nêu trên của sáng chế (sau đây được đánh dấu là BAPC-SMEDDS).

Nhóm thử nghiệm B: Cho dùng chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein bọc thành phần baicalein trong ví dụ so sánh 1 (sau đây được đánh dấu là OBA-SMEDDS).

Nhóm thử nghiệm C: Cho dùng thành phần baicalein (sau đây được đánh dấu là BA).

(3) Động vật thử nghiệm

Nuôi chuột Sprague-Dawley (đực, 200 g) trong 1 tuần trước khi thử nghiệm, cấm ăn thay vì uống vào đêm trước khi thử nghiệm, và được cung cấp nước tự do trong suốt quá trình thử nghiệm.

(4) Cách thức dùng thuốc và liều lượng

Chia ngẫu nhiên 15 con chuột thành 3 nhóm riêng biệt (nhóm thử nghiệm A, nhóm thử nghiệm B và nhóm thử nghiệm C), với 5 con chuột mỗi nhóm. Cung cấp qua ống thông (2–3 mL) với liều lượng 40 mg/kg. Lấy 0,3 mL máu từ mạch máu tĩnh mạch ở hốc mắt tại thời điểm 5, 15, 30, 45, 60 và 75 phút và 3, 6, 8, 10, 12 và 24 giờ sau khi

dùng thuốc, để trong ống ly tâm hình nón 1,5 mL được bổ sung trước heparin, và ly tâm ở 4000 vòng/phút trong 15 phút. Hút phần huyết tương bên trên ra, bảo quản trong tủ lạnh ở -80 °C, và rã đông ở nhiệt độ thông thường trước khi xác định.

(5) Xác định nồng độ huyết tương

Xử lý mẫu huyết tương: lấy 100 µL huyết tương, để trong ống ly tâm, hình nón 1.5 mL, bổ sung 10 µL axit ascorbic (200 mg/mL), 20 µL dung dịch nội chuẩn (500 ng/ml) và 300 µL metanol, tạo xoáy trong 60 giây, và ly tâm ở 12000 vòng/phút trong 10 phút. Sau đó, hút phần nổi ra, để trong ống ly tâm, cô đặc bằng phương pháp ly tâm để loại bỏ dung môi (40 °C), bổ sung 200 µL metanol:nước(80:20) để hòa tan, tạo xoáy trong 30 giây, và ly tâm ở 12000 vòng/phút trong 5 phút. Bơm vào 20 µL phần nổi và xác định nồng độ huyết tương theo các điều kiện sắc ký sau đây (sắc ký lỏng-khối phổ).

Điều kiện HPLC:

Cột sắc ký: cột Agilent ZORBAX SB C18 (250 mm×4,6 mm, 5 µm);

Tốc độ chảy: 1,0 mL/phút;

Thể tích bơm vào: 20 µL;

Nhiệt độ cột: 25 °C;

Pha động (rửa giải gradient, xem bảng 11): axetonitril- axit formic 0,1% làm chất rửa giải.

Bảng 11. Rửa giải gradient của pha động LC

Thời gian	Tốc độ chảy	Tỷ lệ các chất rửa giải (%)
(phút)	(mL/chảy)	(thể tích/thể tích)

		axetonitril	axit formic 0,1%
0	1,0	20	80
5	1,0	30	70
20	1,0	50	50
25	1,0	20	80
30	1,0	20	80

Điều kiện khối phổ:

Nguồn ion tia điện (Electrospray ion source - ESI), chế độ ion dương, theo dõi nhiều phản ứng (multiple reaction monitoring - MRM);

Các thông số khác: áp suất phun là 40 psi, lưu lượng khí làm khô là 9 L/phút, nhiệt độ khí làm khô là 350 °C, điện áp mao dẫn là 4000V và tỷ lệ phân chia là 1:2.

Cặp ion phát hiện MRM để định lượng: baicalin $[M+H]^+447,0 \rightarrow 271,1$;

Baicalein $[M+H]^+271,1 \rightarrow 122,8$;

6-hydroxyflavon $[M+H]^+239,0 \rightarrow 137,0$.

(6) Kết quả thử nghiệm

6.1 Sau khi uống vào cơ thể, baicalein được chuyển hóa nhanh chóng thành baicalin trong tế bào biểu mô ruột và mô gan. Đường cong nồng độ-thời gian của baicalin trong huyết tương và các thông số dược động học liên quan được thể hiện trong FIG. 1 và bảng 12.

Kết quả chỉ ra rằng C_{max} và $AUC(0-t)$ của chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein với

phức hợp baicalein-phospholipit làm chất trung gian theo sáng chế lần lượt là 7,7 lần và 4,5 lần cao hơn C_{max} và AUC(0-t) của thành phần baicalein, và lần lượt 1,9 lần và 1,3 lần cao hơn C_{max} và AUC(0-t) của chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein bọc baicalein. Sinh khả dụng tương đối của BAPC-SMEDDS và sinh khả dụng tương đối của OBA-SMEDDS (so với thành phần baicalein) được tính dựa trên nồng độ baicalin trong huyết tương lần lượt là 448,7% và 342,5%.

Bảng 12. Các thông số dược động học huyết tương của baicalin

Tên	Đơn vị	BAPC-	OBA-	BA
AUC (0-t)	mg/L*phút	3802,1±1194,3	2901,7±210,9	847,3±302,003
AUC (0-∞)	mg/L*phút	3823,3±1198,7	2939,2±220,8	848,9±301,8
MRT (0-t)	phút	320,0±44,5	420,2±69,2	354,9±34,4
MRT (0-∞)	phút	327,6±47,0	436,2±88,8	357,7±36,5
T _{max}	phút	42,0±26,8	45,0±18,4	57,0±16,4
C _{max}	mg/L	15,3±2,2	8,2±1,9	2,0±0,6
Sinh khả dụng tương đối	%	448,7	342,5	100,0

6.2. Đường cong nồng độ-thời gian của baicalein trong huyết tương và các thông số dược động học tương đối được thể hiện FIG. 2 và bảng 13. C_{max} và AUC(0-t) của chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein với phức hợp baicalein-phospholipit làm chất trung gian theo sáng chế lần lượt là 4, lần và 3,7 lần cao hơn C_{max} và AUC(0-t) của thành phần baicalein, và lần lượt là 1,9 lần và 1,2 lần cao hơn C_{max} và AUC(0-t) của chế phẩm tự nhũ hóa của baicalein bọc baicalein. Sinh khả dụng tương đối của BAPC-SMEDDS và sinh khả dụng tương đối của OBA-SMEDDS (so với thành phần baicalein) được tính dựa trên nồng độ baicalein trong huyết tương lần lượt là 374,4% và 302,3%.

Bảng 13. Các thông số dược động học huyết tương của baicalein

Tên	Đơn vị	BAPC-SMEDDS	OBA-SMEDDS	BA
AUC (0-t)	µg/L*phút	59404,7±18640,9	47961,5±10615,8	15864,8±8964,4
AUC (0-∞)	µg/L* phút	59612,0±18614,0	51506,9±10466,6	15880,4±8996,5
MRT (0-t)	phút	254,2±41,1	355,1±71,4	239,8±51,6
MRT (0-∞)	phút	259,6±48,9	476,3±234,6	240,5±52,8
Tmax	phút	48,0±16,4	39,0±27,2	75,0±64,5
Cmax	µg/L	451,0±365,6	238,0±72,5	99,1±42,0
Sinh khả dụng tương đối	%	374,4	302,3	100,0

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol, chứa phức hợp được chất polyphenol-phospholipit, pha dầu, chất nhũ hóa, chất đồng nhũ hóa,

trong đó, trong phức hợp được chất polyphenol-phospholipit, tỷ lệ khối lượng của được chất polyphenol với phospholipit là 1:1-1:8;

trong đó, pha dầu là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm etyl oleat, isopropyl myristat và caprylic capric glyxerit;

trong đó chất nhũ hóa là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm caprylic capric polyetylen glycol glyxerit, Tween 80 và octyl phenyl polyoxyetylen ete;

trong đó chất đồng nhũ hóa được chọn từ propylen glycol monocaprylat và/hoặc dietylen glycol monoetyl ete; và

trong đó pha dầu chiếm 10-30%, chất nhũ hóa chiếm 40-60%, và chất đồng nhũ hóa chiếm 30-40%, với điều kiện là tổng khối lượng của pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa là 100.

2. Chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol theo điểm 1, trong đó pha dầu là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm etyl oleat, isopropyl myristat và caprylic capric triglyxerit.

3. Chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol này có tải lượng được chất là 10–110 mg/g.

4. Chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol theo điểm 3, trong đó chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol này có tải lượng được chất là 10–100 mg/g.

5. Chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol này có kích thước hạt là 10–1000 nm.

6. Chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol theo điểm 1 hoặc 2, trong đó phospholipit là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm phospholipit tự nhiên và phospholipit tổng hợp;

trong đó, phospholipit tự nhiên bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm phospholipit từ đậu nành và phospholipit từ lòng đỏ trứng;

trong đó, phospholipit tổng hợp bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm phosphoglycerit, sphingomyelin, phosphatidylcolin, phosphatidyletanolamin, phosphatidyl serin, phosphatidylinositol, phosphatidyl glyxerol, axit glyxerophosphatidic, distearyl phosphatidylcolin, dipalmitoyl phosphatidylcolin, dipalmitoyl phosphatidyletanolamin và dimyristoyl phosphatidylcolin.

7. Chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol theo điểm 6, trong đó phospholipit tổng hợp là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm phosphatidylcolin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylglyxerol và axit glyxerophosphatidic.

8. Phương pháp bào chế chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, bao gồm các bước bào chế sau:

(1) bào chế phức hợp được chất polyphenol-phospholipit: hòa tan được chất polyphenol và phospholipit trong dung môi hữu cơ, thực hiện phản ứng hóa hợp, và làm khô với dung môi hữu cơ được loại bỏ để thu được phức hợp được chất polyphenol-phospholipit;

(2) bào chế chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol: trộn hoàn toàn phức hợp được chất polyphenol-phospholipit thu được ở bước (1) với pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa theo trình tự bất kỳ.

9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó trong bước (1) dung môi hữu cơ là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm etyl axetat, tetrahydrofuran, metanol, axeton,

etanol, etanol tuyệt đối, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol, ete dietyl, ete metyl etyl, dioxan, butanon, ete dầu mỏ, hexan, xyclohexan, diclorometan, cloroform, cacbon tetraclorea, DMSO và DMF.

10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó trong bước (1), dung môi hữu cơ là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm etyl axetat, tetrahydrofuran, metanol, etanol, xyclohexan, DMSO và DMF.

11. Phương pháp theo điểm 8, trong đó trong bước (2) phức trộn hoàn toàn hợp được chất polyphenol-phospholipit thu được ở bước (1) với pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa trực tiếp.

12. Phương pháp theo điểm 8, trong đó trong bước (2), trộn đều pha dầu, chất nhũ hóa và chất đồng nhũ hóa để bào chế chất cô đặc tự nhũ hóa trống, và sau đó bổ sung phức hợp được chất polyphenol-phospholipit thu được ở bước (1) vào chất cô đặc tự nhũ hóa trống đã được bào chế và trộn hoàn toàn với nhau.

13. Phương pháp theo điểm 8, trong đó trong bước (2), hòa tan phức hợp được chất polyphenol-phospholipit thu được ở bước (1) trong bất kỳ trong số pha dầu, chất nhũ hóa hoặc chất đồng nhũ hóa, và sau đó bổ sung hai chất còn lại trong số pha dầu, chất nhũ hóa hoặc chất đồng nhũ hóa và trộn hoàn toàn với nhau.

14. Dược phẩm chứa chế phẩm tự nhũ hóa được chất polyphenol theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và tá dược được dụng tùy chọn.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dạng bào chế của dược phẩm bao gồm chế phẩm uống, chế phẩm tiêm, chế phẩm dùng qua da, chế phẩm đường niêm mạc, chế phẩm hít qua phổi hoặc chế phẩm đường ruột.

16. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dạng bào chế của dược phẩm bao gồm thuốc nhỏ, chất lỏng uống, viên nén, viên nang, hạt, hạt để pha, màng phủ, gel, bột, nhũ tương,

viên nhỏ giọt, thuốc đạn, thuốc xịt, thuốc phun, thuốc xịt dạng bột, miếng dán, keo dán, dung dịch, thuốc mỡ hoặc kem.

1/1

FIG. 1

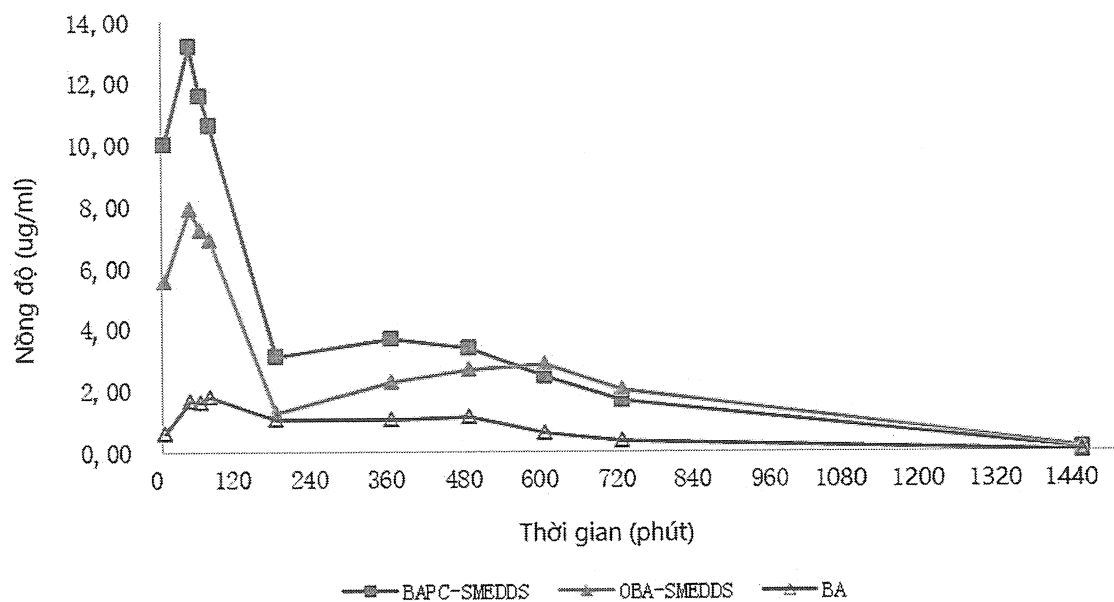


FIG. 2

