



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

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

(11)



1-0048540

(51)^{2020.01} A61K 9/14; A61K 47/10; A61K 47/26; (13) B
A61K 47/44; A61K 31/12; A61K 47/22

(21) 1-2021-04025

(22) 08/01/2020

(86) PCT/SG2020/050007 08/01/2020

(87) WO2021/021014A1 04/02/2021

(30) 10201906913Y 26/07/2019 SG

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/04/2022 409A

(73) AASTAR PTE LTD (SG)

18 Howard Road, #10-07, Novelty BizCentre, Singapore S369585, Singapore

(72) TRAN, The Huy (VN).

(74) Công ty TNHH Quốc tế TRUSTLAW (TRUSTLAW CO.,LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CÁC HẠT NANO CURCUMINOID VÀ PHƯƠNG PHÁP
SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM NÀY

(21) 1-2021-04025

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hỗn hợp chứa các curcuminoid để làm ít nhất một trong số các hoạt chất điều trị. Thông thường, hỗn hợp này chứa 4– 8% trọng lượng của các curcuminoid được tinh chế; 20 – 35% trọng lượng của pha dầu; 25 – 35% trọng lượng của đồng dung môi; và 40 – 50% trọng lượng của chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là, các curcuminoid được tinh chế trong hỗn hợp có kích cỡ trung bình khoảng 19nm hoặc ít nhất một nửa các curcuminoid được mang trong hỗn hợp này có kích cỡ hạt không vượt quá 19nm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa các curcuminoid làm hoạt chất có tác dụng trị liệu mà cho thấy khả dụng sinh học được cải thiện khi uống. Đặc biệt hơn, các hạt curcuminoid lơ lửng trong dược phẩm được bào chế ở kích cỡ nano để tăng cường khả năng hấp thụ của chúng và nhờ đó độ sinh khả dụng ở đối tượng con người được cải thiện khi sử dụng dược phẩm được mô tả. Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo ra hoặc sản xuất dược phẩm được mô tả có chứa curcuminoid ở kích cỡ nano.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các curcuminoid là các hợp chất polyphenol tạo nên màu vàng của cây Nghệ. Các curcuminoid nói chung bao gồm curcumin (curcumin I), dimetoxycurcumin (curcumin II), bis-demetoxycurcumin (curcumin III) đóng một vai trò quan trọng trong cây Nghệ như các chất hoạt tính sinh học. Những chất curcuminoid này đã được biết là có tác dụng điều trị hữu ích đối với một số bệnh ở người. Đặc biệt, các curcuminoid được báo cáo là có khả năng chống viêm, chống oxy hóa, chống khối u, v.v.. Trong một số nghiên cứu, các curcuminoid cũng cho thấy hiệu quả chống lại bệnh Alzheimer và các rối loạn liên quan đến đường tiêu hóa. Ví dụ, bằng sáng chế Hoa Kỳ số US5861415 mô tả phương pháp phân lập các curcuminoid và sử dụng các curcuminoid được phân lập làm chất bảo vệ sinh học để ngăn chặn các gốc tự do gây hại cho các mô. Các curcuminoid đã tinh chế thu được bằng cách kết tinh trong quá trình điều chế chất bảo vệ sinh học đã được mô tả. Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 9192644 bộc lộ chế phẩm chứa các curcuminoid với khả dụng sinh học nâng cao để điều trị bệnh Alzheimer và các rối loạn liên quan đến tuổi tác khác. Chế phẩm được bộc lộ bao gồm chất chống oxy hóa với lượng vừa đủ để tránh thủy phân curcuminoid ngoài chất mang hòa tan trong nước. Tùy ý, chế phẩm có thể chứa chất ức chế glucuronid hóa. Các cách sử dụng khác của curcuminoid như chất tạo màu tự nhiên có thể được tìm thấy trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Hoa Kỳ số 09/935684.

Mặc dù các curcuminoid có hiệu quả điều trị tuyệt vời, việc triển khai thực tế của chúng làm thuốc và/hoặc chất bổ sung chăm sóc sức khỏe đã bị cản trở rất nhiều do khả năng hòa tan trong nước kém do đó độ sinh khả dụng ở người kém. Vì vậy, nhiều nỗ lực đã được thực hiện trong các nghiên cứu nhằm tìm cách tăng cường khả năng hòa tan trong nước của các curcuminoid. Các cải tiến thường tập trung vào việc kết hợp các curcuminoid với chất mang hoặc hệ thống phân phối thích hợp, điều chỉnh các hợp chất curcuminoid về mặt hóa học hoặc giảm kích thước của các curcuminoid trong một công thức dược phẩm nhất định. Ví dụ, Bansal và các cộng sự. đề xuất chế phẩm chứa các curcuminoid khác có khả năng tự nhũ hóa làm phát sinh các hạt nano curcuminoid có kích thước dưới 200nm. Đơn đăng ký sáng chế quốc tế số PCT/IB2009/005154. Thành phần của đơn đăng ký sáng chế quốc tế này sử dụng hệ thống chất mang lipid có cân bằng ưa nước-ưa béo trong khoảng từ 3 đến 14 để cung cấp chế phẩm mong muốn. Tương tự như vậy, Setthacheewakul và các cộng sự đưa ra một công thức tự nhũ hóa khác của các curcuminoid trong ấn phẩm nghiên cứu của họ, trong đó tuyên bố rằng các hạt curcuminoid ở dạng lỏng và dạng viên của công thức có thể đạt tới kích thước tương ứng là 25,8 - 28,8nm và 29,6 - 32,8nm. Nghiên cứu sâu hơn được xuất bản bởi Yan và các cộng sự mô tả hệ thống phân phối thuốc tự nhũ hóa khác cho các hạt curcumin đã được báo cáo là có kích thước hạt khoảng 143nm. Có thể thấy nỗ lực tương tự trong ấn phẩm của Y. Feng và J. Shao liên quan đến hệ thống phân phối thuốc tự nhũ hóa lỏng cho curcumin bằng cách sử dụng hỗn hợp các chất nhũ hóa có Capmul PG-8NF và Captex 200P với tỷ lệ trọng lượng là 1: 1. Điều quan trọng cần lưu ý là hầu hết các dược phẩm liên quan đến các curcuminoid được bộc lộ trong các điều kiện kỹ thuật trước nói trên dường như có nhiều cải tiến hơn, đặc biệt là bằng cách giảm kích thước các hạt curcuminoid hơn nữa để tăng khả năng hòa tan và sinh khả dụng trong hệ phân phối thuốc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một hoạt chất được cấu phần từ các curcuminoid hoặc hỗn hợp của các curcumin. Dược phẩm theo sáng chế có độ sinh khả dụng cao đối với các curcuminoid nhờ đó mang lại hiệu quả điều trị tốt hơn cho đối tượng con người.

Mục đích khác của sáng chế là hướng tới đề xuất dược phẩm chứa các hạt nano curcuminoid ở kích cỡ nằm trong khoảng từ 18 đến 20nm. Tốt hơn là, ít nhất một nửa của các curcuminoid được tạo huyền phù trong dược phẩm theo sáng chế có kích cỡ không vượt quá 19nm. Kích cỡ hạt cực kỳ nhỏ của các curcuminoid được bào chế trong dược phẩm theo sáng chế cho phép độ hòa tan và sinh khả dụng tốt hơn khi uống bởi đối tượng con người.

Mục đích khác của sáng chế liên quan đến dược phẩm trong đó các hoạt chất, các curcuminoid ở dạng các hạt nano, là ổn định thậm chí khi bị tiếp xúc với môi trường có độ axit cao.

Một mục đích khác của sáng chế là phương pháp bào chế dược phẩm chứa các hạt nano của các curcuminoid hoặc hỗn hợp của các curcumin khác nhau để làm hoạt chất có tác dụng điều trị bệnh. Dược phẩm thu được từ phương pháp theo sáng chế có độ tan và độ sinh khả dụng tốt nhờ kích cỡ hạt tương đối nhỏ, khoảng 19nm, của các curcuminoid.

Mục đích khác của phương pháp theo sáng chế là nhằm sử dụng các dung môi có độ tính tương đối thấp cho quá trình chiết các curcuminoid từ cây nghệ và quá trình tinh chế các curcuminoid chiết xuất được khi so sánh với các tình trạng kỹ thuật.

Ít nhất một trong các mục đích nêu trên đáp ứng, trong toàn bộ hoặc một phần, với bản mô tả sáng chế này, trong đó một trong các phương án đi kèm với dược phẩm chứa hỗn hợp bao gồm 0,5 – 10% trọng lượng của các curcuminoid được tinh chế; 1 – 35% trọng lượng của pha dầu; 20 – 35% trọng lượng của đồng dung môi; và 20 – 80% trọng lượng của chất hoạt động bề mặt, trong đó các curcuminoid được tinh chế có được bằng cách cho các curcuminoid thô tác dụng với paraffin và iso-propanol. Cụ thể hơn, các curcuminoid thu được bằng cách hòa tan dịch chiết phân cực của bột nghệ với hỗn hợp dung môi chứa paraffin và iso-propanol tiếp đó lọc để tạo ra dịch lọc và làm kết tinh dịch lọc này để tạo ra các tinh thể chứa các curcuminoid được tinh chế sau đó làm khô tinh thể này để thu được các curcuminoid được tinh chế có độ chuẩn hóa 95%.

Đối với một vài phương án, các curcuminoid được tinh chế trong hỗn hợp có kích cỡ trung bình khoảng 19nm. Ngoài ra, ít nhất một nửa của các hạt hoặc các curcuminoid được mang trong dược phẩm này có kích cỡ không vượt quá 19 nm.

Đối với các phương án khác, dược phẩm chứa hỗn hợp bao gồm 0,5 – 10% trọng lượng của các curcuminoid được tinh chế; 1 – 35% trọng lượng của pha dầu; 20 – 30% trọng lượng của đồng dung môi; và 20 – 80% trọng lượng của chất hoạt động bề mặt.

Trong một số phương án, dịch chiết phân cực thu được bằng cách chiết bột khô của nghệ với dung môi chiết hữu cơ phân cực sử dụng phương pháp chiết ngâm tiếp đó tách dung môi chiết từ bột và cô dung môi chiết để tạo ra dịch chiết phân cực.

Đối với một vài phương án, dịch chiết phân cực của bột nghệ thu được bằng cách chiết bột nghệ khô bằng rượu sử dụng quá trình chiết ngâm.

Trong một số phương án khác, các curcuminoid được tinh chế chứa curcumin I, curcumin II và curcumin III với tỷ lệ trọng lượng là 80 đến 85 : 10 đến 15 : 1 đến 5.

Trong một số phương án, pha dầu là pha dầu bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của dầu đậu nành, dầu thầu dầu, d-alpha tocophenol, và dầu hướng dương.

Tương tự, đồng dung môi là dung môi bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của propylen glycol, polyetylen glycol 600, glycerin và sorbitol trong một số phương án.

Đối với một số phương án, chất hoạt động bề mặt trong dược phẩm theo sáng chế là chất hoạt động bề mặt bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của dầu thầu dầu polyoxyl 40 được hydro hóa, dầu thầu dầu polyoxyl 35 được hydro hóa, polysorbat 80, và poloxamer 407.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm chứa các hạt nano curcuminoid. Phương pháp này thường bao gồm các bước tạo ra bột nghệ được tán khô; cho bột này tác dụng với dung môi chiết hữu cơ phân cực sử dụng phương pháp chiết ngâm; thu dịch chiết phân cực của bột từ dung môi chiết đã tác dụng; tinh chế dịch chiết phân cực để thu được các curcuminoid được tinh chế; trộn các curcuminoid được tinh chế này với pha dầu, đồng dung môi, và chất hoạt động bề mặt với tỷ lệ trọng lượng là 4-8: 20-35: 20-35: 40-50 để tạo ra dược phẩm. Các curcuminoid trong dược phẩm được tạo ra có kích cỡ trung bình khoảng 19nm.

Theo một số phương án của phương pháp theo sáng chế, bước tinh chế bao gồm việc hòa tan dịch chiết phân cực với hỗn hợp dung môi chứa paraffin và iso-propanol tiếp đó lọc để tạo ra dịch lọc và làm kết tinh dịch lọc này để tạo ra các tinh thể chứa các curcuminoid

được tinh chế sau đó làm khô tinh thể này để thu được các curcuminoid được tinh chế có độ chuẩn hóa 95%.

Đối với các phương án khác của phương pháp được đề cập, dịch chiết phân cực thu được bằng cách cô dung môi chiết đã phản ứng.

Vẫn đối với một số phương án, dung môi chiết hữu cơ phân cực là rượu, este, hoặc tổ hợp bất kỳ có được từ chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện cấu trúc hóa học của các cấu phần curcuminoid khác nhau được mang trong các phương án của được phẩm được bộc lộ;

Fig. 2 là sơ đồ mô tả các bước được thực hiện trong một số phương án của phương pháp theo sáng chế trong việc bào chế được phẩm chứa các curcuminoid với kích cỡ các hạt mong muốn để nâng cao độ sinh khả dụng;

Fig. 3 thể hiện hình ảnh của kính hiển vi điện tử truyền qua ở các độ phóng đại khác nhau trong đó (a) là ở 2500X, (b) là ở 4000X và (c) là ở 6000X;

Fig. 4 là biểu đồ thể hiện sự phân bố kích cỡ các hạt theo một phương án của chế phẩm theo sáng chế;

Fig. 5(a) là biểu đồ sắc khí HPLC đối với việc phân tích trên phương án của được phẩm được chỉ ra trong Fig. 4;

Fig. 5(b) là biểu đồ sắc khí HPLC đối với việc phân tích trên mẫu dung dịch hòa tan được mô tả trong ví dụ 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được thể hiện dưới các hình thức cụ thể khác mà không khác với cấu trúc, phương pháp hoặc các đặc điểm thiết yếu khác của nó như được mô tả rộng ở đây và được yêu cầu bảo hộ sau đây. Các phương án được mô tả chỉ được coi là minh họa, và không hạn chế về mọi mặt. Do đó, phạm vi của sáng chế được chỉ ra bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo, thay vì mô tả ở trên. Tất cả các thay đổi đi kèm với ý nghĩa và phạm vi tương đương của các điểm yêu cầu bảo hộ sẽ được bao gồm trong phạm vi của chúng.

Trừ khi được chỉ ra cụ thể khác đi, thuật ngữ “chứa” và “bao gồm” được sử dụng trong bản mô tả này, và các biến thể về mặt ngữ pháp của chúng, nhằm thể hiện ngôn ngữ "mở" hoặc "bao hàm" sao cho chúng bao gồm các yếu tố được đọc lại nhưng cũng cho phép bao gồm các yếu tố bổ sung, chưa được đọc lại.

Như được sử dụng trong sáng chế, các thuật ngữ “xấp xỉ” hoặc "khoảng", trong nội dung về các nồng độ của các thành phần, điều kiện, các trị số đo khác, v.v., có nghĩa là $\pm 5\%$ của trị số đã nêu, hoặc $\pm 4\%$ của trị số đã nêu, hoặc $\pm 3\%$ của trị số đã nêu, hoặc $\pm 2\%$ của trị số đã nêu, hoặc $\pm 1\%$ của trị số đã nêu, hoặc $\pm 0,5\%$ của trị số đã nêu, hoặc $\pm 0\%$ của trị số đã nêu.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến dược phẩm có khả năng có tác dụng điều trị chống lại một hoặc nhiều tình trạng bệnh đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật mà có thể điều trị được bằng các curcuminoid. Như đã nêu, dược phẩm được mô tả có thể được bào chế bằng phương pháp làm cho các curcuminoid này được mang hoặc được tạo huyền phù trong dược phẩm có kích cỡ hạt cực kỳ nhỏ. Kích cỡ hạt được làm giảm gia tăng khả năng hòa tan và sinh khả dụng của các curcuminoid khi được dùng bởi đối tượng là người. Trong một số phương án, dược phẩm này có hỗn hợp mà thường chứa 4%– 8% trọng lượng của các curcuminoid được tinh chế; 20– 35% trọng lượng của pha dầu; 25 – 35% trọng lượng của đồng dung môi; và 40% – 50% trọng lượng của chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là, các curcuminoid được tinh chế trong hỗn hợp có kích cỡ trung bình khoảng 19nm. Ngoài ra ít nhất một nửa các curcuminoid trong dược phẩm là khoảng 19-20nm hoặc thấp hơn để đạt được khả năng hòa tan và sinh khả dụng tốt.

Theo một vài phương án được ưu tiên, các curcuminoid đã tinh chế được sử dụng trong dược phẩm được nêu có được bằng cách tinh chế dịch chiết phân cực của nghệ có các curcuminoid thô với paraffin và iso-propanol để mà các curcuminoid đã tinh chế có được là lý tưởng đối với quá trình bào chế tiếp theo của dược phẩm này. Quá trình tinh chế dịch chiết phân cực của nghệ được thực hiện bằng cách kết tinh dịch chiết phân cực, tốt hơn là ở dạng bột nồng độ cao, được hòa tan trong paraffin và isopropanol để loại bỏ các tạp chất bất kỳ không mong muốn. Cụ thể hơn, nghệ hoặc dịch chiết phân cực chứa các curcuminoid thô được hòa tan vào trong các dung môi tinh chế có nguồn gốc từ việc trộn lẫn sáp paraffin

và iso-propanol. Dịch chiết phân cực được hòa tan vào trong sáp paraffin và iso-propanol ở tỷ lệ trọng lượng là 10: 1: 4. Để làm dễ dàng cho sự hòa tan của chiết phẩm nghệ, hỗn hợp của chiết phẩm nghệ và dung môi tinh chế có thể được xử lý với việc khuấy liên tục trong 5 đến 60 phút. Tiếp đó, hỗn hợp được để yên trong 3 đến 24 giờ để hoàn thành quá trình hòa tan bao gồm quá trình kết tủa của các hạt không hòa tan được trước khi được xử lý với quy trình lọc để thu được dịch lọc. Dịch lọc thu được tiếp đó được tạo điều kiện đối với quá trình kết tinh tạo ra các tinh thể chứa các curcuminoid đã tinh chế hữu dụng đối với quá trình bào chế được phẩm đã nêu này. Tinh thể tạo ra được làm khô thêm ở 70°C để thu được các curcuminoid được tinh chế có độ chuẩn hóa 95%. Thêm vào đó, trong một số phương án, dịch chiết phân cực hoặc chiết phẩm nghệ chứa các curcuminoid được ứng dụng trong sáng chế này tốt hơn là có được từ chiết bột nghệ khô với dung môi chiết hữu cơ phân cực sử dụng phương pháp chiết ngâm sau đó tách dung môi chiết từ bột được chiết và cô dung môi chiết để cuối cùng thu được dịch chiết phân cực. Rượu chẳng hạn như etanol, ester như etyl axetat hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng có thể được sử dụng để làm dung môi chiết phân cực. Đối với các phương án khác, bột nghệ đã làm khô có thể được xử lý từ củ nghệ tươi được thu hoạch từ cánh đồng sau đó làm khô củ đến độ ẩm mong muốn và nghiền củ đã làm khô thành bột tạo điều kiện cho hiệu quả chiết thông qua phương pháp chiết ngâm. Tốt hơn là, bột cây nghệ này có kích cỡ nằm trong khoảng từ 0,5mm đến 2mm.

Đối với một số phương án, các curcuminoid đã tinh chế được mang hoặc được tạo huyền phù trong được phẩm được mô tả bao gồm curcumin I, curcumin II và curcumin III. Tốt hơn nữa, curcumin I, curcumin II và curcumin III với tỷ lệ trọng lượng là 80 đến 85 : 10 đến 15 : 1 đến 5 để phục vụ các lợi ích điều trị mong muốn. Điều quan trọng cần lưu ý là tỷ lệ trọng lượng của mỗi curcuminoid trong chế phẩm có thể được sửa đổi cho phù hợp để đạt được kết quả điều trị lý tưởng.

Theo một vài phương án, pha dầu của được phẩm theo sáng chế có thể là pha dầu bất kỳ trong số hoặc tổ hợp bất kỳ của dầu đậu nành, dầu thầu dầu, d-alpha tocophenol, và dầu hướng dương. Pha dầu làm dễ dàng cho việc tạo huyền phù các hoạt chất curcuminoid trong nhũ tương được tạo thành trong hỗn hợp của được phẩm. Trong các phương án được ưu tiên hơn, pha dầu là có nguồn gốc tự nhiên, đặc biệt là trên cơ sở thực vật để đảm bảo độ an toàn sử dụng được phẩm theo sáng chế tốt hơn.

Để làm việc tốt hơn với pha dầu trong việc đạt được kích cỡ mong muốn, chất hoạt động bề mặt được sử dụng là chất hoạt động bề mặt bất kỳ trong số hoặc tổ hợp bất kỳ của dầu thầu dầu polyoxyl 40 được hydro hóa, dầu thầu dầu polyoxyl 35 được hydro hóa, polysorbat 80, và poloxamer 407. Chất hoạt động bề mặt làm ổn định nhũ tương được tạo ra, bảo quản các curcuminoid ở dạng hạt có kích thước nano được ưu tiên, do đó kéo dài thời hạn sử dụng của dược phẩm theo sáng chế.

Tương tự, đồng dung môi là dung môi bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của propylen glycol, polyetylen glycol 600, glyxerin và sorbitol. Đối với một vài phương án, đồng dung môi đóng vai trò như một tá dược có khả năng tăng cường tác dụng điều trị của các curcuminoid và/hoặc làm ổn định nhũ tương được tạo ra của các curcuminoid.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế là chế phẩm bào chế dạng viên nang gel hoặc gel dạng lỏng.

Khía cạnh khác của sáng chế là đi kèm với phương pháp 200 để bào chế dược phẩm chứa ít nhất các curcuminoid để làm hoạt chất để bắt đầu hiệu quả điều trị ở đối tượng con người khi uống chế phẩm qua đường miệng. Phương pháp 200 bao gồm bước tạo ra bột nghệ được tán khô 202; cho bột nghệ tác dụng với dung môi chiết hữu cơ phân cực sử dụng quá trình chiết ngâm để hòa tan các curcuminoid thô vào trong dung môi chiết 203; thu dịch chiết phân cực từ dung môi chiết đã phản ứng 204; tinh chế dịch chiết phân cực để thu được các curcuminoid được tinh chế 205; và trộn các curcuminoid được tinh chế này với pha dầu, đồng dung môi, và chất hoạt động bề mặt với tỷ lệ trọng lượng là 4–8 : 20–35 : 25 – 35 : 40–50 để tạo ra dược phẩm 207.

Các curcuminoid trong dược phẩm được tạo ra có kích cỡ trung bình khoảng 19nm.

Cụ thể hơn, bột nghệ có thể là cây nghệ tươi được thu hoạch như *Curcuma xanthorrhiza* 201. Tốt hơn là, các phần thực vật như củ giàu curcuminoid được thu gom để xử lý tiếp đó tạo ra dược phẩm mong muốn. Các phần thực vật được thu gom tốt hơn là được rửa bằng nước để loại bỏ các chất bẩn và tạp chất ô nhiễm. Ngoài ra, trong một các phương án khác, một số phần thực vật bị hỏng được lọc loại ra trước khi tiến hành chiết các curcuminoid. Tiếp đó, các phần thực vật sạch được làm khô để làm giảm hàm lượng nước và độ ẩm để tránh bất kỳ sự gián đoạn nào đối với quá trình chiết ngâm thành công 202.

Việc làm khô có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt thông qua bộ gia nhiệt hoặc bằng ánh nắng mặt trời. Việc làm khô thông qua bộ gia nhiệt cho phép kiểm soát tốt hơn theo thời gian và hàm lượng nước cuối cùng còn lại trong các phần thực vật được làm khô, trong khi làm khô bằng cách sử dụng nhiệt từ mặt trời tiết kiệm chi phí hơn. Các phần cây nghệ đã làm khô tốt hơn là được làm giảm kích cỡ thêm để tạo điều kiện cho quá trình chiết các curcuminoid thô. Các phần thực vật đã làm khô được nghiền thành bột hoặc nghiền đến đường kính khoảng 0,5mm đến 2mm. Tùy ý, bột của cây nghệ đã làm khô có thể được xử lý với bước rây để chọn bột ở kích cỡ được định trước cho quá trình chiết để mà hiệu quả của quá trình chiết bột nghệ được nghiền trở nên đồng đều hơn trong suốt quá trình chiết.

Trong bước chiết 203 của bột nghệ đã làm khô, dung môi phân cực hữu cơ ưa nước và/hoặc dung môi hữu cơ phân cực như rượu bao gồm etanol, ester bao gồm etyl axetat, hoặc tổ hợp bất kỳ có nguồn gốc từ chúng được cho tiếp xúc với bột nghệ đã làm khô để chiết các curcuminoid thô từ chất nền là bột nghệ. Theo một số phương án, bột nghệ đã làm khô có thể được chiết sử dụng etanol 96% bằng phương pháp chiết ngâm để hòa tan các curcuminoid từ bột này vào trong dung môi phân cực được sử dụng. Tỷ lệ theo trọng lượng của dung môi chiết phân cực với bột nghệ là từ 3 đến 5: 1. Dung môi chiết phân cực được sử dụng là sau khi được tách từ bột nghệ. Để thu được dịch chiết phân cực, dung môi chiết được sử dụng được xử lý thêm với quá trình bay hơi để cô đặc các curcuminoid được hòa tan trong dung môi chiết được sử dụng 204. Quá trình bay hơi của dung môi chiết được sử dụng có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt và/hoặc áp suất không khí giảm. Khi dung môi chiết đã sử dụng đã được loại bỏ hoàn toàn, dịch chiết phân cực hoặc chiết phẩm nghệ hoặc các curcuminoid thô sẵn sàng được tinh chế thêm. Theo nghĩa đen, dịch chiết phân cực thu được bằng cách cô dung môi chiết đã phản ứng. Hơn nữa, dung môi chiết hữu cơ phân cực là rượu, este, hoặc tổ hợp bất kỳ có được từ chúng. Rượu như etanol hoặc ester như etyl axetat có thể được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế cho chiết xuất phân cực của bột nghệ.

Trong giai đoạn tinh chế 205, dịch chiết phân cực hoặc các curcuminoid thô được cho phản ứng với sáp paraffin và iso-propanol để thu được các curcuminoid được tinh chế có độ chuẩn hóa 95% 206. Cụ thể hơn là, chiết phẩm nghệ hoặc dịch chiết phân cực chứa các curcuminoid thô được hòa tan vào trong dung môi tinh chế có nguồn gốc từ việc trộn

lẫn sáp paraffin và iso-propanol. Cụ thể hơn, chiết phẩm nghệ được hòa tan vào trong sáp paraffin và iso-propanol ở tỷ lệ trọng lượng là 10: 1: 4. Để làm dễ dàng cho sự hòa tan của chiết phẩm nghệ, hỗn hợp của chiết phẩm nghệ và dung môi tinh chế được xử lý với việc khuấy liên tục trong 5 đến 60 phút. Tiếp đó, hỗn hợp được để yên trong 3 đến 24 giờ để hoàn thành quá trình hòa tan bao gồm quá trình kết tủa của các hạt không hòa tan được trước khi được xử lý với quy trình lọc để thu được dịch lọc. Dịch lọc thu được tiếp đó được tạo điều kiện đối với quá trình kết tinh tạo ra các tinh thể chứa các curcuminoid đã tinh chế hữu dụng đối với quá trình bào chế được phẩm đã nêu này. Tinh thể tạo ra được làm khô thêm ở 70°C để thu được các curcuminoid được tinh chế có độ chuẩn hóa 95%. Tóm lại, bước tinh chế bao gồm việc hòa tan dịch chiết phân cực với hỗn hợp dung môi chứa paraffin và iso-propanol tiếp đó lọc để tạo ra dịch lọc và làm kết tinh dịch lọc này để tạo ra các tinh thể chứa các curcuminoid được tinh chế sau đó làm khô tinh thể này để thu được các curcuminoid được tinh chế có độ chuẩn hóa 95%.

Trong bước 207, các curcuminoid đã tinh chế được trộn với pha dầu, đồng dung môi, và chất hoạt động bề mặt với tỷ lệ trọng lượng là 4–8: 20–35: 25–35: 40–50 để tạo ra được phẩm. Như đã đề cập trong phần mô tả ở trên, các curcuminoid được tinh chế trong hỗn hợp của được phẩm thu được có kích cỡ trung bình khoảng 19nm. Ngoài ra, ít nhất một nửa các curcuminoid trong được phẩm là khoảng 19–20nm hoặc thấp hơn để có được độ hòa tan và độ sinh khả dụng tốt.

Theo một số phương án, pha dầu có thể sử dụng được đối với phương pháp nêu trên là pha dầu bất kỳ trong số hoặc tổ hợp bất kỳ của dầu đậu nành, dầu thầu dầu, d-alpha tocophenol, và dầu hướng dương. Tốt hơn là, pha dầu được sử dụng trong một vài phương án của phương pháp theo sáng chế là nguồn gốc tự nhiên để giảm thiểu độc tính tiềm tàng bất kỳ gây ra bởi thành phần tương tự được tổng hợp hóa học. Tương tự, đồng dung môi là dung môi bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của propylen glycol, polyetylen glycol 600, glycerin và sorbitol. Ngoài ra, chất hoạt động bề mặt là chất hoạt động bề mặt bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của dầu thầu dầu polyoxyl 40 được hydro hóa, dầu thầu dầu polyoxyl 35 được hydro hóa, polysorbat 80, và poloxamer 407.

Tốt hơn là, các curcuminoid đã tinh chế được tạo huyền phù trong được phẩm được sản xuất chứa curcumin I, curcumin II và curcumin III theo tỷ lệ 80% đến 85%: 10% đến 15%: 1% đến 5%.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Tỷ trọng và pH (được pha loãng 1: 50 bằng nước cất) của chất lỏng dạng gel được đo bằng cách sử dụng bình đo tỷ trọng và pH kế tương ứng. Kích cỡ của các curcuminoid trong chất lỏng dạng gel được đo bằng cách sử dụng máy Zetasizer (Malvern Instruments).

Tỷ trọng và trị số pH đo được được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây, trong khi kích cỡ các hạt được phát hiện sử dụng máy Zetasizer được cung cấp trong Bảng 2.

Tỷ trọng và pH của chất lỏng dạng gel nano

Các tính chất vật lý	
Tỷ trọng	1,0451g/ml
pH	4,9

Bảng 1

Sự xác định kích cỡ hạt của chất lỏng dạng gel nano

Kích cỡ hạt - nano	
Kích cỡ	18,905nm

Bảng 2

Ví dụ 2

Kính hiển vi điện tử truyền qua (model JEOL JEM-1230) được sử dụng để chụp ảnh cấu trúc của chất lỏng dạng gel được pha loãng 1: 500 trong nước cất. Đầu tiên, các mẫu được lắc xoáy trong thời gian 1 phút và giọt dung dịch đã pha loãng được đặt trên tấm lưới đồng phủ cacbon (300 mesh), được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, trước khi chất lỏng dư thừa được thấm bằng giấy lọc và làm khô trong không khí trong thời gian 5 phút. Tiếp đó, mẫu này được nhuộm âm tính bằng axit phosphotungstic 2% (PTA)

trong thời gian 2 phút và PTA thừa được loại bỏ. Tiếp đó, tấm lưới được kiểm tra trong TEM ở điện áp gia tốc là 120kV và được chụp ảnh ở độ phóng đại là (a) 2500X, (b) 4000X và (c) 6000X. Các ảnh có được được thể hiện trong Fig. 3

Ví dụ 3

1,7mg curcumin (CUR), 1,1mg demthoxycurcumin (DMC) và 1,2mg bis demthoxycurcumin (BDMC) được cân chính xác và được hòa tan trong metanol loại HPLC để tạo ra 0,63mg/ml, 1mg/ml và 1mg/ml, tương ứng, để thu được dung dịch gốc. Tiếp đó, một loạt sự pha loãng hỗn hợp bằng metanol tạo thành dung dịch gốc được thực hiện.

0,4g chất lỏng dạng gel theo sáng chế từ viên nang của một dược phẩm theo sáng chế được vắt trong ống ly tâm 50ml, tiếp đó bổ sung 40ml nước siêu tinh khiết để hòa tan hoàn toàn chất lỏng dạng gel tạo thành dung dịch mẫu. Tiếp đó, 2ml dung dịch mẫu được hòa tan với chất lỏng dạng gel được lọc qua màng 0,45µm vào trong lọ HPLC để phân tích CUR. Dung dịch pha loãng 5 lần của dung dịch mẫu được tiến hành phân tích CUR HPLC. 2ml dung dịch đã pha loãng được lọc qua màng 0,45µm vào trong lọ HPLC để phân tích CUR. Các kết quả có được được cung cấp trong Bảng dưới đây.

	Viên nang gel nano		Chất lỏng dạng gel nano	
	Hàm lượng (% trọng lượng/trọng lượng)	RSD (%)	Hàm lượng (% trọng lượng/trọng lượng)	RSD (%)
CUR (curcumin I)	4,792 ± 0,15708	3,28	5,084 ± 0,0201	1,25
DMC (curcumin II)	0,241 ± 0,00305	1,26	0,252 ± 0,0037	1,49
BDMC (curcumin III)	0,009 ± 0,00013	1,38	0,01 ± 0,00013	0,40

Bảng 3

Ví dụ 4

Hệ thống Agilent 1260 Infinity HPLC bao gồm bộ điều nhiệt G1330B, bộ bơm tự động G1329B, bộ dò mạng điốt G13150, bộ loại khí G1322A và bơm nhị phân áp suất cao. Tỷ lệ tính hiệu/nhiều của sắc ký đồ tạo ra từ bộ HPLC này được sử dụng để phân tích định tính và định lượng trong nghiên cứu này. Cột được sử dụng là Angilent Poroshell 120 EC-

C18 (3,0 X 1150mm, 2,7 μ m). HPLC được chạy trong 10 phút ở nhiệt độ cột là 35⁰C với tốc độ dòng là 0,3ml/phút với thể tích bơm là 5 μ l. Phổ phát hiện được thiết lập ở 426nm bằng cách sử dụng môi trường rửa giải chứa axetonitril và 0,1% dung dịch axit formic với tỷ lệ thể tích là 1: 2.

2,0g NaCl và 7ml HCl được hòa tan trong 1L nước siêu tinh khiết. pH được điều chỉnh đến 1,2, bằng cách sử dụng dung dịch NaOH 2M. 13,121g Na₂HPO₄ được hòa tan trong 1L nước siêu tinh khiết. pH được điều chỉnh đến 6,8.

Hệ thống hòa tan Vankel Varain VK 70000 bao gồm hệ thống hòa tan VK7000, bộ tuần hoàn nhiệt VK 750D, bộ điều khiển hệ thống, các bình 6 Vankel và thiết bị vớt Type II, được sử dụng trong quá trình điều chế mẫu dung dịch hòa tan từ các viên nang chứa chất lỏng dạng gel.

Thử nghiệm hòa tan được tiến hành phù hợp với Dược điển Mỹ (United States Pharmacopoeia) sử dụng thiết bị vớt Type II. 500ml của dung dịch HCl có pH 1,2 được bổ sung vào bình hòa tan. 6 viên nang được bổ sung vào 6 bình tương ứng. 1 – 2 ml mẫu hòa tan được thu gom ở thời điểm 10 phút, 15 phút và 45 phút sử dụng bơm tiêm 3ml và được lọc ngay sử dụng màng 0,45 μ m vào trong lọ HPLC. 2 μ l dịch lọc được bơm vào hệ thống HPLC để phân tích.

Thêm vào đó, 250ml dung dịch có pH 6,8 được bổ sung vào bình tương tự ở thời điểm 45 phút và pH được điều chỉnh đến 6,8 sử dụng dung dịch NaOH 2M trong thời gian 5 phút. Tiếp đó, 1 – 2 ml của mẫu hòa tan được thu gom sau 60 phút, 75 phút và 120 phút sau đó bằng cách lọc qua màng 0,45 μ m ngay. 2 μ l dịch lọc được bơm vào trong hệ thống HPLC để phân tích. Các kết quả của thử nghiệm hòa tan có thể được thấy trong Bảng 4 dưới đây.

		CUR (curcumin I)		DMC (curcumin II)		BDMC (curcumin III)	
		Trọng lượng (μ)	RSD	Trọng lượng (μ)	RSD	Trọng lượng (μ)	RSD
pH 1,2	10 phút	590 $\pm$ 78	13%	ND	ND	ND	ND
	15 phút	4250 $\pm$ 686	16%	195 $\pm$ 22	11%	ND	ND
	30 phút	18908 $\pm$ 1819	9%	831 $\pm$ 87	11%	ND	ND
pH 6,8	45 phút	24155 $\pm$ 1397	6%	745 $\pm$ 48	6%	ND	ND
	60 phút	23746 $\pm$ 1347	6%	747 $\pm$ 45	6%	ND	ND
	75 phút	23947 $\pm$ 1859	8%	739 $\pm$ 68	9%	ND	ND
	120 phút	13937 $\pm$ 1826	8%	763 $\pm$ 69	9%	ND	ND

ND: không phát hiện

Bảng 4

Cần phải hiểu rằng sáng chế có thể được thể hiện ở các dạng cụ thể khác và không giới hạn ở phương án duy nhất được mô tả ở trên. Tuy nhiên, việc sửa đổi và tương đương của các khái niệm đã bộc lộ, chẳng hạn như những khái niệm dễ dàng xảy ra với một người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này được dự định bao gồm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ mà được bổ sung trong đó.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm chứa hỗn hợp bao gồm:

4 – 8% trọng lượng của các curcuminoid được tinh chế;

20 – 35% trọng lượng của pha dầu;

25 – 35% trọng lượng của đồng dung môi; và

40 – 50% trọng lượng của chất hoạt động bề mặt,

trong đó các curcuminoid thu được bằng cách hòa tan dịch chiết phân cực của bột nghệ với hỗn hợp dung môi chứa paraffin và iso-propanol tiếp đó lọc để tạo ra dịch lọc và làm kết tinh dịch lọc này để tạo ra các tinh thể chứa các curcuminoid được tinh chế sau đó làm khô tinh thể này để thu được các curcuminoid được tinh chế có độ chuẩn hóa 95%,

trong đó các curcuminoid được tinh chế trong hỗn hợp có kích cỡ trung bình khoảng 19nm,

trong đó các curcuminoid được tinh chế bao gồm curcumin I, curcumin II và curcumin III với tỷ lệ trọng lượng là 80 đến 85: 10 đến 15: 1 đến 5.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dịch chiết phân cực thu được bằng cách chiết bột khô của nghệ với dung môi chiết hữu cơ phân cực sử dụng phương pháp chiết ngâm tiếp đó tách dung môi chiết từ bột và cô dung môi chiết để tạo ra dịch chiết phân cực.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó pha dầu là pha dầu bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của dầu đậu nành, dầu thầu dầu, d-alpha tocophenol, và dầu hướng dương.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó đồng dung môi là dung môi bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của propylen glycol, polyetylen glycol 600, glyxerin và sorbitol.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt là chất hoạt động bề mặt bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của dầu thầu dầu polyoxyl 40 được hydro hóa, dầu thầu dầu polyoxyl 35 được hydro hóa, polysorbat 80, và poloxamer 407.

6. Dược phẩm theo điểm 1, là chế phẩm bào chế dạng viên nang gel hoặc gel dạng lỏng.

7. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dung môi chiết hữu cơ phân cực là rượu, este, hoặc tổ hợp bất kỳ có được từ chúng.

8. Phương pháp sản xuất dược phẩm bao gồm:

tạo ra bột nghệ được tán khô;

cho bột này tác dụng với dung môi chiết hữu cơ phân cực sử dụng phương pháp chiết ngâm;

thu dịch chiết phân cực của bột từ dung môi chiết đã tác dụng;

tinh chế dịch chiết phân cực để thu được các curcuminoid được tinh chế;

trộn các curcuminoid được tinh chế này với pha dầu, đồng dung môi, và chất hoạt động bề mặt với tỷ lệ trọng lượng là 4-8: 20-35: 20-35: 40-50 để tạo ra dược phẩm, trong đó các curcuminoid trong dược phẩm được tạo ra có kích cỡ trung bình khoảng 19nm, trong đó việc tinh chế bao gồm hòa tan dịch chiết phân cực với hỗn hợp dung môi chứa paraffin và iso-propanol tiếp đó lọc để tạo ra dịch lọc và làm kết tinh dịch lọc này để tạo ra các tinh thể chứa các curcuminoid được tinh chế sau đó làm khô tinh thể này để thu được các curcuminoid được tinh chế có độ chuẩn hóa 95%, trong đó các curcuminoid được tinh chế chứa curcumin I, curcumin II và curcumin III với tỷ lệ trọng lượng là 80 đến 85: 10 đến 15: 1 đến 5.

9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó dịch chiết phân cực thu được bằng cách cô dung môi chiết đã phản ứng.

10. Phương pháp theo điểm 8, pha dầu là pha dầu bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của dầu đậu nành, dầu thầu dầu, d-alpha tocophenol, và dầu hướng dương.

11. Phương pháp theo điểm 8, trong đó đồng dung môi là dung môi bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của Propylen glycol, polyetylen glycol 600, glycerin và sorbitol.

12. Phương pháp theo điểm 8, trong đó chất hoạt động bề mặt là chất hoạt động bề mặt bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của dầu thầu dầu polyoxyl 40 được hydro hóa, dầu thầu dầu polyoxyl 35 được hydro hóa, polysorbat 80, và poloxamer 407.

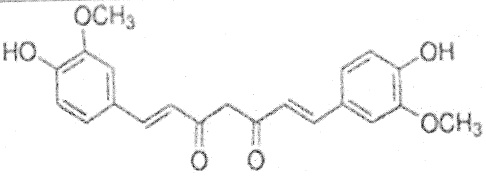
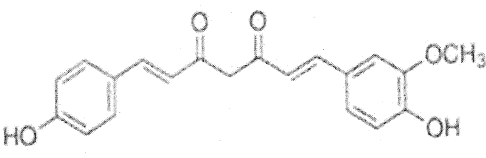
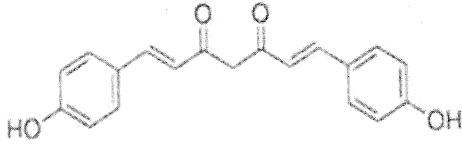
Tên đầy đủ/tên viết tắt	Cấu trúc	Độ tinh khiết
Curcumin (Curcumin I) CUR		$\geq 98\%$
Demetoxycurcumin (Curcumin II) DMC		$\geq 98\%$
Bisdemetoxycurcumin (Curcumin III) BDMC		$\geq 98\%$

Fig. 1

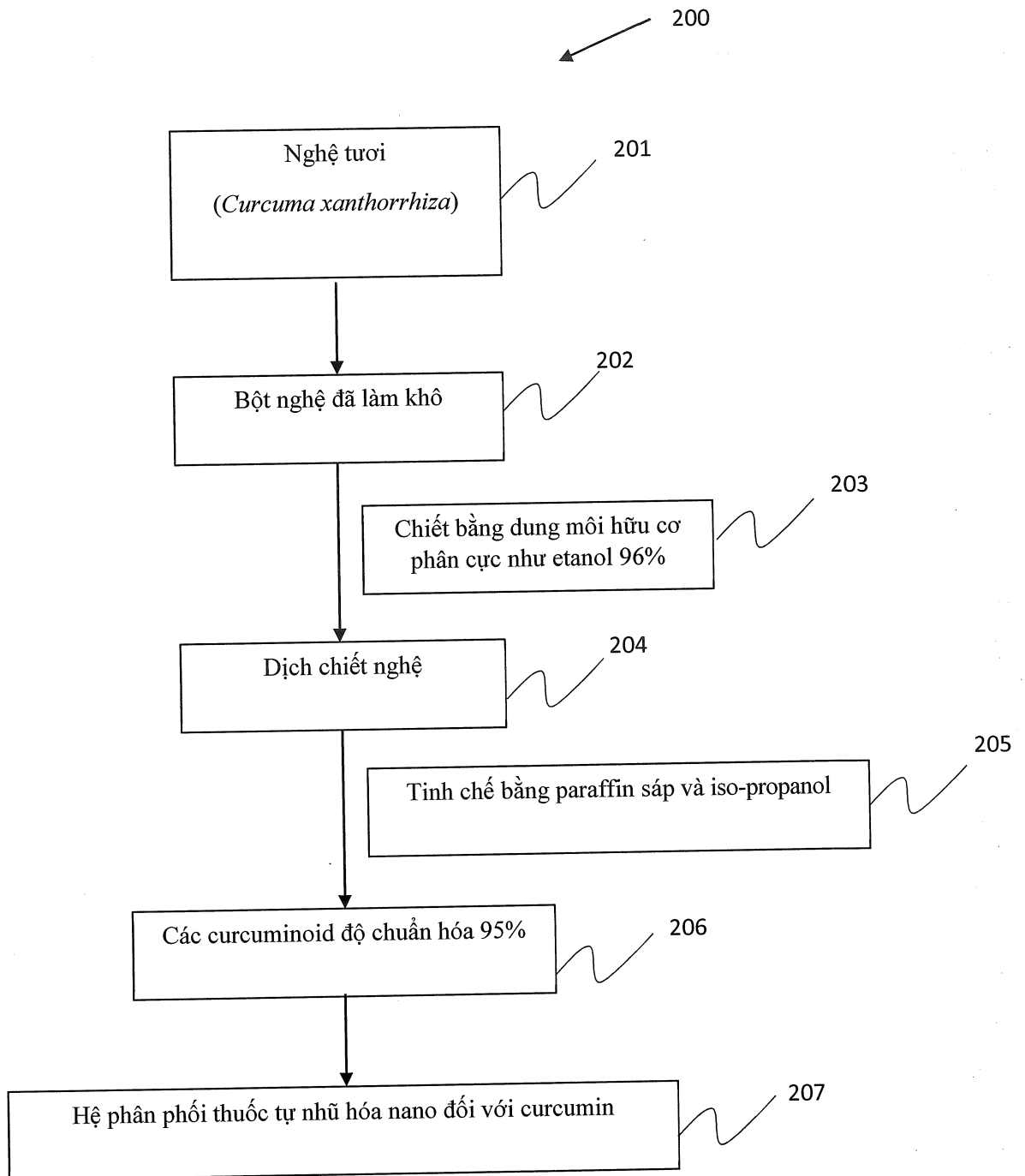


Fig. 2

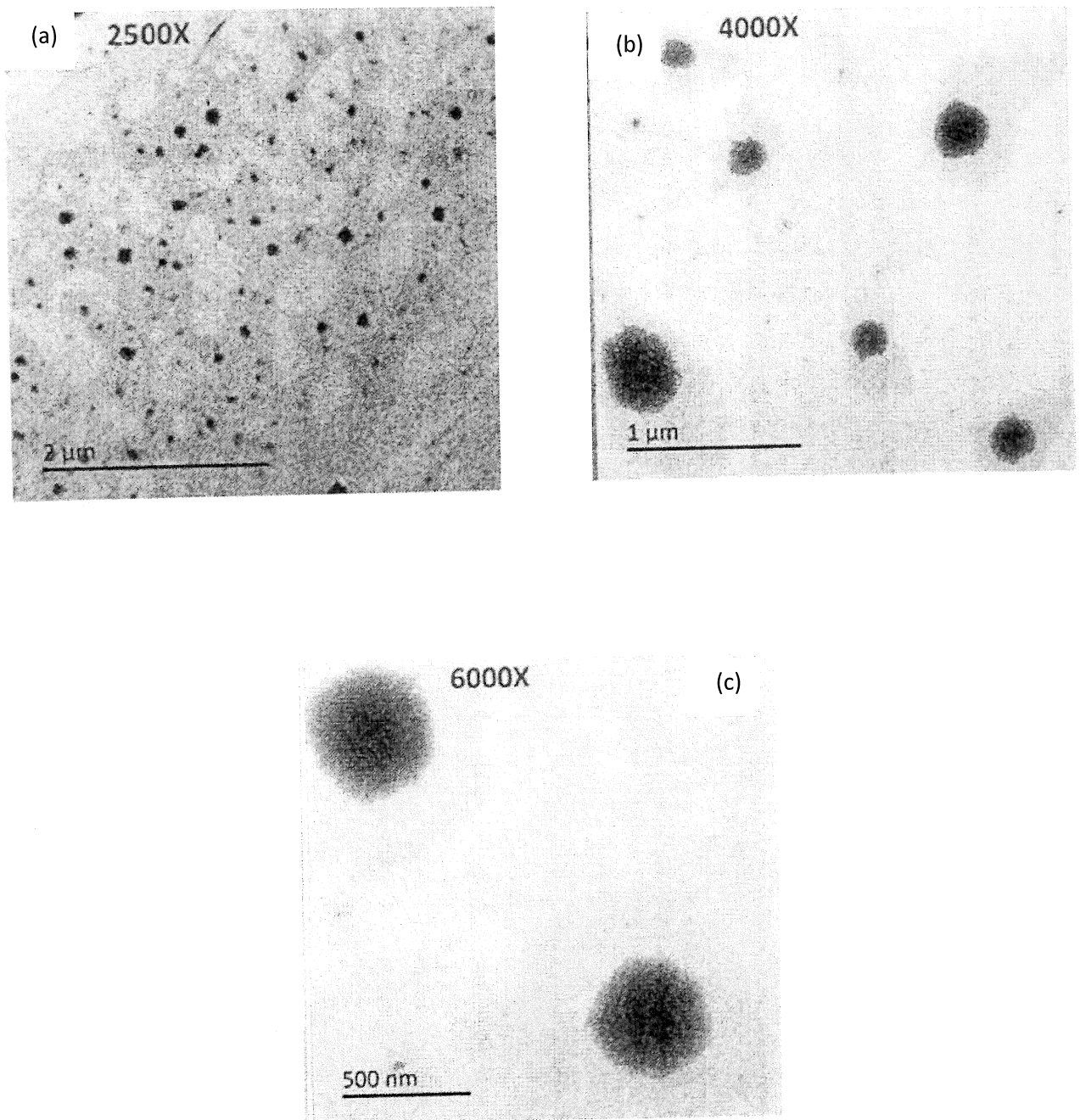


Fig. 3

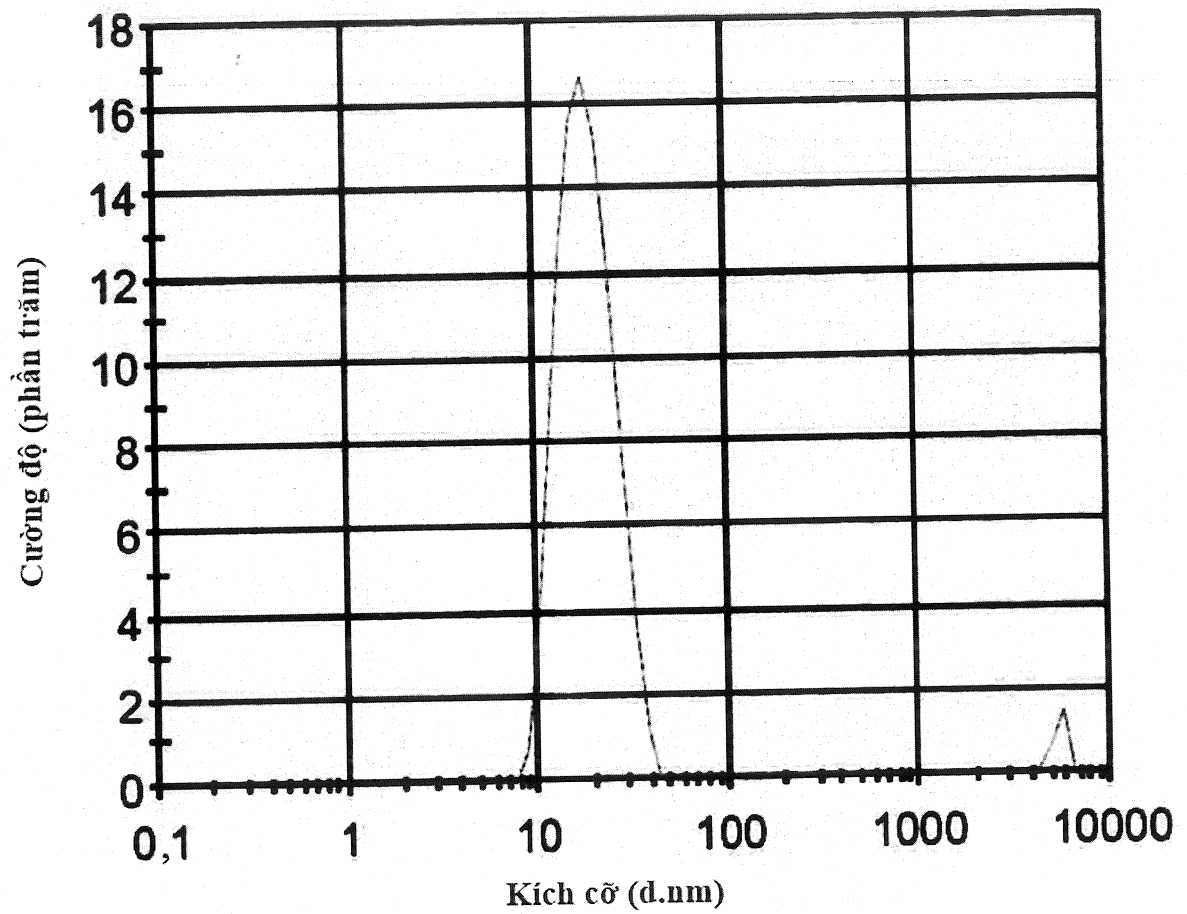


Fig. 4

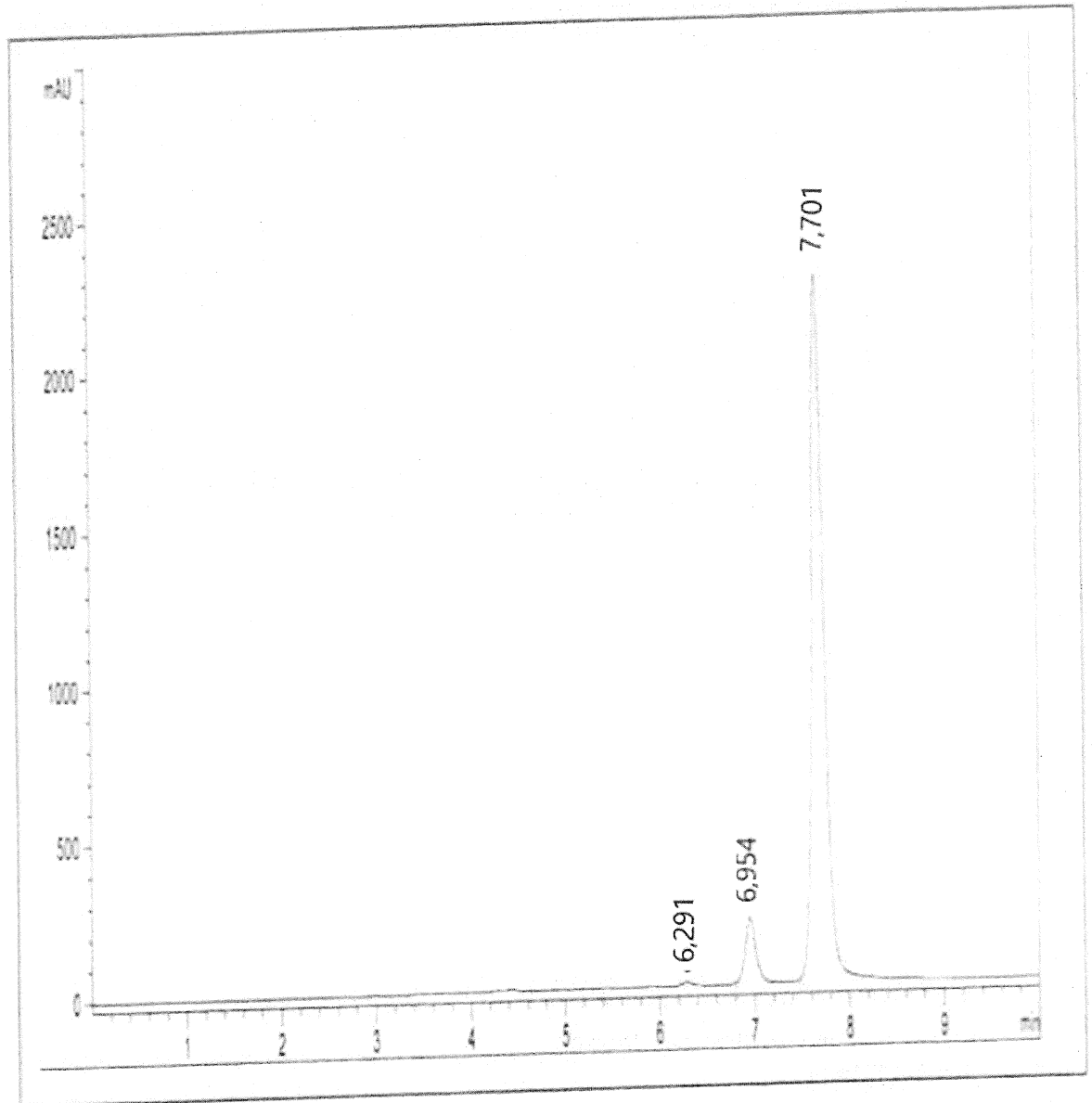


Fig. 5a

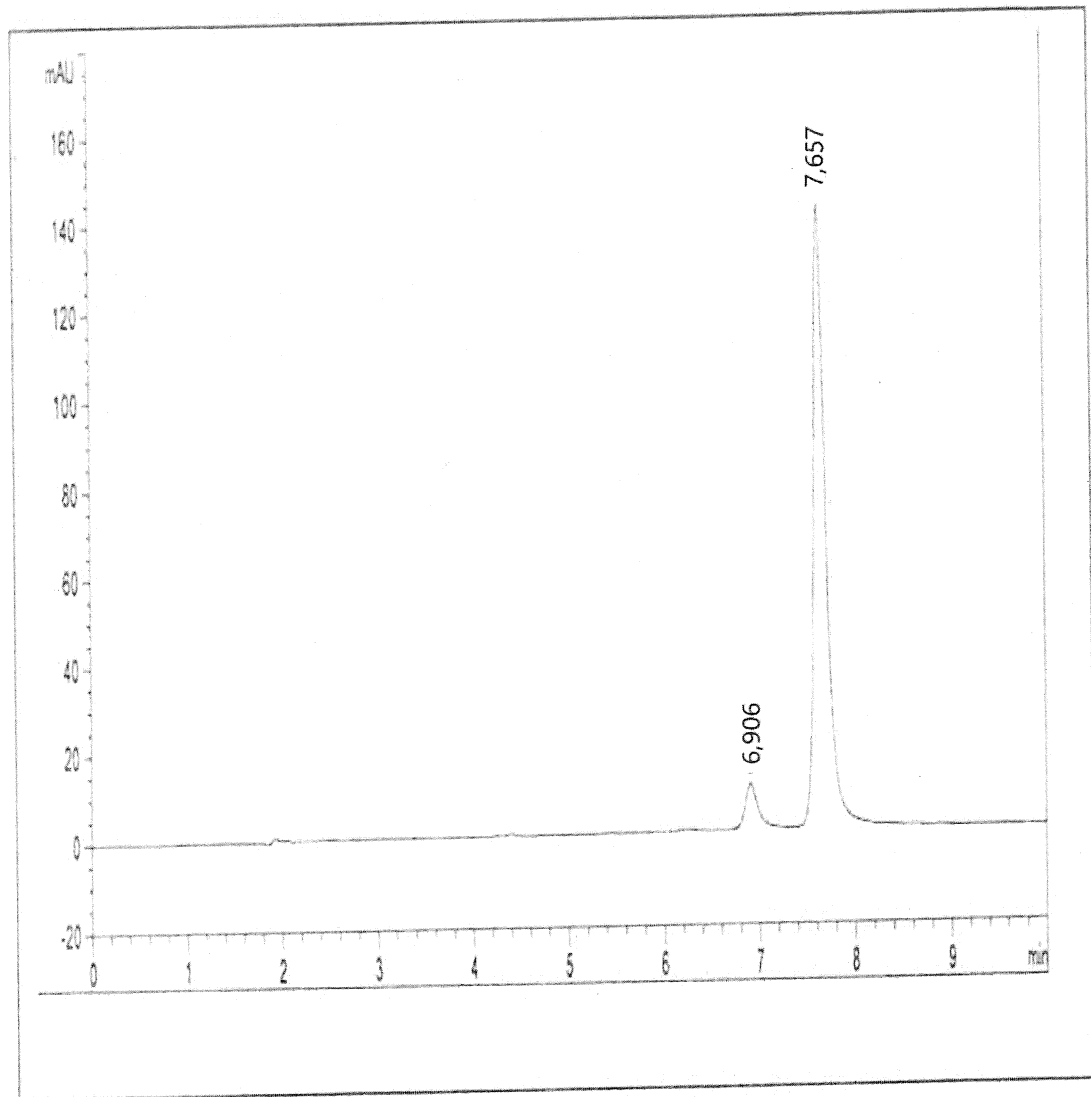


Fig. 5b