



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0045871

(51)^{2020.01} A61K 9/127; A61P 17/14; A61K 31/506; (13) B
A61K 31/58

(21) 1-2020-07510

(22) 11/04/2019

(86) PCT/KR2019/004311 11/04/2019

(87) WO 2019/245142 26/12/2019

(30) 10-2018-0069736 18/06/2018 KR

(45) 26/05/2025 446

(43) 25/03/2021 396A

(73) MOOGENE MEDI CO., LTD. (KR)

(Sampyeong-dong, KOREA BIO PARK) #C-803,700, Daewangpangyo-ro, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 13488, Republic of Korea

(72) YU, Kyeong Nam (KR).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) CHẾ PHẨM ĐỂ LÀM GIẢM TÌNH TRẠNG RỤNG LÔNG TÓC CHỨA THỂ
LIÊN HỢP CỦA LIPOSOM CÓ KÍCH THƯỚC NANO VÀ VI BONG BÓNG

(21) 1-2020-07510

(57) Sáng chế đề cập đến thể liên hợp của liposom kích thước nano và vi bong bóng trong đó dược chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc như finasterit, minoxidil, dutasterit, v.v. được bao nang bên trong liposom có kích thước nano và chế phẩm để làm giảm hoặc điều trị tình trạng rụng lông tóc chứa thể liên hợp này. Do các chất được dùng qua đường miệng như finasterit, hiện hữu ích làm dược chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc, gây ra các tác dụng phụ khi dùng qua đường miệng, nên tốt nhất là dược chất này được phân phối thông qua việc dùng cho da đầu, nhưng một mình dược chất này lại không được phân phối vào các tế bào nang tóc thông qua việc dùng cho da đầu. Ngoài ra, do dược chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc hữu ích làm chế phẩm dùng ngoài da gây ra các tác dụng phụ khác nhau nên nồng độ của nó cần được làm giảm hơn nữa. Do đó, điều quan trọng là tăng hiệu quả phân phối của dược chất finasterit bằng cách sử dụng một chất mang có tác dụng phân phối. Thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng theo sáng chế có khả năng làm tăng hiệu quả phân phối của dược chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc ở nồng độ thấp, và theo đó rất hiệu quả trong việc điều trị tình trạng rụng lông tóc do androgen.

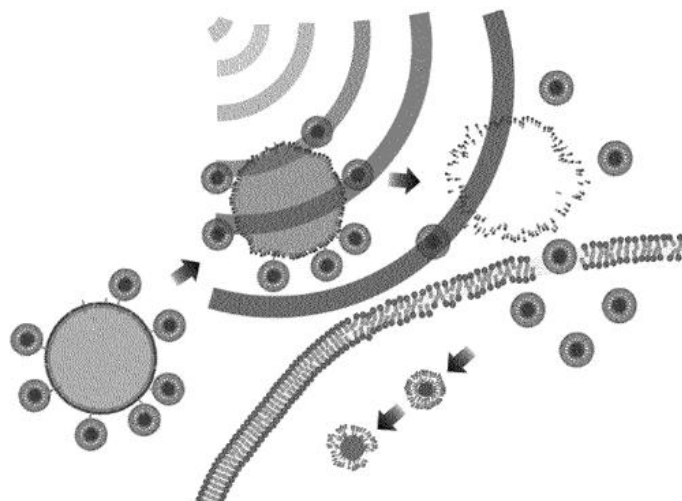


Fig.1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thể liên hợp của liposom kích thước nano (nanoliposom) và vi bong bóng trong đó được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc được bao nang bên trong liposom có kích thước nano này và chế phẩm để làm giảm hoặc điều trị tình trạng rụng lông tóc chứa thể liên hợp này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến thể liên hợp của liposom kích thước nano và vi bong bóng, trong đó liposom có kích thước nano chứa được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc như finasterit, minoxidil, dutasterit, v.v. được bao nang trong đó được liên hợp ổn định hóa học với vi bong bóng chứa khí kỵ nước bên trong đó, và chế phẩm để làm giảm hoặc điều trị tình trạng rụng lông tóc chứa thể liên hợp này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Rụng lông tóc thường chỉ việc rụng lông tóc đen dày khỏi da đầu. Nguyên nhân gây rụng lông tóc rất đa dạng, nhưng di truyền và hóc môn nam giới androgen được coi là các nguyên nhân chính. Trong số đó, tình trạng rụng lông tóc do androgen, chiếm khoảng 60 đến 70% trường hợp rụng lông tóc, tiến triển theo con đường trong đó testosterone được chuyển hóa thành dihydrotestosterone (DHT) bằng enzym 5-alpha reductaza (SRD5A) và dihydrotestosterone sản xuất dư thừa sẽ liên kết với thụ thể androgen (Androgenic Receptor - AR) của các tế bào nhú bì (dermal papilla cell - DPC), theo đó tạo ra quá trình chết theo chương trình của tế bào, dẫn tới tình trạng rụng lông tóc do sự co lại của tóc. Do nam giới có mức biểu hiện 5-alpha reductaza cao, đặc biệt là 5-alpha reductaza typ 2 (SRD5A2), mà được phân bố chủ yếu trong tế bào nhú bì và vỏ ngoài chân tóc, hoặc những người có hoạt tính 5-alpha reductaza typ 2 cao thường có lượng dihydrotestosterone khá lớn so với phần lớn nam giới, khả năng bị rụng lông tóc sẽ tăng lên. Vì vậy, liệu pháp điều trị chính đối với tình trạng rụng lông tóc do androgen là làm giảm lượng hoặc hoạt tính của 5-alpha reductaza typ 2 để ngăn chặn sự chuyển hóa của testosterone thành dihydrotestosterone.

Các dược chất hiện đang được phát triển làm chất điều trị tình trạng rụng lông tóc bao gồm propecia, minoxidil, dutasterit, và các chất khác tương tự. Propecia, chứa

finasterit, có chức năng ức chế trực tiếp 5-alpha reductaza typ 2, và dutasterit có chức năng ức chế 5-alpha reductaza typ 1 và typ 2 để ngăn ngừa sự chuyển hóa testosterone thành dihydrotestosterone, theo đó làm chậm sự tiến triển của tình trạng rụng lông tóc. Finasterit là một dược chất dùng qua đường miệng để điều trị tình trạng rụng lông tóc, mà ban đầu được sử dụng để điều trị bệnh phì đại tuyến tiền liệt, và trong đó các tác dụng phụ khiến cho tóc phát triển đã được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng dược chất này, dẫn tới việc sau đó nó được phát triển thành chất điều trị tình trạng rụng lông tóc do androgen. Tuy nhiên, các tác dụng phụ như mất sinh lực, rối loạn cương dương, v.v. xuất hiện ở bệnh nhân dùng dược chất này và tình trạng rụng lông tóc lại quay trở lại khi việc dùng dược chất này bị ngừng lại. Cụ thể, USFDA đã khuyến cáo rằng tình trạng vô sinh hoặc số lượng tinh trùng thấp là nguyên nhân dẫn tới việc ngừng dùng dược chất này (Myscore V et al., 2012).

Trong khi đó, hai đặc tính quan trọng cần cho hệ thống giải phóng dược chất trong tế bào là hiệu quả và tính gây độc tế bào (độ an toàn), và công nghệ về chất mang dược chất là liposom có kích thước nano và được cấu thành từ các cholesterol hoặc các lipid đã được sử dụng rộng rãi (Zuris JA et al., 2015). Tuy nhiên, công nghệ sử dụng một mình liposom có kích thước nano này không hỗ trợ việc phân phối vào trong hạ bì, mà nằm dưới lớp sừng chúng hoạt động như hàng rào ở da (Nemes Z et al., 1999).

Vi bong bóng, một tác nhân tương phản dùng trong chẩn đoán bằng siêu âm đã được chấp thuận bởi FDA, được cung cấp ở dạng bong bóng có kích thước micro được nạp đầy khí kỵ nước. Kỹ thuật sử dụng vi bong bóng tạo ra các lỗ hổng khi vi bong bóng lộ ra khi siêu âm, theo đó tạm thời tạo ra các lỗ trong các màng tế bào của các tế bào xung quanh, nhờ đó liposom có kích thước nano có thể được phân phối hiệu quả vào trong các tế bào sử dụng kỹ thuật siêu âm tế bào, thông qua đó vật liệu sẽ thấm vào tế bào qua các lỗ được tạo thành theo cách này, không giống như các phương pháp phân phối vào tế bào khác.

Theo đó, các tác giả sáng chế đã bào chế ra một chế phẩm trong đó finasterit được bao nang bên trong liposom có kích thước nano và liposom có kích thước nano này được liên hợp với vi bong bóng để phân phối hiệu quả liposom có kích thước nano chứa finasterit được bao nang trong đó tới lớp da. Theo đó, chất mang có hiệu quả phân phối dược chất tốt vào trong hạ bì đã được tạo ra và sử dụng làm chế phẩm để làm giảm hoặc điều trị tình trạng rụng lông tóc, theo đó tạo ra sáng chế.

[Danh sách các tài liệu trích dẫn]

[Tài liệu sáng chế]

(Tài liệu sáng chế 1) Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1683463 (Tên sáng chế: Microbubble-liposome-melanin nanoparticle complex and contrast agent comprising the same, Người nộp đơn: Seoul National University Industry-Academic Cooperation Foundation, Ngày cấp: 01/12/2016)

(Tài liệu sáng chế 2) Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1082391 (Tên sáng chế: Nanohybrid composite comprising vitamin C for preventing hair loss and enhancing hair restoration và composition for enhancing hair restoration, Người nộp đơn: CNPharm Co. Ltd. và Ewha Womans University Industry-Academic Cooperation Foundation, Ngày cấp: 04/11/2011)

(Tài liệu sáng chế 3) Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1054731 (Tên sáng chế: Nanoparticles comprising non-soluble finasterit for hair-growth-promoting compounds and skin external composition comprising the same, Người nộp đơn: AmorePacific Corp., Ngày cấp: 01/08/2011)

[Tài liệu phi sáng chế]

(Tài liệu phi sáng chế 1) Myscore V et al., Finasterit and sexual side effects, Indian Dermatol. Online J, 2012, 3(1), 62-65.

(Tài liệu phi sáng chế 2) Zuris JA et al., Cationic lipid-mediated delivery of proteins enables efficient protein-based genome editing *in vitro* and *in vivo*, Nat. Biotechnol., 2015, 33(1), 73-80. 1. Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1452397

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất thể liên hợp của liposom kích thước nano (liposom có kích thước nano) và vi bong bóng trong đó được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc được bao nang bên trong liposom có kích thước nano và chế phẩm để làm giảm hoặc điều trị tình trạng rụng lông tóc chứa thể liên hợp này.

Cụ thể hơn, mục đích của sáng chế là đề xuất thể liên hợp của liposom kích thước nano và vi bong bóng, trong đó liposom có kích thước nano chứa được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc như finasterit, minoxidil, dutasterit, v.v. được bao nang trong đó

được liên hợp ổn định hóa học với vi bong bóng chứa khí kỵ nước bên trong đó, và chế phẩm chứa thể liên hợp này, mà rất hiệu quả trong việc làm giảm hoặc điều trị tình trạng rụng lông tóc đồng thời tránh được các tác dụng phụ của việc dùng qua đường miệng.

Giải pháp kỹ thuật

Sáng chế đề xuất thể liên hợp của liposom có kích thước nano và vi bong bóng, trong đó được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc được bao nang bên trong liposom có kích thước nano này.

Dược chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc có thể bao gồm ít nhất một dược chất được chọn từ nhóm gồm finasterit, minoxidil và dutasterit.

Ngoài ra, dược chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc có thể ức chế sự biểu hiện hoặc hoạt tính của 5-alpha reductaza typ 2 theo đó ngăn cản sự chuyển hóa của testosterone thành dihydrotestosterone, hoặc có thể ức chế quá trình chết của tế bào gai ở da.

Liposom có kích thước nano có thể bao gồm lexitin, cholesterol và cation phospholipit.

Vi bong bóng có thể bao gồm phospholipit lưỡng tính, anion phospholipit, cholesterol, cation phospholipit và lipit chứa nhóm disulfua.

Thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng có thể có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 1100 đến 2100 nm.

Sáng chế có thể đề xuất chế phẩm dùng để làm giảm hoặc điều trị tình trạng rụng lông tóc chứa thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế thể liên hợp của liposom kích thước nano và vi bong bóng có khả năng nhận biết chọn lọc các tế bào ở da như được mô tả dưới đây. Tốt hơn nếu thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng được tạo ra bằng cách tạo ra riêng rẽ liposom có kích thước nano và vi bong bóng và sau đó trộn chúng với nhau.

Liposom có kích thước nano có thể được tạo ra như sau.

Tốt hơn nếu liposom có kích thước nano được tạo ra bằng cách:

- 1) tạo ra chế phẩm màng lipit bằng cách trộn lexitin, cholesterol và cation phospholipit trong cloroform;
- 2) bổ sung chế phẩm màng lipit vào dung dịch chứa dược chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc và thực hiện việc siêu âm;

3) đông lạnh và giã đông chế phẩm màng lipit đã siêu âm này và sau đó siêu âm;
và

4) ly tâm chế phẩm màng lipit đã siêu âm ở bước 3 và thu hồi liposom có kích thước nano mà được kết tủa.

Trương tự, vi bong bóng có thể được tạo ra như sau.

Vi bong bóng có thể được tạo ra bằng cách:

A) tạo ra chế phẩm màng lipit bằng cách trộn phospholipit lưỡng tính, cholesterol, anion lipit, lipit chứa nhóm amin và lipit chứa nhóm disulfua trong cloroform;

B) bổ sung dung dịch glucoza vào bước A và thực hiện việc siêu âm;

C) đông lạnh và giã đông chế phẩm màng lipit đã siêu âm ở bước B và sau đó siêu âm; và

D) chuẩn bị vi bong bóng bằng cách đưa khí kỵ nước vào trong chế phẩm màng lipit đã siêu âm ở bước C.

Thế liên hợp của liposom kích thước nano và vi bong bóng có thể được tạo ra bằng cách trộn vi bong bóng được tạo ra theo cách ở trên với liposom có kích thước nano.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện ở dạng sơ đồ quy trình theo đó, khi thế liên hợp của liposom kích thước nano và vi bong bóng theo sáng chế được phân phối vào các tế bào nhú bì (Dermal papilla cell - DPC) và việc siêu âm được thực hiện, màng tế bào được tạo lỗ và vi bong bóng bị xẹp, theo đó liposom có kích thước nano đi vào trong tế bào;

Fig.2 thể hiện ảnh Cryo-EM của liposom có kích thước là 200 nm hoặc nhỏ hơn (ảnh bên trái) và ảnh chụp bằng kính hiển vi quang học của bong bóng có kích thước từ 1 đến 2 μm (bên phải);

Fig.3 là ảnh chụp thể hiện quá trình thấm vào trong tế bào của dược chất (chứa hợp chất phát huỳnh quang) thông qua thế liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng (HTP) (ảnh bên phải) và ảnh chụp thể hiện các tế bào điều khiển việc đó (ảnh bên trái), trong đó ảnh chụp ở trên ảnh chụp tế bào là ảnh siêu âm của vi bong bóng (HTP);

Fig.4 là đồ thị thể hiện mức độ gây độc tế bào cho DPC khi xử lý các tế bào 3T3 và DPC bằng testosterone (TS) (đồ thị bên trái), và đồ thị thể hiện phần lớn là không xuất

hiện tính gây độc tế bào cho các DPC khi dùng một mình HTP hoặc bằng cả HTP lẫn testosterone (TS) (đồ thị bên phải);

Fig.5 là các ảnh chụp thể hiện các kết quả của phép đo tác dụng thúc đẩy sự phát triển của lông ở khoảng cách một tuần sau khi gây rụng lông ở chuột nhắt và sau đó điều trị chuột nhắt này năm lần bằng thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng (HTP) theo sáng chế (Đối chứng: nhóm không được điều trị bằng dược chất, TS: testosterone, HTS: liposom có kích thước nano-vi bong bóng trong ví dụ 1, NL: liposom trong ví dụ so sánh 1).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, phần mô tả chi tiết sáng chế sẽ được trình bày.

Sáng chế đề cập đến thể liên hợp của liposom kích thước nano và vi bong bóng trong đó dược chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc được bao nang bên trong liposom có kích thước nano và đến chế phẩm để làm giảm hoặc điều trị tình trạng rụng lông tóc chứa thể liên hợp này.

Dược chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc có thể được chọn trong số finasterit, minoxidil, và dutasterit, và dược chất bất kỳ dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc mà có cùng cơ chế với các dược chất này có thể được sử dụng. Ngoài ra, dược chất bất kỳ dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc có thể được sử dụng, miễn sao nó có thể ức chế sự biểu hiện hoặc hoạt tính của 5-alpha reductaza typ 2 theo đó ngăn cản sự chuyển hóa của testosterone thành dihydrotestosterone.

Liposom có kích thước nano có thể bao gồm lexitin (α -phosphatidylcholin), cation phospholipit và cholesterol, theo đó tạo ra màng mà cấu tạo nên liposom có kích thước nano từ lexitin, cation phospholipit và cholesterol.

Lexitin được phân bố rộng rãi trong động vật/thực vật và có khả năng tương hợp sinh học tuyệt vời, và độ ổn định của nó đã được xác thực trước đây, và theo đó lexitin được sử dụng rộng rãi trong công nghệ thực phẩm và công nghệ chất mang thuốc. Hơn thế nữa, nó có thể được sử dụng làm nguyên liệu mà hỗ trợ việc kiểm soát kích thước và sự thay đổi hình dạng của liposom có kích thước nano.

Cation phospholipit có thể bao gồm ít nhất một dược chất được chọn từ nhóm gồm dioleoyl phosphatidyletanolamin (DOPE), 1,2-diphytanoyl-sn-glyxero-3-

phosphoetanolin (DPhPE), 1,2-distearoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolin (DSPE), 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolin (DPPE) và 1,2-dioleoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DOPC). Hữu dụng hơn cả là 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolin (DPPE).

Liposom có kích thước nano theo sáng chế có thể được phân tán ổn định trong nước trung tính, nước thịt nuôi cấy tế bào, máu hoặc các loại tương tự khác trong một vài giờ hoặc lâu hơn.

Vi bong bóng theo sáng chế có thể bao gồm phospholipit lưỡng tính, phospholipit anion, cholesterol, cation phospholipit và lipit chứa nhóm disulfua, và được tạo ra bằng cách tạo ra màng mà cấu tạo nên bong bóng bằng cách đưa khí kỵ nước vào chế phẩm màng lipit chứa hỗn hợp của chúng.

Phospholipit lưỡng tính có thể được chọn từ nhóm bao gồm 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DPPC), 1,2-distearoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DSPC), 1,2-dimyristoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DMPC), 1,2-dioleoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DOPC), 1-myristoyl-2-palmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (MPPC) và 1-myristoyl-2-stearoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (MSPC). Tốt hơn nếu 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DPPC) được sử dụng.

Anion phospholipit có thể bao gồm ít nhất một được chọn từ nhóm gồm dixetyl phosphat (DCP), 1,2-dierucoyl-sn-glyxero-3-phosphat (DEPA), 1,2-dilauroyl-sn-glyxero-3-phosphat (DLPA), 1,2-dimyristoyl-sn-glyxero-3-phosphat (DMPA) và 1,2-dioleoyl-sn-glyxero-3-phosphat (DOPA). Tốt hơn nếu dixetyl phosphat (DCP) được sử dụng.

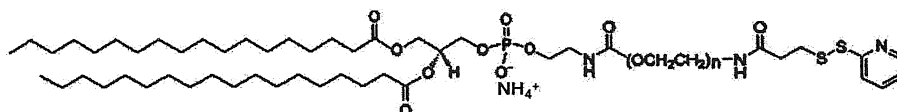
Để sử dụng làm cation phospholipit, cùng cation phospholipit được sử dụng để chuẩn bị liposom có kích thước nano có thể được kể tới, và cụ thể hơn, cation phospholipit có thể bao gồm ít nhất một được chọn từ nhóm gồm dioleoyl phosphatidyletanolin (DOPE), 1,2-diphytanoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolin (DPhPE), 1,2-distearoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolin (DSPE), 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolin (DPPE) và 1,2-dioleoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DOPC). Tốt hơn nếu 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolin (DPPE) được sử dụng.

Lipit chứa nhóm disulfua có thể được lấy ví dụ bằng 1,2-distearoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin-N-poly(etylenglycol)-2000-N-[3-(2-pyridyldithio)propionat, cũng được gọi là DSPE-PEG-sPDP.

* DSPE-PEG-sPDP : 1,2-distearoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin-N-poly(etylenglycol)-2000-N-[3-(2-pyridyldithio)propionat

Lipit DSPE-PEG-sPDP là lipit có cấu trúc hóa học được thể hiện bằng công thức hóa học 1 dưới đây.

[Công thức hóa học 1]



Để tạo ra vi bong bóng, tỷ lệ trộn của phospholipit lưỡng tính với anion phospholipit với cholesterol với cation phospholipit với lipit chứa nhóm disulfua có thể là 1-3 mM : 0,1-0,3 mM : 0,5-2 mM : 0,1-0,3 mM : 0,1-0,3 mM. Ở đây, DPPC : DCP : cholesterol : DPPE : sPDP có thể được sử dụng, và tốt hơn nếu DPPC : DCP : cholesterol : DPPE : sPDP được sử dụng làm phospholipit lưỡng tính : anion phospholipit : cholesterol : cation phospholipit : lipit chứa nhóm disulfua, được trộn ở tỷ lệ 2,0 mM : 0,18 mM : 0,9 mM : 0,17 mM : 0,17 mM.

Lipit DSPE-PEG-sPDP trong vi bong bóng được sử dụng làm chất liên kết ngang khi vi bong bóng được liên hợp với liposom có kích thước nano, theo đó tạo ra thể liên hợp của liposom kích thước nano và vi bong bóng.

Vi bong bóng có thể thu được việc tạo bong bóng hỗn hợp của phospholipit lưỡng tính, anion phospholipit, cholesterol, cation phospholipit và lipit chứa nhóm disulfua. Bên trong vi bong bóng có thể được nạp đầy khí kỵ nước được chọn trong số SF₆, CO₂, CF₄ và C₃F₈. Khí kỵ nước tốt hơn là SF₆.

Liposom có kích thước nano có thể có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 100 đến 200 nm. Nếu kích thước của liposom có kích thước nano nhỏ hơn 100 nm, khó bao nang được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc vào trong liposom có kích thước nano, và độ ổn định của nó có thể giảm khi tiêm *in-vivo*, mà không mong muốn. Mặt khác, nếu kích thước của nó lớn hơn 200 nm, chế phẩm chứa liposom có kích thước nano có thể bị giảm độ ổn định khi tiêm *in-vivo*, mà không mong muốn. Tương tự, vi bong bóng có thể có cỡ

hạt nằm trong khoảng từ 1000 đến 2000 nm. Do đó, thể liên hợp của liposom có kích thước nano-vi bong bóng có thể có cỡ hạt nằm trong khoảng từ khoảng 1100 đến 2200 nm.

Sáng chế có thể đề xuất chế phẩm dùng làm giảm hoặc điều trị tình trạng rụng lông tóc chứa thành phần là thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng. Chế phẩm chứa thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng cho hiệu quả điều trị tình trạng rụng lông tóc bằng cách ức chế enzym 5 α reductaza hóc môn ở nam giới và theo đó làm giảm nồng độ dihydrotestosteron (DHT).

Trong phương pháp tạo ra chế phẩm chứa thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng theo sáng chế, liposom có kích thước nano được tạo ra, vi bong bóng được tạo ra, và liposom có kích thước nano và vi bong bóng được trộn, theo đó thu được thể liên hợp.

Trong khi điều chế liposom có kích thước nano, lexitin, cholesterol và cation phospholipit ở bước 1 có thể được trộn ở tỷ lệ mol là 2 : 0,01-0,5 : 0,01-0,5. Nếu tỷ lệ trộn của nó nằm ngoài khoảng nêu trên, việc điều chế lipit mà cấu tạo nên liposom có kích thước nano sẽ khó thực hiện.

Ở bước 2, dược chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc có thể được bổ sung ở nồng độ từ 0,01 đến 1000 ng/ml vào chế phẩm màng lipit. Dung môi cho dung dịch chứa dược chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc có thể là nước hoặc rượu. Ở đây, rượu tốt hơn là etanol hoặc dung dịch nước của nó.

Việc đông lạnh và giải đông ở bước 3 có thể được lặp lại 1 đến 12 lần. Khi quy trình đông lạnh và giải đông chế phẩm màng lipit được lặp lại theo cách này, dung dịch phân tán liposom có kích thước nano có kích thước đồng đều hơn có thể được tạo ra, và hiệu quả bao nang dược chất của liposom có kích thước nano có thể tăng lên. Nếu số lần lặp lại quy trình lớn hơn 12, hiệu quả bao nang của liposom có kích thước nano có thể giảm. Do đó, quy trình nêu trên tốt hơn là được thực hiện 12 lần hoặc ít hơn.

Để liên hợp liposom có kích thước nano với vi bong bóng, vi bong bóng có thể được làm ổn định sử dụng ít nhất một dung dịch trong số dung dịch glucoza, glyxerol và propylen glycol ở bước B trong khi tạo ra vi bong bóng theo sáng chế, và sau đó có thể được trộn với liposom có kích thước nano. Tốt hơn nếu dung dịch glucoza được sử dụng. Ở đây, dung dịch glucoza có thể có nồng độ từ 1 đến 20% (trọng lượng/thể tích). Nếu nồng

độ của glucoza vượt quá 20% (trọng lượng/thể tích), dung dịch thu được có thể trở lên nhớt, làm cho nó không thể tổng hợp được vì bong bóng.

Sáng chế có thể đề xuất được phẩm chứa thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành các dạng liều dùng qua đường miệng như dạng bột, dạng cốm, viên nén, viên nang, hỗn dịch, nhũ tương, xiro và các chế phẩm khí dung cũng như các chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa, các viên đạn và các dung dịch tiêm vô trùng, theo các quy trình riêng lẻ điển hình. Chất mang, tá dược và chất pha loãng mà có thể có mặt trong dược phẩm có thể bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, xylitol, erythritol, maltitol, tinh bột, cao su acacia, alginat, gelatin, canxi phosphat, canxi silicat, xenluloza, metylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, nước, metylhydroxybenzoat, propylhydroxybenzoat, hoạt thạch, magie stearat và dầu khoáng. Chế phẩm có thể thường được bào chế bằng cách sử dụng chất pha loãng hoặc tá dược như chất độn, chất mở rộng, chất liên kết, chất làm ẩm, chất gây rã, chất hoạt động bề mặt và các chất tương tự. Chế phẩm rắn để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm viên nén, viên tròn, dạng bột, dạng cốm, viên nang và các dạng khác, và chế phẩm rắn này có thể được bào chế bằng cách trộn chế phẩm theo sáng chế với ít nhất một tá dược, ví dụ, tinh bột, canxi carbonat, sucroza, lactoza, gelatin, và các chất tương tự. Ngoài tá dược thuần túy, các chất làm trơn như magie stearat, hoạt thạch và các chất tương tự có thể được sử dụng. Chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng có thể bao gồm các hỗn dịch, các dung dịch, các nhũ tương, các sirô và các chất tương tự, và có thể tương tự bao gồm không chỉ các chất pha loãng thuần túy, như nước hoặc parafin lỏng, mà còn bao gồm các tá dược khác nhau, ví dụ, các chất làm ẩm, các chất làm ngọt, các hương liệu, các chất bảo quản, v.v. Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm các dung dịch nước được vô trùng, các dung môi không chứa nước, các hỗn dịch, các nhũ tương, các chế phẩm được đông khô và các viên đạn. Propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu ô lưu, các este tiêm được như etyl oleat và các chất tương tự khác có thể được sử dụng làm các dung môi không chứa nước hoặc các chất tạo hỗn dịch. Witepsol, Macrogol, Tween 61, bơ cacao, chất béo laurin, glyxerogelatin và các chất tương tự khác có thể được sử dụng làm chất nền cho viên đạn.

Lượng dược phẩm theo sáng chế, khi được dùng, có thể thay đổi phụ thuộc vào độ tuổi, giới tính và trọng lượng của đối tượng được điều trị, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ

thể để điều trị, mức độ trầm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, đường dùng hoặc chẩn đoán của bác sĩ kê đơn. Việc xác định liều lượng dựa vào nhiều yếu tố mà đã được người có kỹ năng trong lĩnh vực này biết rõ, và liều lượng rơi vào khoảng từ 0,01 mg/kg/ngày đến 2000 mg/kg/ngày. Tốt hơn nếu liều lượng này được đặt nằm trong khoảng từ 1 mg/kg/ngày đến 500 mg/kg/ngày. Việc dùng có thể được tiến hành một lần một ngày hoặc vài lần một ngày. Liều lượng này theo cách bất kỳ không được coi là giới hạn phạm vi của sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế có thể có thể được dùng cho các động vật có vú bao gồm chuột nhắt, gia cầm, người, và các đối tượng khác, thông qua nhiều đường khác nhau. Tất cả các đường dùng này, ví dụ, thông qua việc dùng cho da, dùng qua đường miệng, hoặc dùng trong trực tràng, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong màng bụng hoặc tiêm trong não thất có thể được đánh giá.

Hiệu quả

Sáng chế đề xuất thể liên hợp của liposom kích thước nano và vi bong bóng trong đó được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc như finasterit, minoxidil, dutasterit, v.v. được bao nang bên trong liposom có kích thước nano và to chế phẩm để làm giảm hoặc điều trị tình trạng rụng lông tóc chứa thể liên hợp này. Chất được dùng qua đường miệng như finasterit hiện hữu ích làm được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc gây ra các tác dụng phụ khác nhau khi được dùng qua đường miệng, và theo đó, phân phối được chất qua việc dùng cho da đầu được coi là mong muốn nhất, nhưng bản thân được chất này không được phân phối vào các tế bào nang tóc nếu chỉ dùng cho da đầu. Ngoài ra, được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc mà hữu ích làm chế phẩm dùng bên ngoài cho da gây ra các tác dụng phụ khác nhau, và do đó, nồng độ dùng cần phải được giảm hơn nữa.

Do đó, điều quan trọng là tăng hiệu quả phân phối được chất finasterit bằng cách sử dụng chất mang phân phối. Việc sử dụng thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng của sáng chế có khả năng làm tăng hiệu quả phân phối của được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc ở nồng độ thấp, làm cho nó có thể điều trị hiệu quả rụng lông tóc do androgen.

Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1683463 bộc lộ kỹ thuật phân phối được chất trong tế bào sử dụng các vi bong bóng, nhưng nó chỉ giới hạn ở các kỹ thuật mà có thể

được áp dụng cho các dược chất chống ung thư. Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1054731 bộc lộ các hạt nano chứa finasterit và chế phẩm để dùng bên ngoài cho da chứa các hạt nano này, nhưng cấu trúc của liposom có kích thước nano của nó khác so với sáng chế, mà từ đó có thể khẳng định được rằng sáng chế khác so với các kỹ thuật trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được hiểu sâu hơn nhờ các ví dụ được nêu dưới đây. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ được mô tả ở đây, và có thể được thể hiện ở các phương án có các dạng khác. Ngoài ra, các ví dụ được nêu ở đây nhằm giúp người có kỹ năng trong lĩnh vực này hiểu tinh thần của sáng chế vì vậy các hướng dẫn ở đây mang tính toàn diện và hoàn chỉnh.

<Ví dụ 1. Tạo ra thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng>

Ví dụ 1-1. Tạo ra liposom có kích thước nano

Lexitin (Sigma Aldrich), cholesterol (Sigma Aldrich) và DPPE (Sigma Aldrich) dưới dạng cation phospholipit được trộn theo tỷ lệ mol là 2:0,1:0,05 trong cloroform và sao đó được tạo thành dạng màng lipid bằng cách sử dụng máy cô quay.

Màng lipid này được bổ sung finasterit và trộn bằng cách siêu âm. Chu trình đông lạnh và giải đông sử dụng nitơ lỏng được lặp lại 5 lần, và sau đó thực hiện việc siêu âm (chế độ dò), theo đó tạo ra chế phẩm liposom có kích thước nano đồng đều có kích thước nhỏ hơn.

Sau đó, chế phẩm liposom có kích thước nano (tổng lượng lipid: 20,43 mg) được kết tủa thông qua ly tâm được thu hồi và phân tán trong dung dịch nước glucoza 5% (trọng lượng/thể tích). Nồng độ finasterit trong mỗi dung dịch finasterit trước khi tạo ra liposom có kích thước nano và dung dịch giữ nguyên sau khi tạo ra liposom có kích thước nano được đo, và do đó, hiệu quả bao nang dược chất trong liposom có kích thước nano được phát hiện thấy là 60% hoặc cao hơn.

Ví dụ 1-2. Tạo ra vi bong bóng

15,4 mg DPPC (1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin, Sigma Aldrich) dưới dạng phospholipit lưỡng tính, 3,48 mg cholesterol (Sigma Aldrich), 1 mg DCP (dixetyl phosphat, Sigma Aldrich) dưới dạng anion phospholipit, 1,2 mg DPPE (1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin, Sigma Aldrich) dưới dạng cation phospholipit, và 5 mg

DSPE-PEG-sPDP (1,2-distearoyl-sn-phosphoethanolamin-N-[PDP(polyetylen glycol)], Avanti polar) dưới dạng lipit chứa nhóm disulfua được trộn trong 1 ml cloroform và sau được tạo thành màng lipit để tổng hợp vi bong bóng sử dụng máy cô quay.

Sau đó, 1 ml dung dịch nước glucoza 5% (trọng lượng/thể tích) được bổ sung vào đó và trộn với nhau bằng cách siêu âm. Chu trình đông lạnh và giải đông sử dụng nitơ lỏng được lặp lại ba lần, và tiến hành siêu âm (chế độ dò) và sau đó nạp đầy SF₆, theo đó tạo ra chế phẩm vi bong bóng ở pha phân tán.

Ví dụ 1-3. Tạo thành liposom có kích thước nano-vi bong bóng

1 ml liposom có kích thước nano (20,53 mg/ml) được tạo ra trong ví dụ 1-1 và 0,5 ml vi bong bóng (26,08 mg/ml) trong ví dụ 1-2 được trộn (ở tỷ lệ thể tích 2:1), trong đó liposom có kích thước nano và vi bong bóng được phân tán trong dung dịch nước glucoza.

Sau đó, lắc mạnh [tần số trộn: 4500 tr/mn (cpm: m³/phút)] được thực hiện trong 15 giây bằng cách sử dụng máy móc (Tianjin Iris), theo đó tạo ra thể liên hợp của liposom kích thước nano và vi bong bóng, mà sau đó được ly tâm ở trạng thái được phân tán trong dung dịch nước glucoza 5%.

Thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng thu được theo cách này được đề cập là ‘thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng trong ví dụ 1’ hoặc các hạt điều trị rụng lông tóc (HTP).

<Ví dụ so sánh 1. Liposom có kích thước nano>

Liposom có kích thước nano (không được liên hợp với vi bong bóng) được điều chế theo cách tương tự như trong ví dụ 1-1, và được sử dụng làm chế phẩm của ví dụ so sánh 1.

<Ví dụ thử nghiệm 1. Đánh giá kích thước và điện tích bề mặt của thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng>

Liposom có kích thước nano và vi bong bóng được tạo ra trong các ví dụ 2-1 và 2-2 được chụp ảnh và được thể hiện trên Fig.2. Ảnh bên trái trên Fig.2 thể hiện liposom có kích thước nano và ảnh bên phải của hình này thể hiện vi bong bóng, thể hiện rằng mỗi loại được tạo ra ở kích thước thích hợp.

Kích thước của thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng được tạo ra bằng cách liên hợp liposom có kích thước nano và vi bong bóng được đo thông qua phép tán xạ ánh sáng động học (Dynamic Light Scattering - DLS), và kích thước trung bình của

nó vào khoảng 1100 nm và điện tích bề mặt là +2,25 mV. Kích thước của liposom có kích thước nano một mình trong ví dụ so sánh 1 (ví dụ 1-1), không được liên hợp với vi bong bóng, là 98 nm, và điện tích bề mặt của nó bằng +1,75 mV. Để phân phối liposom có kích thước nano vào trong tế bào như bì, điện tích bề mặt dương là được ưu tiên. Mặc dù điện tích bề mặt của một mình thể liên hợp vi bong bóng là -0,91 mV, điện tích bề mặt của thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng theo sáng chế không được làm giảm nhưng không có điện tích dương có độ lớn lớn hơn. Do đó, thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng theo sáng chế được kết luận là thích hợp với việc sử dụng làm chế phẩm phân phối vào tế bào.

<Ví dụ thử nghiệm 2. Đánh giá khả năng sống sót của tế bào và mức độ thấm vào tế bào>

Để đánh giá mức độ thấm của thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng trong ví dụ 1 vào trong các tế bào như bì, các DPC được xử lý trong 2 giờ bằng thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng trong ví dụ 1 ở nồng độ finasterit bằng 100 ng/ml. Ảnh chụp bằng kính hiển vi huỳnh quang đồng tiêu điểm của nó được thể hiện trên Fig.3. Ở đây, trong khi tạo ra thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng, liposom có kích thước nano lipid được đưa vào bằng thuốc nhuộm RITC phát ánh sáng huỳnh quang (đỏ) và được quan sát.

Trên Fig.3, màu xanh thể hiện ảnh nhuộm màu ADN và màu đỏ thể hiện ảnh huỳnh quang của RITC. Không quan sát thấy màu đỏ ở nhóm đối chứng, nhưng màu đỏ trong tế bào chất và màu xanh trong nhân (ADN) dường như bị hợp nhất trong ảnh bên phải. Do đó, có thể phát hiện thấy rằng liposom có kích thước nano chứa finasterit được bao nang trong đó được kết hợp hiệu quả vào trong các DPC nhờ việc điều trị bằng thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng trong ví dụ 1.

Ngoài ra, trạng thái trong đó vi bong bóng được liên hợp hoàn toàn với thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng (HTP) được quan sát thông qua việc chụp ảnh siêu âm, và đã khẳng định rằng dải màu nâu do vi bong bóng xuất hiện trong dung dịch HTP (ảnh chụp bên trên trên Fig.3).

<Ví dụ thử nghiệm 3. Đánh giá khả năng sống của tế bào>

Khả năng sống của tế bào được đánh giá bằng thử nghiệm WST-1 (bộ dụng cụ thử nghiệm khả năng sống của tế bào EZ-cytox). Các DPC và các nguyên bào sợi 3T3 được nuôi cấy ở mật độ 1×10^4 /lỗ trong đĩa 96 lỗ trong 24 giờ. Ở đây, môi trường nuôi cấy được

thay thế bằng môi trường mới chứa 200 μM testosterone, và sau 24 giờ, chất thử WST-1 được bổ sung vào đó. Chất thử WST-1 được bổ sung vào với lượng 10% nước thịt nuôi cấy, và sau 1 giờ, độ hấp thụ được đo ở 460 nm và theo đó, mức độ sống của tế bào và mức độ tăng sinh được so sánh với nhóm đối chứng (nhóm không được điều trị). Khả năng sống của tế bào được đo ở cách nhau 24 giờ một lần trong 4 ngày sau khi điều trị bằng testosterone.

Các kết quả này được thể hiện ở bên trái của Fig.4. Mức độ chết tế bào theo chương trình theo thời gian tăng rất nhiều ở các DPC so với các tế bào 3T3, điều đó thể hiện rằng mô hình rụng lông tóc với lượng testosterone tăng lên đã được thiết lập rõ.

Sau khi điều trị bằng thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng (HTP) theo sáng chế trước khi điều trị bằng testosterone theo cùng cách, môi trường nuôi cấy được thay thế bằng môi trường mới chứa 200 μM testosterone, các quy trình sau đó được tiến hành như nêu trên, và trạng thái của các tế bào được quan sát. Nhóm so sánh được điều trị bằng một mình thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng (HTP).

Như thấy rõ từ đồ thị bên phải trên Fig.4, các tế bào phát triển tốt mà không có độc tính ở nhóm được điều trị bằng một mình thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng (HTP) hoặc nhóm được điều trị bằng cả thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng lẫn testosterone (TS+HTP).

Các kết quả này cho thấy rằng finasterit đã được bao nang hiệu quả trong thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng trong ví dụ 1 của sáng chế và theo đó, chức năng của dược chất ở trên có khả năng được thể hiện tối ưu, và tương tự thể liên hợp nêu trên có thể ức chế hiệu quả tình trạng rụng lông tóc do hiện tượng chết theo chương trình của tế bào bởi testosterone ở các tế bào nhú bì.

<Ví dụ thử nghiệm 4. Đánh giá tác dụng ức chế tình trạng rụng lông của thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng ở mô hình chuột nhắt >

Lông trên lưng của mỗi con chuột 6 tuần tuổi (C57BL/6J) được nhổ bằng cách sử dụng máy nhổ lông động vật (Philips) và kem triệt lông (Veet), sau đó testosterone được hòa tan trong dung dịch đã trộn của propylen glycol và etanol (3:7 (v:v)) và bôi hằng ngày ở nồng độ 30 $\mu\text{g/ml}$, và theo đó môi trường tương tự với môi trường tạo ra hiện tượng rụng lông tóc ở người được tạo ra.

Trong thử nghiệm này, mỗi nhóm thử nghiệm đơn lẻ là như sau (testosteron được dùng cho da trong tất cả các trường hợp).

- ① Nhóm đối chứng (nhóm không được điều trị);
- ② Nhóm được điều trị bằng testosteron;
- ③ Nhóm được điều trị bằng testosteron và sau đó dùng cho da thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng trong ví dụ 1;
- ④ Nhóm được điều trị bằng testosteron và sau đó dùng qua đường miệng bằng dung dịch finasterit mua được trên thị trường;
- ⑤ Nhóm được điều trị bằng testosteron và sau đó dùng cho da bằng dung dịch finasterit mua được trên thị trường;
- ⑥ Nhóm được điều trị bằng testosteron và sau đó dùng cho da bằng liposom có kích thước nano trong ví dụ so sánh 1; và
- ⑦ Nhóm dùng cho da bằng thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng trong ví dụ 1.

Thể liên hợp của liposom kích thước nano và vi bong bóng (HTP) được tạo cấu hình sao cho liposom có kích thước nano và vi bong bóng được liên hợp và phân tán ở tỷ lệ 2:1 được sử dụng. 200 μ l thể liên hợp này, có tổng hàm lượng finasterit là 1 μ g được dùng cho toàn bộ phần lưng đã nhổ lông của chuột nhắt nêu trên sử dụng que bôi bằng nhựa, và sau 3 phút, được để lộ ra để siêu âm sử dụng máy siêu âm y tế. Ở đây, thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng được dùng năm lần với khoảng cách giữa các lần là 1 ngày. Trong cùng điều kiện, tổng hàm lượng finasterit được lấy phù hợp với nhóm được điều trị bằng dung dịch finasterit mua được trên thị trường thay cho dung dịch ở ví dụ 1 hoặc ví dụ so sánh 1.

Do dung dịch finasterit mua được trên thị trường là dạng chế phẩm được dùng qua đường miệng, nên nó được dùng ở liều lượng cao hơn 10 lần so với liều lượng dùng ở nhóm dùng qua đường miệng để so sánh, và thời gian dùng và số lần dùng được chọn như đối với khi dùng cho da.

Các kết quả của thử nghiệm trên được thể hiện trên Fig.5. In Fig.5, đối chứng là nhóm không được điều trị bằng dược chất, TS là testosteron, HTS là liposom có kích thước nano-vi bong bóng trong ví dụ 1, và NL là liposom trong ví dụ so sánh 1.

Đề cập đến các kết quả trên Fig.5, nhóm đối chứng (①) không trải qua việc điều trị bất kỳ và lông mọc tự nhiên theo thời gian, và nhóm (②) được điều trị bằng một mình testosterone phát triển chậm, gần như không có lông.

Mặt khác, ở nhóm (③) được điều trị bằng testosterone và sau đó bằng chế phẩm trong ví dụ 1, đã khẳng định được rằng lông mọc rậm.

Ngược lại, ở nhóm (④) được điều trị bằng testosterone và sau đó dùng qua đường miệng bằng thuốc chứa finasterit mua được trên thị trường hoặc nhóm (⑤) được điều trị bằng testosterone và sau đó dùng cho da bằng thuốc chứa finasterit mua được trên thị trường, lông bắt đầu mọc vào tuần thứ bảy.

Ở nhóm (⑥) được điều trị bằng testosterone và sau đó bằng liposom trong ví dụ so sánh 1, không được liên hợp với vi bong bóng, gần như không có lông mọc, giống như nhóm so sánh được điều trị bằng một mình testosterone. Điều này được khẳng định do được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc được bao nang bên trong liposom và do đó khả năng phân phối *in-vivo* của nó thấp hơn so với được chất mua được trên thị trường. Các kết quả này chứng minh rằng điều quan trọng là liposom phải được vận chuyển vào màng sinh học nhờ vi bong bóng như vậy được chất mới được phân phối.

Mặc dù không được thể hiện trên các hình ảnh của Fig.5, nhưng lông cũng mọc ở nhóm được điều trị bằng một mình chế phẩm (HTP) trong ví dụ 1 giống như nhóm đối chứng, và do đó, các tác dụng phụ như độc tính đặc biệt, v.v. đã không xuất hiện.

Do đó, các kết quả trên gợi ý rằng thể liên hợp liposom có kích thước nano-vi bong bóng theo sáng chế rất hiệu quả trong việc điều trị tình trạng rụng lông tóc do androgen.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm để làm giảm tình trạng rụng lông tóc chứa thể liên hợp của liposom có kích thước nano và vi bong bóng gồm có liposom có kích thước nano, vi bong bóng được nạp đầy khí kỵ nước và được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc,

trong đó, được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc được bao nang trong liposom có kích thước nano,

trong đó được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc là ít nhất một được chất được chọn từ nhóm gồm có finasterit, minoxidil và dutasterit,

trong đó liposom có kích thước nano gồm có (a) lexitin, (b) cholesterol và (c) phosphatidyletanolamin phospholipit là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có dioleoyl phosphatidyletanolamin (DOPE), 1,2-diphytanoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin (DPhPE), 1,2-distearoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin (DSPE), và 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin (DPPE), và

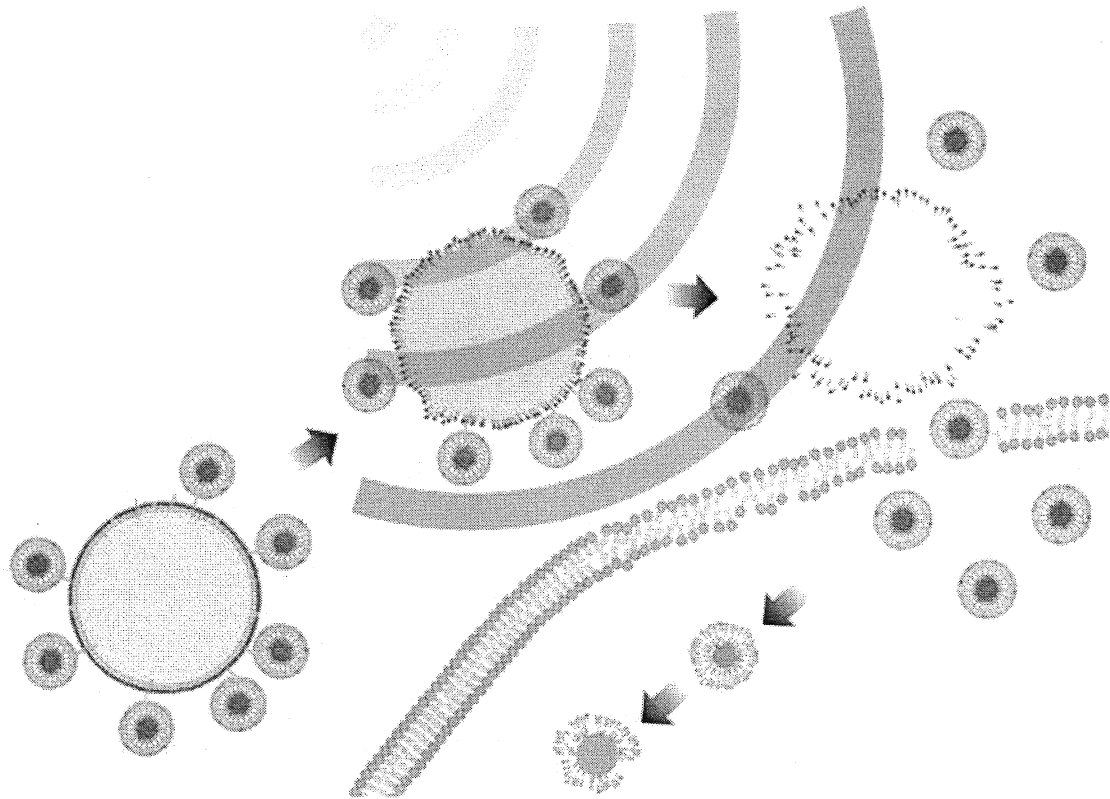
trong đó vi bong bóng gồm có (1) phospholipit lưỡng tính là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DPPC), 1,2-distearoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DSPC), 1,2-dimyristoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DMPC), 1,2-dioleoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DOPC), 1-myristoyl-2-palmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (MPPC) và 1-myristoyl-2-stearoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (MSPC), (2) phospholipit anion là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có dixetyl phosphat (DCP), 1,2-dierucoyl-sn-glyxero-3-phosphat (DEPA), 1,2-dilauroyl-sn-glyxero-3-phosphat (DLPA), 1,2-dimyristoyl-sn-glyxero-3-phosphat (DMPA) và 1,2-dioleoyl-sn-glyxero-3-phosphat (DOPA), (3) cholesterol, (4) phosphatidyletanolamin phospholipit là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có dioleoyl phosphatidyletanolamin (DOPE), 1,2-diphytanoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin (DPhPE), 1,2-distearoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin (DSPE), và 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin (DPPE), và (5) 1,2-distearoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin-N-poly(etylen glycol)-2000-N-[3-(2-pyridyldithio)propionat (DSPE-PEG-sPDP).

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó được chất dùng để điều trị tình trạng rụng lông tóc ức chế sự biểu hiện hoặc hoạt tính của 5-alpha reductaza typ 2, theo đó ngăn chặn sự chuyển hóa của testosterone thành dihydrotestosterone, hoặc ức chế sự chết của tế bào nhú bì.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó phospholipit lưỡng tính trong vi bong bóng là 1-myristoyl-2-palmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (MPPC) hoặc 1-myristoyl-2-stearoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (MSPC).
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ mol của lexitin so với cholesterol so với phosphatidyletanolamin trong liposom có kích thước nano là 2:0,1:0,5.
5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó phospholipit lưỡng tính trong vi bong bóng là 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DPPC).
6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó phospholipit anion trong vi bong bóng là dixetyl phosphat (DCP).
7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó phosphatidyletanolamin trong vi bong bóng là 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin (DPPE).
8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó phospholipit lưỡng tính trong vi bong bóng là 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin (DPPC), phospholipit anion trong vi bong bóng là dixetyl phosphat (DCP), và phosphatidyletanolamin trong vi bong bóng là 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin (DPPE).
9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó tỷ lệ mol của lexitin so với cholesterol so với phosphatidyletanolamin trong liposom có kích thước nano là 2:0,1:0,5.
10. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó khí kỵ nước được chọn từ nhóm gồm có SF₆, CO₂, CF₄ và C₃F₈.
11. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó khí kỵ nước là SF₆.

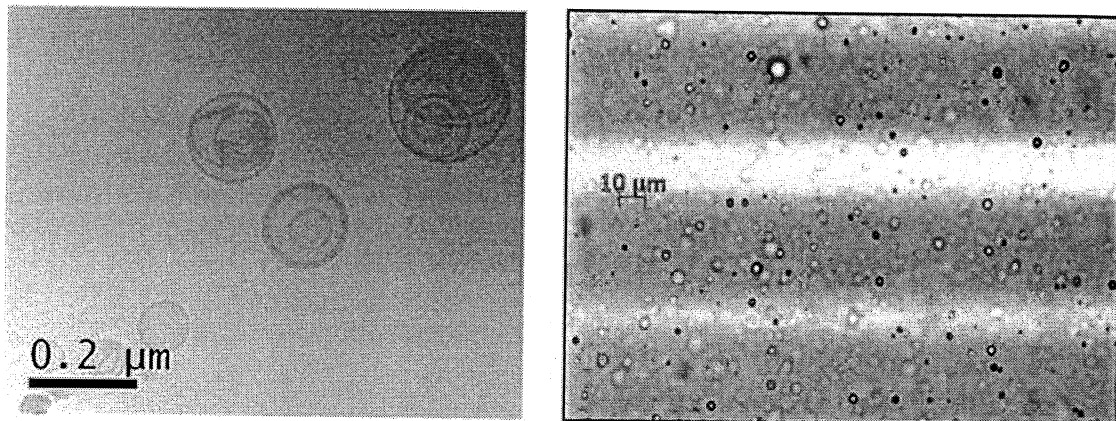
1/4

[Fig.1]

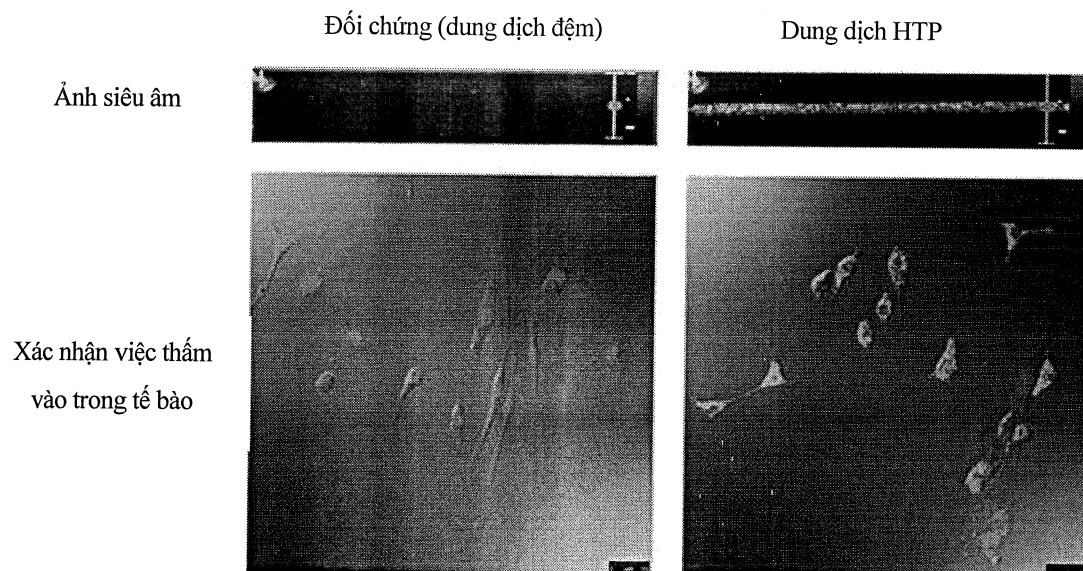


2/4

[Fig.2]

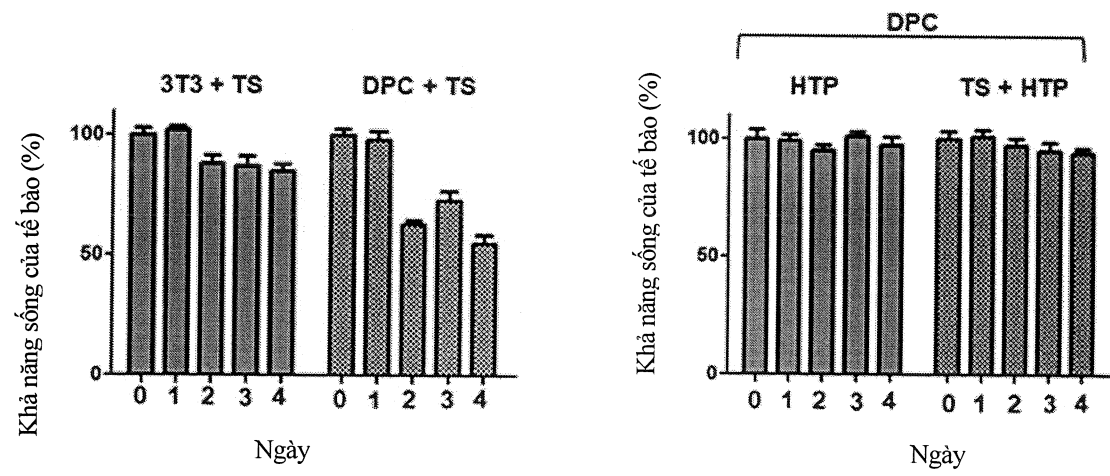


[Fig.3]



3/4

[Fig.4]



4/4

[Fig.5]

