



(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)



1-0049273

(51)^{2020.01} A61K 9/16; A61P 35/00; A61K 9/127

(13) B

(21) 1-2021-08154

(22) 21/05/2020

(86) PCT/US2020/033983 21/05/2020

(87) WO 2020/237042 26/11/2020

(30) 62/851,915 23/05/2019 US

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/07/2022 412A

(73) BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM (US)

210 West 7th Street Austin, TX 78701, United States of America

(72) PHILLIPS, William T. (US); BITAR, Ryan (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VI CẦU ALGINAT CHỨA LIPOSOM, VI CẦU ALGINAT CHỨA LIPOSOM VÀ VI CẦU ALGINAT CHỨA LIPOSOM NHIỆT TRỊ LIỆU

(21) 1-2021-08154

(57) Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa và phương pháp sản xuất các vi cầu alginat chứa liposom bao nang nhiều loại chất hữu ích. Các chất cần lưu ý có thể được bao nang trong liposom và được nạp vào các vi cầu alginat bao gồm tác nhân xạ trị (ví dụ, reni-188), chất đánh dấu đồng vị phóng xạ (ví dụ, tecneti-99m), tác nhân hóa trị (doxorubicin), hạt từ tính (ví dụ, hạt nano sắt 10 m), và vật liệu mờ bức xạ (ví dụ, chất cản quang chứa iot).



FIG. 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất các vi cầu alginat chứa liposom bao nang nhiều loại chất hữu ích. Sáng chế còn đề cập đến vi cầu alginat chứa liposom và vi cầu alginat nhiệt trị liệu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular Carcinoma - HCC) là ung thư gan phổ biến nhất. Đây là loại ung thư phổ biến thứ sáu và là nguyên nhân phổ biến thứ ba gây tử vong do ung thư. HCC đặc biệt mạnh và có tỷ lệ sống sót thấp (tỷ lệ sống sót sau 5 năm <5%) và do đó vẫn là một vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng trên toàn thế giới (GlobalData Intelligence Center - Pharma, URL pharma.globaldata.com/HomePage, 2019). HCC thường được tìm thấy nhiều nhất ở gan có biểu hiện xơ gan, hoặc sẹo gan, có thể do nhiều yếu tố gây ra bao gồm lây nhiễm viêm gan B, lây nhiễm viêm gan C, lạm dụng rượu mãn tính và độc tố nấm mốc thường được tìm thấy trên các loại nấm có thể phát triển ở một số loại cây trồng như ngô. HCC cũng phổ biến hơn ở nam giới với tỷ lệ 2,4:1 so với nữ giới (Balogh et al., *J Hepatocell Carcinoma* 3:41-53, 2016).

Phương pháp chính để điều trị ung thư biểu mô tế bào gan không xơ gan là loại bỏ khối u bằng phẫu thuật (cắt bỏ). Tuy nhiên, đã cho rằng khối u có thể không cắt bỏ được nếu bệnh nhân đã bị suy giảm chức năng gan, khối u đã di căn đến nhiều vị trí hoặc quá lớn, hoặc nếu quá ít gan của bệnh nhân sẽ còn lại sau khi cắt bỏ để cho phép hoạt động chức năng gan sau phẫu thuật. Đối với bệnh nhân xơ gan, phương pháp điều trị tốt nhất là ghép gan, tuy nhiên do nguồn tạng hiến thiếu hụt; thời gian chờ đợi đối với các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn để được ghép là hơn 2 năm.

Đối với ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) không thể cắt bỏ, một số lựa chọn không phẫu thuật khác có sẵn nhằm giảm kích thước hoặc số lượng của khối u để trì hoãn sự tiến triển của bệnh và cải thiện các chỉ số của bệnh nhân để cho phép cắt bỏ.

Quy trình phổ biến nhất là hóa trị liệu xuyên động mạch, trong đó một trong hai mạch máu chính, động mạch gan, bị phong bế (thuyên tắc mạch) để cắt nguồn cung cấp máu cho khối u. Trước khi thuyên tắc mạch, tác nhân hóa trị được tiêm vào động mạch để phân phối ưu tiên đến các tế bào khối u. Cách tiếp cận này giúp tĩnh mạch cửa gan còn nguyên vẹn và do đó được cho là giúp bảo vệ sức khỏe của các tế bào gan không có khối u mà chủ yếu phụ thuộc vào nó để cung cấp máu. Gần đây, việc sử dụng các hạt giải phóng các tác nhân trị liệu hóa học theo thời gian đã được đề xuất để tăng hiệu quả của các phương pháp điều trị này.

Tương tự, quá trình nút mạch u gan bằng hạt phóng xạ xuyên động mạch sử dụng các loại hạt giống nhau để phong bế nguồn cung cấp máu của khối u; tuy nhiên, thay vì các tác nhân hóa trị, các hạt dựa vào bức xạ phát ra từ các đồng vị như Ytri-90 (Y-90) được nhúng trong các hạt (vi cầu) được đưa đến khối u. Một biến thể của thủ thuật này, được gọi là cắt bỏ khu trú qua da, sau quá trình nút mạch u gan bằng hạt phóng xạ với nhiều ngày tiêm trực tiếp ethanol vào khối u.

Cuối cùng, có phương pháp cắt bỏ bằng vi sóng sử dụng sóng điện từ có tần số lớn hơn 900 kHz để đốt nóng khối u đến nhiệt độ cao hơn 100°C. Điều này cho phép cắt bỏ khối u nhanh hơn và đồng đều hơn, nhưng các nghiên cứu vẫn chưa cho thấy sự khác biệt bất kỳ có ý nghĩa thống kê về hiệu quả so với phương pháp nút mạch u gan bằng hạt phóng xạ.

Tiêu chuẩn chăm sóc bệnh nhân HCC được coi là rất tiên tiến để cắt bỏ hoặc cắt bỏ khu trú là hóa trị liệu nội hấp. Phương pháp điều trị duy nhất cho thấy sự cải thiện thời gian sống thêm trung bình của các nhóm điều trị là Bayer's Nexavar (sorafenib) là chỉ kéo dài thời gian sống thêm ba tháng. Do đó, cần có các lựa chọn điều trị bổ sung cho HCC và các bệnh ung thư khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa và phương pháp sản xuất các vi cầu alginat chứa liposom, tùy ý liposom bao nang nhiều chất hữu ích. Các chất cần lưu ý có thể được bao nang trong liposom và nạp vào các vi cầu alginat bao gồm chất xạ trị liệu (ví dụ, reni-188), chất đánh dấu đồng vị phóng

xạ (ví dụ, tecneti-99m), chất hóa trị liệu (doxorubicin), hạt từ tính (ví dụ, hạt nano sắt 10 μm), và vật liệu mờ bức xạ (ví dụ, chất cản quang chứa iot). Theo các khía cạnh nhất định, liposom reni-188 trong các vi cầu alginat (Rhe-LAM) có thể được sử dụng để điều trị các khối u gan, cụ thể là ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Theo khía cạnh cụ thể hơn, việc điều trị HCC có thể thông qua phương pháp nút mạch u gan bằng hạt phóng xạ, nơi các vi cầu phong bế việc cung cấp máu cho khối u từ động mạch, trong khi đó reni-188 cũng cung cấp liều lượng bức xạ cao được hướng đích chủ yếu vào các tế bào ung thư.

Các vi hạt được sản xuất bằng các phương pháp sản xuất tiêu chuẩn thường có sự phân bố cỡ hạt rộng, thiếu tính đồng nhất, không cung cấp đầy đủ động học giải phóng hoặc các đặc tính khác, và rất khó và đắt tiền để sản xuất. Ngoài ra, các vi hạt có thể lớn và có xu hướng tạo thành các kết tụ, đòi hỏi quá trình lựa chọn kích thước để loại bỏ các hạt được coi là quá lớn để sử dụng cho bệnh nhân bằng cách tiêm hoặc hít. Điều này đòi hỏi phải sàng lọc và dẫn đến thất thoát sản phẩm. Các phương án nhất định được mô tả ở đây sử dụng vòi phun siêu âm hoặc thiết bị phun sương để sản xuất các vi cầu chứa liposom. Thiết bị phun sương siêu âm sử dụng năng lượng điện tần số cao để tạo ra năng lượng cơ học, rung động, thường sử dụng đầu dò áp điện. Năng lượng này được truyền đến chất lỏng hoặc chế phẩm để tạo thành các vi cầu trực tiếp hoặc thông qua chất lỏng khớp nối, tạo ra sol khí chứa các vi cầu, mà sau đó được hóa rắn hoặc được liên kết ngang. Điển hình là, năng lượng siêu âm phá vỡ liên kết hoặc lipit tạo thành liposom. Các kết quả được mô tả ở đây đáng ngạc nhiên và bất ngờ ở chỗ liposom chống lại các tác động gián đoạn của sóng siêu âm vẫn còn nguyên vẹn trong quá trình sản xuất dẫn đến sự tạo thành các vi cầu alginat chứa liposom nhỏ hơn.

Theo các khía cạnh nhất định, các vi cầu alginat chứa liposom (liposome containing alginate microsphere - LAM) được sản xuất bằng cách phun dung dịch liposom/alginat (chất lỏng hoặc nguồn nạp liệu) vào dung dịch hóa rắn có chất tạo liên kết ngang alginat. Điển hình là, chất lỏng được cung cấp bởi các thiết bị bơm có hỗ trợ đến các vòi phun có lỗ đơn giản hoặc phức tạp để phun sương dòng chất lỏng thành các giọt phun liên kết ngang khi tiếp xúc với dung dịch hóa rắn. Đầu phun

thường được lựa chọn chủ yếu dựa trên khoảng tốc độ dòng chảy mong muốn cần thiết và thứ hai là khoảng kích thước giọt chất lỏng. Thiết bị phun sương bất kỳ có thể tạo ra các giọt nhỏ từ chất lỏng được mô tả ở đây có thể được sử dụng. Các thiết bị phun sương phù hợp bao gồm đầu phun hai chất lỏng, đầu phun một chất lỏng duy nhất, đầu phun siêu âm như vòi phun siêu âm Sono-Tek™, thiết bị phun nguyên tử quay hoặc thiết bị tạo khí dung lỗ rung (VOAG), và các thiết bị tương tự. Theo các khía cạnh nhất định, vòi phun là vòi phun siêu âm, vòi phun 1 Hz đến khoảng 100 kHz. Theo một khía cạnh cụ thể, vòi phun là vòi phun 25 kHz. Theo các khía cạnh nhất định, thiết bị phun sương có thể có một hoặc nhiều thông số kỹ thuật sau. (a) vòi phun 25kHz đến 180kHz, đặc biệt là vòi phun 25 kHz. (b) máy phát 1 đến 10 W, đặc biệt là máy phát 5,0 W. (c) thiết bị bơm có tốc độ dòng chảy nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0 ml/phút, đặc biệt là 0,5 ml/phút (có thể cần thiết vì lỗ cho tốc độ dòng chảy thấp đến mức này). Dung dịch hóa rắn có thể được định vị để tiếp nhận chất lỏng phun sương. Khoảng cách giữa vòi phun và dung dịch hóa rắn có thể thay đổi trong khoảng từ 1 đến 10 cm, đặc biệt là 4 cm. Hệ thống có thể được kích hoạt trong toàn bộ quá trình sử dụng vòi phun. Máy phát có thể được kích hoạt và thiết bị bơm có thể tạo thành các vi cầu alginat chứa liposom (LAM). Các vi cầu có thể được ủ ở nhiệt độ trong phòng (ví dụ, nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C) trong dung dịch hóa rắn (ví dụ, dung dịch CaCl_2) trong khoảng thời gian từ 1 đến 10 phút, đặc biệt là 5 phút. Theo các khía cạnh nhất định, các vi cầu có thể được kéo xuống, ví dụ, ở tốc độ trong khoảng từ 1000 đến 1200 vòng/phút. Tiếp theo là, chiết xuất phần nổi phía trên để rửa các quả cầu chứa chất phản ứng tự do, ví dụ, Re-188/Tc-99m không liên kết. Dung dịch vi cầu có thể được đưa qua lưới thép không gỉ có lỗ 100 μm để loại trừ sự vón cục bất kỳ có thể xảy ra trong quá trình liên kết ngang hoặc ly tâm. Các LAM này có thể được sử dụng để dùng trong động mạch. Theo các khía cạnh nhất định, các vi cầu có thể được quan sát dưới kính hiển vi quang học, và có thể sử dụng xạ lượng kế để đo khả năng lưu giữ hoạt độ phóng xạ trong các LAM được tải bằng vật liệu phóng xạ.

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất LAM có đường kính là 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 350, 400, 450, đến 500 μm , bao

gồm tất cả các giá trị và các khoảng giữa đó (theo các khía cạnh nhất định, các giá trị hoặc các khoảng phụ bất kỳ có thể được loại trừ cụ thể). Theo các khía cạnh nhất định, LAM có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 20 đến 80 μm , bao gồm tất cả các giá trị và các khoảng giữa đó. Theo các khía cạnh nhất định, tỷ lệ giữa liposom và alginat (trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích) là 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, bao gồm tất cả các tỷ lệ và các khoảng giữa đó (theo các khía cạnh nhất định, các giá trị hoặc các khoảng phụ bất kỳ có thể được loại trừ cụ thể). Theo các khía cạnh nhất định, LAM chứa liposom/lipit với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 80 phần trăm trọng lượng, dung dịch alginat với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 80 phần trăm trọng lượng, chất tạo liên kết ngang alginat với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5 phần trăm trọng lượng, và tác nhân trị liệu và/hoặc tác nhân tạo ảnh với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 30 phần trăm trọng lượng.

Như được sử dụng ở đây, “liposom” dùng để chỉ khoang bao gồm lõi nước được bao bọc bởi một hoặc nhiều lớp phospholipit. Liposom có thể là một lớp, bao gồm một lớp kép duy nhất, hoặc chúng có thể là nhiều lớp, bao gồm hai hoặc nhiều lớp kép đồng tâm. Liposom dao động trong khoảng từ các khoang gồm một lớp nhỏ (SUV) đến các khoang gồm nhiều lớp lớn hơn. LMV tạo thành một cách tự nhiên khi hydrat hóa với quá trình lắ màng/bánh lipit khô thường được tạo thành bằng cách hòa tan lipit trong dung môi hữu cơ, phủ dung dịch lên thành mạch và làm bay hơi dung môi. Sau đó, năng lượng được áp dụng để chuyển đổi LMV thành SUV, LUV, v.v. Năng lượng có thể ở dạng, nhưng không chỉ giới hạn ở, siêu âm, áp suất cao, nhiệt độ cao và ép đùn để tạo ra các khoang đơn và nhiều lớp nhỏ hơn. Trong quá trình này, một số môi trường nước bị cuốn vào khoang. Liposom cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp tạo khuôn nhũ tương. Phương pháp tạo khuôn nhũ tương bao gồm, tóm lại, tạo ra nhũ tương nước trong dầu được ổn định bằng lipit, phân lớp nhũ tương lên pha nước, ly tâm các giọt nước/dầu vào pha nước và loại bỏ pha dầu để tạo ra sự phân tán của liposom một lớp. Liposom được điều chế bằng phương pháp bất kỳ, không chỉ đơn thuần là các phương pháp được mô tả trên đây, có thể được sử dụng trong chế phẩm và phương pháp theo sáng chế. Kỹ thuật bất kỳ trước đây cũng như kỹ thuật bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật

này hoặc có thể được biết đến trong tương lai có thể được sử dụng làm thành phần của các tác nhân trị liệu trong hoặc trên giao diện phân phối của sáng chế này. Liposom bao gồm phospholipit và/hoặc sphingolipit có thể được sử dụng để phân phối các hợp chất trị liệu ưa nước (hòa tan trong nước) hoặc kết tủa được bao nang trong thể tích liposom bên trong và/hoặc để phân phối các tác nhân trị liệu kỵ nước phân tán trong màng hai lớp kỵ nước. Theo các khía cạnh nhất định, liposom bao gồm lipit được chọn từ sphingolipit, este lipit, sterol, phospholipit, phosphoglycerit, và glycolipit. Theo các khía cạnh nhất định, lipit bao gồm, ví dụ, DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin).

Như được sử dụng ở đây, “alginat” dùng để chỉ polysaccharit mạch thẳng có thể có nguồn gốc từ rong biển. Nguồn phổ biến nhất của alginat là loài *Macrocystis pyrifera*. Alginat được cấu tạo từ các đơn vị axit D-manuronic (M) và L-guluronic (G) lặp lại, có mặt trong cả hai khối xen kẽ và các gốc riêng lẻ xen kẽ. Alginat hòa tan có thể ở dạng muối đơn hóa trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri alginat, kali alginat và amoni alginat. Theo các khía cạnh nhất định, alginat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều natri alginat, kali alginat, canxi alginat, magie alginat, amoni alginat, và triethanolamin alginat. Alginat có mặt trong chế phẩm với các lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 80% trọng lượng, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 60% trọng lượng, và tốt nhất là khoảng 50% trọng lượng. Theo các khía cạnh nhất định, alginat là alginat siêu tinh khiết (ví dụ, alginat siêu tinh khiết Novamatrix). Alginat có thể được liên kết ngang bằng cách sử dụng gel hóa ion được cung cấp thông qua các cation đa hóa trị trong dung dịch, ví dụ, dung dịch nước hoặc rượu với các cation đa hóa trị trong đó, phản ứng với alginat. Cation đa hóa trị (ví dụ, cation hóa trị hai, cation hóa trị một không đủ cho liên kết ngang alginat) để sử dụng với alginat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi, stronti, bari, sắt, bạc, nhôm, magie, mangan, đồng và kẽm, bao gồm các muối của chúng. Theo các khía cạnh nhất định, cation là canxi và được cung cấp dưới dạng dung dịch nước canxi clorua.

Theo các khía cạnh nhất định, tác nhân trị liệu hoặc tác nhân tạo ảnh là hóa trị liệu, xạ trị liệu, nhiệt trị liệu hoặc chất cản quang.

Theo các khía cạnh nhất định, tác nhân xạ trị bao gồm chất đánh dấu đồng vị phóng xạ như nguồn phát xạ beta (^{131}I , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , nguồn bất kỳ trong số đó có thể được loại trừ cụ thể) hoặc nguồn phát xạ gama (^{125}I , ^{123}I). Theo các khía cạnh nhất định, tác nhân xạ trị là ^{188}Re . Hơn nữa, thuật ngữ “xạ trị liệu” có thể được đưa vào phạm vi rộng hơn bao gồm nhóm bất kỳ được đánh dấu có hoạt tính phóng xạ, và có thể bao gồm liposom hoặc LAM bất kỳ liên kết với hoặc bao gồm hạt nhân phóng xạ. Liposom hoặc LAM có thể được liên kết với hạt nhân phóng xạ thông qua chất chelat hóa, liên kết hóa học trực tiếp, hoặc một số phương tiện khác như protein liên kết.

Theo các khía cạnh nhất định, tác nhân hóa trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất hóa học ức chế hoặc tiêu diệt các tế bào đang phát triển và có thể được sử dụng hoặc được chấp thuận để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư. Các tác nhân hóa trị, ví dụ, bao gồm các tác nhân kìm tế bào ngăn chặn, làm rối loạn, phá vỡ hoặc trì hoãn quá trình phân chia tế bào ở mức độ phân chia nhân hoặc phân chia huyết tương tế bào. Các tác nhân như vậy có thể làm ổn định vi ống, như taxan, đặc biệt là docetaxel hoặc paclitaxel, và epothilone, đặc biệt là epothilone A, B, C, D, E, và F, hoặc có thể làm mất ổn định vi ống như vinca alkaloid, đặc biệt là vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, và vinorelbine. Liposom có thể được sử dụng mang các tác nhân ưa nước dưới dạng mixen có thể được sử dụng để mang các tác nhân ưa chất béo.

Nói chung, tác nhân nhiệt trị liệu bao gồm một lượng lớn các hạt nano từ tính, hoặc "chất hấp thụ", của vật liệu cảm thụ năng lượng có khả năng tạo ra nhiệt thông qua tổn thất từ trễ từ trường khi có mặt nguồn năng lượng như từ trường xoay chiều (AMF). Nói chung, các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của hợp chất nhiệt trị liệu cho đối tượng cần trị liệu và tác động năng lượng vào đối tượng này. Việc tác động năng lượng có thể gây ra hiện tượng nóng cảm ứng các hạt nano từ tính, từ đó làm nóng mô mà hợp chất nhiệt trị liệu được dùng đủ để mài mòn mô. Theo các khía cạnh nhất định, tác nhân nhiệt trị liệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, quặng sắt từ (Fe_3O_4), maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) và FeCo/SiO_2 , và theo một số phương án, có thể bao gồm các kết tụ của các hạt siêu thuận từ của, ví

dụ, Co_3C_{65} , $\text{Bi}_3\text{Fe}_5\text{O}_{12}$, $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$, NiFe , CoNiFe , $\text{Co-Fe}_3\text{O}_4$, và FePt-Ag , tại đó trạng thái kết tụ có thể bao gồm sự phong bế từ tính. Trong nhiệt trị liệu, đáp ứng của MNP với từ trường AC khiến nhiệt năng bị tiêu tán ra môi trường xung quanh, giết chết các tế bào khối u. Ngoài ra, chứng tăng thân nhiệt có thể tăng cường xạ trị liệu và hóa trị liệu trong điều trị ung thư. Thuật ngữ “chứng tăng thân nhiệt”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ việc làm nóng mô đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 60°C . Thuật ngữ “từ trường xoay chiều” hoặc “AMF”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ từ trường thay đổi hướng của vector trường của nó theo chu kỳ, điển hình là ở dạng hình sin, hình tam giác, hình chữ nhật hoặc hình dạng tương tự, với tần số nằm trong khoảng từ 80 kHz đến 800 kHz. AMF cũng có thể được bổ sung vào từ trường tĩnh, sao cho chỉ có thành phần AMF của vector từ trường thu được thay đổi hướng. Sẽ đánh giá cao rằng từ trường xoay chiều có thể được kèm theo điện trường xoay chiều và có thể có bản chất điện từ. Theo các phương án nhất định, tác nhân nhiệt trị liệu có thể được đưa vào các vi cầu alginat khi không có mặt lipid và như vậy tạo thành vi cầu alginat chứa nhiệt trị liệu tại đó tác nhân không được đưa vào liposom mà được đưa vào vi cầu alginat.

Theo các khía cạnh nhất định, tác nhân tương phản hoặc tác nhân tạo ảnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kim loại chuyển tiếp, vật liệu nano cacbon như ống nano cacbon, thuốc nhuộm fullerene và graphene, cận hồng ngoại (NIR) như hạt nano xanh lục indoxyanin (ICG), và hạt nano vàng. Kim loại chuyển tiếp dùng để chỉ kim loại thuộc Nhóm 3 đến 12 của Bảng tuần hoàn các nguyên tố như titan (Ti), vanadi (V), niobi (Nb), tantan (Ta), crom (Cr), molybden (Mo), vonfram (W), mangan (Mn), sắt (Fe), rutheni (Ru), osmi (Os), iridi (Ir), niken (Ni), đồng (Cu), tecneti (Tc), reni (Re), coban (Co), rodi (Rh), iridi (Ir), paladi (Pd), platin (Pt), bạc (Ag), vàng (Au), lantanit như europi (Eu), gadolini (Gd), lantan (La), yterbi (Yb), và erbi (Er), hoặc kim loại sau chuyển tiếp như gali (Ga), và indi (In). Theo một khía cạnh, phương thức tạo ảnh được chọn từ nhóm bao gồm chụp hình ảnh phát xạ Positron (PET), chụp hình phát xạ photon đơn (SPECT), chụp cắt lớp điện toán (CT), hình ảnh cộng hưởng từ (MRI), hình ảnh siêu âm (US) và hình ảnh quang học. Theo khía cạnh khác của sáng chế, phương thức tạo ảnh là chụp hình ảnh phát xạ Positron

(PET). Tác nhân tạo ảnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất đánh dấu đồng vị phóng xạ, huỳnh quang, chất nhuộm huỳnh quang, chất chỉ thị quang học, chất chỉ thị từ tính, chất chỉ thị X-quang, chất chỉ thị hình ảnh siêu âm hoặc chất chỉ thị hạt nano. Theo khía cạnh khác của sáng chế, tác nhân tạo ảnh là chất đánh dấu đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm yếu tố đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm: astatin, bismut, cacbon, đồng, flo, gali, indi, iot, luteti, niơ, oxy, phospho, reni, rubidi, samari, tecneti, tali, ytri, và ziricon. Theo khía cạnh khác, chất đánh dấu đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ziricon-89 (^{89}Zr), iot-124 (^{124}I), iot-131 (^{131}I), iot-125 (^{125}I), iot-123 (^{123}I), bismut-212 (^{212}Bi), bismut-213 (^{213}Bi), astatin-221 (^{211}At), đồng-67 (^{67}Cu), đồng-64 (^{64}Cu), reni-186 (^{186}Re), reni-186 (^{188}Re), phospho-32 (^{32}P), samari-153 (^{153}Sm), luteti-177 (^{177}Lu), tecneti-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), gali-67 (^{67}Ga), indi-111 (^{111}In), tali-201 (^{201}Tl), cacbon-11, niơ-13 (^{13}N), oxy-15 (^{15}O), flo-18 (^{18}F), và rubidi-82 (^{82}Ru).

Các phương án khác của sáng chế được đề cập xuyên suốt bản mô tả này. Phương án bất kỳ thảo luận về một khía cạnh của sáng chế cũng áp dụng cho các khía cạnh khác của sáng chế và ngược lại. Mỗi phương án được mô tả ở đây được hiểu là các phương án của sáng chế có thể áp dụng cho tất cả các khía cạnh của sáng chế. Dự tính rằng phương án bất kỳ được thảo luận ở đây có thể được thực hiện đối với phương pháp hoặc chế phẩm bất kỳ của sáng chế, và ngược lại. Hơn nữa, chế phẩm và kit của sáng chế có thể được sử dụng để đạt được phương pháp của sáng chế.

Việc sử dụng dạng số ít cùng với thuật ngữ “bao gồm” trong các điểm yêu cầu bảo hộ và/hoặc bản mô tả có thể có nghĩa là “một,” nhưng nó cũng phù hợp với nghĩa “một hoặc nhiều,” “ít nhất một,” và “một hoặc nhiều hơn một”.

Trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng dùng để chỉ giá trị bao gồm độ lệch chuẩn của sai số đối với thiết bị hoặc phương pháp đang được sử dụng để xác định giá trị.

Việc sử dụng thuật ngữ “hoặc” trong các điểm yêu cầu bảo hộ được sử dụng có nghĩa là “và/hoặc” trừ khi được chỉ định rõ ràng là chỉ đề cập đến các lựa chọn

thay thế hoặc các lựa chọn thay thế loại trừ lẫn nhau, mặc dù phần mô tả hỗ trợ định nghĩa chỉ đề cập đến các lựa chọn thay thế và “và/hoặc”.

Như được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ, các từ “bao gồm” (và dạng bất kỳ của từ bao gồm, như “bao gồm” và “chứa”), “có” (và dạng bất kỳ của từ có), “gồm” (và dạng bất kỳ của từ gồm) hoặc “chứa” (và dạng bất kỳ của từ chứa, như “chứa”) là bao gồm hoặc kết thúc mở và không loại trừ các phần tử bổ sung, không được ghi nhận hoặc các bước trong phương pháp.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “bao gồm,” “gồm,” “chứa,” “có,” “khác biệt ở chỗ” hoặc biến thể khác bất kỳ của chúng, được dự định để bao hàm sự bao gồm không loại trừ, tuân theo giới hạn bất kỳ được chỉ định rõ ràng khác, của các thành phần được đề cập. Ví dụ, chế phẩm hóa học và/hoặc phương pháp “bao gồm” một danh sách các yếu tố (ví dụ, thành phần hoặc dấu hiệu hoặc bước) không nhất thiết chỉ giới hạn ở các yếu tố đó (hoặc thành phần hoặc dấu hiệu hoặc bước), nhưng có thể bao gồm các yếu tố khác (hoặc thành phần hoặc dấu hiệu hoặc bước) không được liệt kê rõ ràng hoặc vốn có của chế phẩm hóa học và/hoặc phương pháp này.

Như được sử dụng ở đây, các cụm từ chuyển tiếp “gồm” và “bao gồm” loại trừ phần tử, bước hoặc thành phần bất kỳ không được chỉ định. Ví dụ, “gồm” hoặc “bao gồm” được sử dụng trong yêu cầu bảo hộ sẽ giới hạn yêu cầu bảo hộ ở các thành phần, vật liệu hoặc các bước được nêu cụ thể trong yêu cầu bảo hộ ngoại trừ các tạp chất thông thường đi kèm với nó (tức là, các tạp chất trong thành phần nhất định). Khi cụm từ “gồm” hoặc “gồm có” xuất hiện trong phần nội dung của yêu cầu bảo hộ, thay vì ngay sau lời mở đầu, cụm từ “gồm” hoặc “gồm có” chỉ giới hạn các yếu tố (hoặc các thành phần hoặc các bước) được nêu trong phần nội dung đó; các yếu tố (hoặc thành phần) khác không bị loại trừ khỏi yêu cầu bảo hộ nói chung.

Như được sử dụng ở đây, các cụm từ chuyển tiếp “về cơ bản gồm” và “về cơ bản gồm có” được sử dụng để xác định chế phẩm hóa học và/hoặc phương pháp bao gồm vật liệu, bước, dấu hiệu, thành phần hoặc yếu tố, ngoài các vật liệu, bước, dấu hiệu, thành phần hoặc yếu tố được bộc lộ từng câu chữ, với điều kiện các vật liệu, bước, dấu hiệu, thành phần hoặc yếu tố bổ sung này không ảnh hưởng nghiêm trọng

đến (các) đặc tính cơ bản và mới của sáng chế được bảo hộ. Thuật ngữ “về cơ bản gồm có” nằm ở khoảng trung gian giữa “bao gồm” và “gồm có”.

Các mục đích, dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sau đây. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng phần mô tả chi tiết và các ví dụ cụ thể, trong khi chỉ ra các phương án cụ thể của sáng chế, chỉ được đưa ra bằng cách minh họa, vì các thay đổi và cải biến khác nhau nằm trong phạm vi của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan từ phần mô tả chi tiết này.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình vẽ sau là một phần của bản mô tả và được bao gồm trong bản mô tả để chứng minh thêm các khía cạnh nhất định của sáng chế. Sáng chế có thể được hiểu rõ hơn bằng cách tham khảo một hoặc nhiều hình vẽ này kết hợp với phần mô tả chi tiết của các phương án mô tả được trình bày ở đây.

FIG. 1. Hình ảnh hai con thỏ sau khi tiêm nội động mạch vào động mạch gan, chứng minh hiệu quả thuyên tắc mạch ở gan.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần thảo luận sau đề cập đến các phương án khác nhau của sáng chế. Thuật ngữ “sáng chế” không nhằm mục đích đề cập đến phương án cụ thể bất kỳ hoặc giới hạn phạm vi của sáng chế. Mặc dù một hoặc nhiều phương án này có thể được ưu tiên, các phương án được bộc lộ không nên được hiểu, hoặc được sử dụng theo cách khác, là giới hạn phạm vi của phần mô tả, bao gồm các điểm yêu cầu bảo hộ. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan sẽ hiểu rằng phần mô tả sau có ứng dụng rộng rãi và phần thảo luận về phương án bất kỳ chỉ có nghĩa là làm ví dụ cho phương án đó, và không nhằm mục đích xác nhận rằng phạm vi của bản mô tả, bao gồm các điểm yêu cầu bảo hộ, bị giới hạn ở phương án đó.

Các phương án đề xuất các vi cầu alginat trị liệu và/hoặc chẩn đoán, các khía cạnh nhất định đề cập đến các vi cầu alginat trị liệu cho liệu pháp thuyên tắc mạch trong động mạch. Theo khía cạnh khác nữa, các vi cầu alginat trị liệu là các vi cầu

alginate xạ trị liệu. Theo các phương án nhất định, phương pháp phun sương siêu âm có thể được sử dụng để tạo ra các vi cầu alginate. Các phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để sản xuất liposom nhỏ (20-80 micron) đồng nhất chứa các vi cầu alginate (LAM). Liposom reni lớn hơn được bao nang trong các vi cầu có kích thước 250 micron đã được mô tả; tuy nhiên, các vi cầu nhỏ hơn cần thiết cho việc phân phối trong động mạch, ví dụ, đến ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) và các bệnh ung thư khác. Các khía cạnh nhất định bao gồm:

Phương pháp nạp LAM với nhiều loại thuốc chống ung thư (ví dụ, thuốc doxorubicin) bằng cách sử dụng phun sương siêu âm được giữ ổn định bên trong Dox-LAM có khả năng giải phóng chậm sau khi phân phối trong động mạch vào khối u.

Phương pháp nạp ổn định reni-188, Tc-99m hoặc nhiều loại thuốc chống ung thư vào LAM đã được tạo thành sơ bộ. Bất ngờ là, các tác nhân đánh dấu hoặc thuốc có thể xâm nhập vào các vi cầu alginate và sau đó đi vào liposom tại đó chúng trở nên được bẫy ổn định.

Phương pháp tạo ra các vi cầu alginate từ tính (MAM) chứa hạt sắt nhỏ 10 nanomet. Đã bất ngờ khám phá ra rằng các hạt nano sắt nhỏ này được giữ lại ổn định bên trong các vi cầu alginate. Hạt nano sắt được sử dụng cho phương pháp này được phát hiện hiện đang được phát triển để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở người ở San Antonio thông qua hệ thống làm nóng bằng nhiệt trong trường dòng điện xoay chiều.

Theo các khía cạnh nhất định, vi cầu phát ra beta Re-188 có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư gan. Vi nang này, mà cuối cùng có thể phân hủy sinh học, có thể mang hạt nhân phóng xạ phát ra beta rẽ tiền Re-188. Tác nhân trị liệu này có thể được sản xuất và được dùng chỉ trong vòng vài giờ và cho phép hình ảnh có chất lượng cao. Mô hình đề xuất liên quan đến việc bao nang liposom Re-188 vào các vi cầu alginate.

Hệ thống vi cầu này linh hoạt vì nó có thể mang thuốc ngoài hạt nhân phóng xạ. Ví dụ, trong nghiên cứu trước đây, doxorubicin liposom đánh dấu đồng vị phóng xạ được sử dụng với hạt nhân phóng xạ reni. Doxorubicin liposom có khả năng được kết hợp vào các vi cầu để điều trị trong động mạch bệnh ung thư gan. Các vi cầu

phương thức kép này có thể có lợi ích điều trị được cải thiện. Cũng có thể kết hợp vật liệu mờ bức xạ, chất cản quang chứa iot, vào các vi cầu để hỗ trợ hình dung về việc điều trị khối u trong quá trình truyền nội động mạch.

I. Vi cầu alginat

Alginat là polysaccarit tạo thành ma trận gel cứng với sự có mặt của cation hóa trị hai như canxi và bari. Vi cầu được cấu trúc từ alginat đã được nghiên cứu về việc giải phóng chậm các tác nhân trị liệu từ ma trận alginat. Cụ thể, các phân tử có khối lượng phân tử thấp (như doxorubicin) có thể thoát khỏi các quả cầu này và đi đến mô đích. Hạt nhân phóng xạ tự do sẽ không ngoại lệ và rất có thể sẽ bị rò rỉ vào tuần hoàn hệ thống nếu được dùng trong động mạch. Do đó, sáng chế này phụ thuộc vào sự bao nang của Re 188 trong các vi cầu alginat, mà không cho phép hạt nhân phóng xạ thoát khỏi giao diện alginat xốp. Phần mô tả này đề xuất sự bao nang thành công Re-188 trong các vi cầu bằng cách tạo ra các vi cầu alginat với liposom được đánh dấu Re. Liposom không cho phép Re-188 đi qua lớp kép lipid và liposom > 100 nm, ngăn không cho chúng thoát ra khỏi mặt phân cách xốp của alginat. Các quả cầu này được thiết kế để phân phối trực tiếp trong động mạch tới các khối u gan để nút mạch u gan bằng hạt phóng xạ, do đó khoảng kích thước có thể đi vào lớp mao quản nhưng không đi qua (vào tuần hoàn hệ thống) là bắt buộc. Do đó, mô hình được đề xuất là phương tiện để sản xuất các vi cầu alginat (20-80 μm) chứa liposom reni. Như đã đề cập trước đây, Tc-99m có thể thay thế hạt nhân phóng xạ ở vị trí của Re-188 vì hai hạt nhân phóng xạ có chung tính chất hóa học. Quy trình tạo chất đánh dấu đồng vị phóng xạ thực tế là đồng nghĩa.

Tạo thành liposom. Cấu trúc liposom gradien amoni sulfat. Bổ sung phospholipit và cholesterol vào bình cầu đầy tròn với lượng thích hợp. Bổ sung clorofom hoặc clorofom-metanol phụ thuộc vào thành phần lipid để hòa tan lipid và tạo thành dung dịch lipid. Tiến hành cô quay dung dịch lipid để loại bỏ dung môi và tạo thành màng mỏng lipid. Nhiệt độ và thời gian bay hơi sẽ thay đổi tùy theo chế phẩm lipid. Khử ẩm màng mỏng lipid trong điều kiện chân không trong ít nhất 4 giờ. Theo các khía cạnh nhất định, việc khử ẩm có thể để qua đêm. Hydrat hóa lại màng

mỏng lipid (ví dụ, 300 mM sucroza trong nước vô trùng) để tiêm ở tổng nồng độ lipid đã được xác định trước (ví dụ, 60mM). Xoáy dung dịch và gia nhiệt trên nhiệt độ chuyển pha lipid cho đến khi tất cả lipid ở trong dung dịch. Đông lạnh dung dịch lipid và thể đông khô tạo thành bột khô. Bột khô được hydrat hóa lại trong dung dịch đệm thích hợp (ví dụ, amoni sulfat trong nước vô trùng) đến tổng nồng độ lipid thích hợp (ví dụ, 60 mM) tạo thành dung dịch mới. Xoáy mạnh dung dịch và gia nhiệt trên nhiệt độ chuyển pha lipid cho đến khi tất cả lipid ở trong dung dịch. Đông lạnh dung dịch lipid với nitơ lỏng và sau đó rã đông trong bồn nước được đặt đến nhiệt độ trên nhiệt độ chuyển pha lipid. Thực hiện lặp lại quy trình đông lạnh-rã đông trong ít nhất ba vòng. Ép đùn mẫu liposom cho đến khi đạt được đường kính hạt mong muốn. Sau khi ép đùn, sản phẩm liposom cuối cùng nên được bảo quản ở 4°C cho đến khi cần. Liposom có thể khác biệt ở sự phân tán ánh sáng laze định cỡ hạt, tính sinh nhiệt, tính vô trùng và nồng độ lipid.

Điều chế alginat. Dung dịch alginat (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6% trọng lượng/thể tích) được điều chế trong nước hoặc dung dịch đệm thích hợp khác (ví dụ, dung dịch đệm HEPES). Dung dịch alginat được để nghỉ trong ít nhất 48 giờ để đồng nhất và loại bỏ bọt khí.

Chế phẩm tạo liên kết ngang. Dung dịch tạo liên kết ngang chứa $\text{CaCl } 0,136 \text{ M} - 2\text{H}_2\text{O}$ và 0,05% trọng lượng/thể tích Tween 80 được điều chế. Trong các trường hợp nhất định, BaCl_2 cũng là một tác nhân tạo liên kết ngang có thể chấp nhận được.

Điều chế liposom đã được đánh dấu đồng vị phóng xạ. Điều chế cột Sephadex G-25 với dung dịch đệm ở độ pH=7,4. Điển hình là, cột 1 có thể được sử dụng cho cứ 2 ml liposom. Xả dung dịch đệm từ bể chứa cột Sephadex G25 và bổ sung liposom lên trên cùng của cột và rửa giải bằng dung dịch đệm có độ pH=7,4. Để tối đa hóa năng suất và giảm thiểu việc pha loãng, sử dụng phương pháp ly tâm (thay vì phương pháp trọng lực) để khử muối liposom trước khi đánh dấu đồng vị phóng xạ. Để tối đa hóa năng suất và giảm thiểu hiệu quả, không chạy liposom đã được đánh dấu qua cột Sephadex. Rửa quả cầu trong các bước trong tương lai sẽ loại bỏ mọi Re-188/Tc-99m tự do.

Điều chế dung dịch liposom/alginat. Trộn xoáy dung dịch liposom với dung dịch alginat 1:1 theo thể tích cho đến khi đồng nhất.

Thiết bị vòi phun và sử dụng chúng. Theo các khía cạnh nhất định, dụng cụ vòi phun được dùng. Dụng cụ vòi phun có thể có một hoặc nhiều thông số kỹ thuật sau đây. (a) Với mục đích truyền tắc mạch trong động mạch, vòi phun 25kHz được khuyến dùng. (b) Máy phát ở công suất 5,0 W. (c) Bơm tiêm ở công suất 0,5ml/phút (vì lỗ có thể cần thiết cho tốc độ dòng chảy thấp như thế này). (d) Đặt dung dịch liên kết ngang trên đĩa khuấy và bên dưới vòi phun (ví dụ, khoảng dưới 4 cm). Kích hoạt toàn bộ thời gian sử dụng vòi phun. (e) Kích hoạt máy phát và sau đó kích hoạt bơm tiêm tạo thành các vi cầu alginat chứa liposom. Để các vi cầu ủ ở nhiệt độ trong phòng trong dung dịch CaCl_2 trong 5 phút. Quay các vi cầu ở tốc độ 1000-1200 vòng/phút và ngâm chiết phần dịch nổi trên bề mặt để rửa các quả cầu Re-188/Tc-99m tự do. Nên rửa các quả cầu bằng cách tái tạo huyền phù bổ sung các viên tròn bằng nước khử ion vô trùng. Ly tâm hỗn hợp đó và ngâm chiết phần dịch nổi trên bề mặt. Tái tạo huyền phù các quả cầu đã rửa sạch trong nước muối vô trùng. Cho quả cầu/dung dịch nước muối chảy qua lưới thép không gỉ có cỡ lỗ 100 μm để loại trừ mọi vón cục có thể đã xảy ra trong quá trình tạo liên kết ngang hoặc ly tâm. Hút các vi cầu chứa liposom trong ống tiêm để dùng trong động mạch.

Dự đoán rằng các vi cầu này sẽ có các lợi thế đáng kể sau đây so với các vi cầu Y-90 hiện tại trong điều trị khối u gan bằng phương pháp X quang can thiệp: Re-188 có thể sẵn có và ít tốn kém hơn đáng kể so với các vi cầu Y-90. Điều này là bởi vì máy phát reni-188 hiện có thể được mua trên cơ sở một lần với chi phí tương đối thấp cho máy phát 500 mCi (đủ để điều trị vài bệnh nhân mỗi ngày trong 4 tháng) hoặc máy phát 3,000 mCi (đủ để điều trị 5-10 bệnh nhân mỗi ngày trong 4 tháng). Các máy phát này có thể được sử dụng trong tối đa 6 tháng bằng cách nạp ắc quy Re-188 từ máy phát mỗi ngày trong 6 tháng. Máy phát này có thể cung cấp quá trình sản xuất nhanh chóng các vi cầu Re-188 cho việc dùng thuốc trong thời gian ngắn có thể mang lại lợi ích đáng kể cho bệnh nhân khi xem xét tốc độ phát triển của các khối u gan. Chi phí thấp và tính sẵn sàng của các vi cầu Re-188 có thể cung cấp lợi ích đáng kể so với các vi cầu Y-90 được sản xuất trong thiết bị phản ứng và yêu cầu

đặt hàng trước 2 tuần. Chi phí thấp và tính di động của máy phát reni cũng có thể có nghĩa là công nghệ này có thể dễ dàng được cung cấp ở các nước đang phát triển, nơi có tỷ lệ các khối u gan cao hơn Mỹ.

Giống như Y-90, Re-188 có hạt beta năng lượng cao với chiều dài đường dẫn mô trung bình trong mô là 4mm. Chiều dài đường dẫn mô này rất quan trọng đối với liệu pháp nội động mạch để cung cấp một trường bức xạ vi mô rộng rãi bên trong khối u gan. Năng lượng beta và chiều dài đường dẫn trong mô lớn gấp đôi so với Re-186 hiện đang được sử dụng để điều trị u nguyên bào thần kinh đệm. Không giống như Y-90, Re-188 có 15% gama photon trong dải năng lượng photon lý tưởng để thu được hình ảnh SPECT chất lượng rất cao để theo dõi sự phân bố và lưu giữ. Ngược lại, Y-90 không phát ra photon gama và chỉ tạo ra bức xạ Bremsstrahlung với thông lượng photon nhỏ hơn ít nhất 100 lần so với reni-188. Renni có thể dễ dàng thu được từ máy phát Re-188 có thể được đặt gần địa điểm sử dụng các vi cầu reni-188. Máy phát này có thể tồn tại trong 6 tháng và có thể cung cấp reni-188 để điều trị cho hàng nghìn bệnh nhân với chi phí tương đối thấp.

Theo các phương án nhất định, các vi cầu có thể được tạo ra bằng cách phun sương. Các phương pháp phun sương thông thường bao gồm phun sương bằng áp suất không khí và phun điện. Theo các khía cạnh nhất định, phương pháp sử dụng siêu âm làm phương pháp sản xuất các vi cầu với phạm vi kích thước chặt chẽ. Sonotek Corp tại Poughkeepsie, NY cấu trúc vòi phun với bề mặt phun sương siêu âm có thể nhanh chóng phun sương chất lỏng với khoảng kích thước hẹp so với các phương pháp thông thường. Kích thước trung bình của vi cầu chủ yếu phụ thuộc vào tần suất vòi phun được chọn để sản xuất quả cầu. Các nghiên cứu với vòi phun đã phát hiện ra rằng các quả cầu có kích thước nằm trong khoảng 20-80 (trung bình 44 micron) có thể được tạo ra với vòi phun 25kHz ở tốc độ 0,5 ml/phút.

Các vi cầu alginat có thể cũng được sản xuất bằng cách sử dụng công nghệ vi hóa lỏng. Kích thước của các vi cầu alginat có thể được tạo ra có thể dao động trong khoảng từ 20 đến 500 phụ thuộc vào hệ thống vi hóa lỏng được sử dụng. Các vi cầu alginat có kích thước $40 \text{ micron} \pm 3 \text{ micron}$ có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp vi hóa lỏng. Phương pháp này vẫn chưa được thử nghiệm với hạt nhân

phóng xạ do yếu tố thời gian mà phương pháp này đưa vào. Việc tạo liên kết ngang bằng phương pháp phun sương siêu âm mất vài phút trong khi việc xây dựng các quả cầu với chip vi hóa lỏng duy nhất có thể mất cả ngày. Nhiều chất phóng xạ sẽ phải trải qua quá trình phân rã trước khi dùng cho bệnh nhân. Do đó, phương pháp này có thể được coi là (A) sử dụng đồng thời nhiều chip hoặc (B) sử dụng một chip đơn với nhiều cửa vào/ra.

Dự tính rằng lợi ích đáng kể của việc sử dụng các vi cầu alginat để suy biến sinh học chứa các hạt nano liposom là tiềm năng để tận dụng lợi thế của việc tiêu hóa các vi cầu liposom bằng các đại thực bào trong khối u để cải thiện sự phân bố trong khối u các tác nhân trị liệu mà không có khối u. Đã dự tính thêm rằng sự phân bố sinh học được cải thiện này sẽ là do quá trình thực bào của vi cầu bị phân huỷ bởi các đại thực bào có thể di chuyển tự do mà không có khối u. Đại thực bào cũng đã được đề xuất làm cơ chế để tăng cường độ bao phủ khối u của hạt nano khác với bằng chứng cho thấy sự di chuyển của hạt nano từ vị trí tiêm tại một vùng nhỏ của khối u để bao phủ toàn bộ khối u. Đại thực bào tăng cường sự tăng cường mức che phủ nội mạc sau khi phân phối trong động mạch có thể bao gồm vi cầu có thể phân huỷ chứa hạt nano hạt nhân phóng xạ phát ra beta có tác nghẽn động mạch nuôi khối u. Đại thực bào có thể gây suy biến một phần vi cầu và tiêu hóa các hạt nano và di chuyển bức xạ điều trị qua các phần của khối u. Vi cầu có thể bị suy biến hoàn toàn, và các đại thực bào đã bao phủ khối u, bao gồm các tế bào xâm lấn của khối u.

Một nghiên cứu gần đây đã cho thấy rằng khi các vi cầu alginat có kích thước 250 micron được tiêm vào gan, một phần đáng kể của các vi cầu alginat này suy biến và lan rộng mà không có khối u trong 2 tuần. Có khả năng là bằng cách sử dụng các vi cầu nhỏ hơn 100 μm có khả năng sẽ cải thiện khả năng suy biến sinh học của chúng bởi các đại thực bào trái ngược với các vi cầu có kích thước > 200 micron. Một cách tiếp cận khác để tăng tốc độ suy biến nếu cần sẽ là bao gồm các thành phần khác, như gelatin và glucomannan trong vi cầu alginat. Trong nghiên cứu trước đây được thực hiện như một phần của sự phân phối thuốc được cấp từ Gates Foundation, các tác giả sáng chế đã thấy rằng các vi nang alginat chứa một phần đáng kể gelatin (colagen) (tỷ lệ giữa gelatin và alginat là 1:2) và hoặc glucomannan (tỷ lệ giữa

glucomannan và alginat là 1:2) cũng vẫn có thể tạo thành các vi cầu trên cơ sở alginat ổn định và có thể đã được đánh dấu đồng vị phóng xạ ổn định với Tc-99m hoặc Re-186. Việc thay đổi thành phần của vi cầu có thể gây ra sự suy biến đại thực bào nhanh hơn do sự có mặt của collagenaza trong các đại thực bào hoặc tăng kích thích đại thực bào M2 của các thụ thể manosa trên các đại thực bào bởi glucomannan dẫn đến sự thực bào và sự suy biến nhanh hơn các vi cầu alginat/glucomannan lai. Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy rằng glucomannan có thể tăng cường khả năng hấp thu đại thực bào các hạt nano. Khả năng tạo ra các vi cầu dễ suy biến và kiểm soát thời gian suy biến của chúng sau khi dùng có thể cung cấp lợi thế đáng kể đối với quá trình sản xuất trên cơ sở alginat các vi cầu so với sự tắc mạch với thủy tinh không dễ suy biến sinh học hoặc các vi cầu nhựa. Các vi cầu dễ suy biến sinh học có thể ít gây tổn thương mô gan bình thường hơn thủy tinh vĩnh cửu hoặc các vi cầu nhựa.

Các vi cầu Reni có thể được sử dụng để điều trị ung thư bằng phương pháp phân phối trong động mạch với phương pháp điều trị ung thư ban đầu là ung thư gan. Chiến lược này có thể được mở rộng đến khả năng gây ung thư phổi. Sự sẵn có của máy phát reni-188 chi phí thấp và sản xuất vi cầu alginat khiến cho liệu pháp này là lựa chọn rẻ tiền trong điều trị bệnh ung thư.

Các vi cầu chứa liposom Tc-99m (Tec-LAM) là dạng thay thế có tính đại diện cao đối với reni-188 đã được tiêm trong động mạch vào động mạch gan của thỏ và đã chứng minh hiệu quả thuyên tắc mạch ở gan như được chỉ ra bởi hình ảnh này của 2 con thỏ ở 1 giờ sau khi dùng. Sau 24 giờ, hình ảnh có sự thay đổi tối thiểu và cả hai con thỏ đều có biểu hiện gan rất giống nhau với khả năng lưu giữ rất tốt. Lưu ý rằng không có hoạt động nào được hình dung trong phổi hoặc trong thận. Việc thiếu hình dung về hoạt động trong phổi là rất hứa hẹn đối với các Tec-LAM này. Các vi cầu chứa Y-90 hiện có sẵn về mặt lâm sàng nói chung có 5 phần trăm hoạt động trong phổi có thể là yếu tố hạn chế đối với liệu pháp khi rẽ mạch vào phổi quá cao. Thực tế là không có hoạt động nào của phổi hoặc hoạt động của thận được hình dung là rất đáng khích lệ và cho thấy rằng LAM tắc mạch trong động mạch ở vị trí mà chúng được tiêm và chúng không bị phân hủy trong tuần hoàn với mức độ lớn

bất kỳ theo thời gian. Sự phát triển của các vi cầu Re-186 đã được phát triển nhưng vẫn chưa được thử nghiệm *in vitro*.

II. Liposom

Việc lựa chọn các lipit thích hợp đối với chế phẩm liposom bị chi phối bởi các yếu tố: (1) độ ổn định liposom, (2) nhiệt độ chuyển tiếp pha, (3) điện tích, (4) không độc đối với hệ thống động vật có vú, (5) hiệu quả bao nang, (6) đặc điểm hỗn hợp lipit, và các yếu tố tương tự. Tốt hơn là, lipit tạo thành khoang có hai mạch hydrocacbon, điển hình là mạch axyl, và một nhóm đầu, phân cực hoặc không phân cực. Mạch hydrocacbon có thể là bão hòa hoặc có các mức không bão hòa khác nhau. Có nhiều loại lipit tạo thành khoang tổng hợp và lipit tạo thành khoang tự nhiên, bao gồm sphingolipit, este lipit, sterol, phospholipit, phosphoglycerit, và glycolipit (ví dụ, cerebrosit và gangliosit).

Phosphoglycerit bao gồm phospholipit như phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, axit phosphatidic, phosphatidylinositol, phosphatidylserin, phosphatidylglycerol và diphosphatidylglycerol (cardiolipin), tại đó hai mạch hydrocacbon điển hình có chiều dài nằm trong khoảng từ 14 đến 22 nguyên tử cacbon, và có các mức không bão hòa khác nhau. Như được sử dụng ở đây, từ viết tắt “PC” là viết tắt của phosphatidylcholin, và “PS” là viết tắt của phosphatidylserin. Lipit chứa axit béo bão hòa và không bão hòa đều có sẵn rộng rãi đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Ngoài ra, hai mạch hydrocacbon của lipit có thể đối xứng hoặc không đối xứng. Lipit và phospholipit được mô tả trên đây có mạch axyl có độ dài và mức bão hòa khác nhau có thể được bán trên thị trường hoặc được điều chế theo các phương pháp đã được công bố.

Phosphatidylcholin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dilauroyl phosphatidylcholin, dimyristoylphosphatidylcholin, dipalmitoylphosphatidylcholin, distearoylphosphatidyl-cholin, diarachidoylphosphatidylcholin, dioleoylphosphatidylcholin, dilinoleoyl-phosphatidylcholin, dierucoylphosphatidylcholin, palmitoyl-oleoyl-phosphatidylcholin, phosphatidylcholin trứng, myristoyl-palmitoylphosphatidylcholin, palmitoyl-myristoyl-phosphatidylcholin, myristoyl-stearoylphosphatidylcholin, palmitoyl-

stearoyl-phosphatidylcholin, stearoyl-palmitoylphosphatidylcholin, stearoyl-oleoyl-phosphatidylcholin, stearoyl-linoleoylphosphatidylcholin và palmitoyl-linoleoyl-phosphatidylcholin. Phosphatidylcholin bất đối xứng được đề cập đến dưới dạng 1-axyl, 2-axyl-sn-glyxero-3-phosphocholin, trong đó các nhóm axyl khác với nhau. Phosphatidylcholin đối xứng được đề cập đến dưới dạng 1,2-diaxyl-sn-glyxero-3-phosphocholin. Như được sử dụng ở đây, từ viết tắt “PC” dùng để chỉ phosphatidylcholin. Phosphatidylcholin 1,2-dimyristoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin được viết tắt ở đây là “DMPC.” Phosphatidylcholin 1,2-dioleoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin được viết tắt ở đây là “DOPC.” Phosphatidylcholin 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin được viết tắt ở đây là “DPPC.”

Nói chung, các nhóm axyl bão hòa được tìm thấy trong nhiều lipid bao gồm các nhóm có các tên thông dụng propionyl, butanoyl, pentanoyl, caproyl, heptanoyl, capryloyl, nonanoyl, capryl, undecanoyl, lauroyl, tridecanoyl, myristoyl, pentadecanoyl, palmitoyl, phytanoyl, heptadecanoyl, stearoyl, nonadecanoyl, arachidoyl, heneicosanoyl, behenoyl, tricusanoyl và lignoceroyl. Tên IUPAC tương ứng cho các nhóm axyl bão hòa là trianoic, tetraoic, pentanoic, hexanoic, heptanoic, octanoic, nonanoic, decanoic, undecanoic, dodecanoic, tridecanoic, tetradecanoic, pentadecanoic, hexadecanoic, 3,7,11,15-tetramethylhexadecanoic, heptadecanoic, octadecanoic, nonadecanoic, eicosanoic, heneicosanoic, docosanoic, tetracosanoic và tetracosanoic. Các nhóm axyl không bão hòa được tìm thấy trong cả phosphatidylcholin đối xứng và bất đối xứng bao gồm myristoleoyl, palmitoleyl, oleoyl, elaidoyl, linoleoyl, linolenoyl, eicosenoyl và arachidonoyl. Tên IUPAC tương ứng cho các nhóm axyl không bão hòa là 9-cis-tetradecanoic, 9-cis-hexadecanoic, 9-cis-octadecanoic, 9-trans-octadecanoic, 9-cis-12-cis-octadecadienoic, 9-cis-12-cis-15-cis-octadecatrenoic, 11-cis-eicosenoic và 5-cis-8-cis-11-cis-14-cis-eicosatetraenoic.

Phosphatidyletanolamin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimyristoyl-phosphatidyletanolamin, dipalmitoyl-phosphatidyletanolamin, distearoyl-phosphatidyletanolamin, dioleoyl-phosphatidyletanolamin và phosphatidyletanolamin trứng. Phosphatidyletanolamin có thể cũng được gọi theo

hệ thống đặt tên IUPAC là 1,2-diacyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin hoặc 1-axyl-2-axyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin, phụ thuộc vào cho dù chúng là lipit đối xứng hay bất đối xứng.

Axit phosphatidic bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit dimyristoyl phosphatidic, axit dipalmitoyl phosphatidic và axit dioleoyl phosphatidic. Axit phosphatidic có thể cũng được gọi theo hệ thống đặt tên IUPAC là 1,2-diacyl-sn-glyxero-3-phosphat hoặc 1-axyl-2-axyl-sn-glyxero-3-phosphat, phụ thuộc vào cho dù chúng là lipit đối xứng hay không đối xứng.

Phosphatidylserin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimyristoyl phosphatidylserin, dipalmitoyl phosphatidylserin, dioleoylphosphatidylserin, distearoyl phosphatidylserin, palmitoyl-oleylphosphatidylserin và phosphatidylserin não. Phosphatidylserin có thể cũng được gọi theo hệ thống đặt tên IUPAC là 1,2-diacyl-sn-glyxero-3-[phospho-L-serin] hoặc 1-axyl-2-axyl-sn-glyxero-3-[phospho-L-serin], phụ thuộc vào cho dù chúng là lipit đối xứng hay bất đối xứng. Như được sử dụng ở đây, từ viết tắt “PS” dùng để chỉ phosphatidylserin.

Phosphatidylglyxerol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dilauryloylphosphatidylglyxerol, dipalmitoylphosphatidylglyxerol, distearoylphosphatidylglyxerol, dioleoyl-phosphatidylglyxerol, dimyristoylphosphatidylglyxerol, palmitoyl-oleoyl-phosphatidylglyxerol và phosphatidylglyxerol trứng. Phosphatidylglyxerol có thể cũng được gọi theo hệ thống đặt tên IUPAC là 1,2-diacyl-sn-glyxero-3-[phospho-rac-(1-glyxerol)] hoặc 1-axyl-2-axyl-sn-glyxero-3-[phospho-rac-(1-glyxerol)], phụ thuộc vào cho dù chúng là lipit đối xứng hay bất đối xứng. Phosphatidylglyxerol 1,2-dimyristoyl-sn-glyxero-3-[phospho-rac-(1-glyxerol)] ở đây được viết tắt là “DMPG”. Phosphatidylglyxerol 1,2-dipalmitoyl-sn-glyxero-3-(phospho-rac-1-glyxerol) (muối natri) ở đây được viết tắt là “DPPG”.

Các sphingomyelin thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sphingomyelin não, sphingomyelin trứng, dipalmitoyl sphingomyelin, và distearoyl sphingomyelin.

Lipit thích hợp khác bao gồm glycolipit, sphingolipit, ete lipit, glycolipit như cerebrosit và gangliosit, và sterol, như cholesterol hoặc ergosterol. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ cholesterol đôi khi được viết tắt là “Chol.” Lipit bổ sung thích hợp để sử dụng trong liposom là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan.

Theo các khía cạnh nhất định, tổng điện tích bề mặt của liposom có thể thay đổi. Theo các phương án nhất định, phospholipit anion như phosphatidylserin, phosphatidylinositol, axit phosphatidic, và cardiolipin được sử dụng. Lipit trung tính như dioleoylphosphatidyl etanolamin (DOPE) có thể được sử dụng. Lipit cation có thể được sử dụng để thay đổi điện tích liposom, như một thành phần phụ của thành phần lipit hoặc như một thành phần chính hoặc duy nhất. Lipit cation thích hợp điển hình là có gốc ưa béo như mạch sterol, axyl hoặc diaxyl, và tại đó lipit có tổng điện tích dương thuần. Tốt hơn là, nhóm đầu của lipit mang điện tích dương.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan sẽ chọn lựa lipit tạo thành khoang đạt được mức độ cụ thể là độ chảy hoặc độ cứng. Độ chảy hoặc độ cứng của liposom có thể được sử dụng để kiểm soát các yếu tố như độ ổn định của liposom hoặc tốc độ giải phóng tác nhân đã bị bắt giữ. Liposom có lớp kép lipit cứng hơn, hoặc lớp kép tinh thể lỏng, đạt được bằng cách kết hợp một lipit tương đối cứng. Độ cứng của lớp kép lipit tương quan với nhiệt độ chuyển tiếp pha của lipit có mặt trong lớp kép. Nhiệt độ chuyển tiếp pha là nhiệt độ tại đó lipit thay đổi trạng thái vật lý và chuyển từ pha gel có trật tự sang pha tinh thể lỏng không có trật tự. Một số yếu tố ảnh hưởng đến nhiệt độ chuyển tiếp pha của lipit bao gồm chiều dài mạch hydrocacbon và mức độ không bão hòa, điện tích và dạng nhóm đầu của lipit. Lipit có nhiệt độ chuyển tiếp pha tương đối cao sẽ tạo ra lớp kép cứng hơn. Các thành phần lipit khác, như cholesterol, cũng được biết là đóng góp vào độ cứng của màng trong các cấu trúc lớp kép lipit. Cholesterol được sử dụng rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan để thao tác độ chảy, độ đàn hồi và độ thấm của lớp kép lipit. Nó được cho là hoạt động chức năng bằng cách lấp đầy khoảng trống trong lớp kép lipit. Ngược lại, độ chảy của lipit đạt được bằng cách kết hợp một lipit tương đối lỏng, điển hình là một lipit có nhiệt độ chuyển tiếp pha thấp

hơn. Nhiệt độ chuyển tiếp pha của nhiều lipid được lập bảng trong nhiều nguồn khác nhau.

Theo các khía cạnh nhất định, liposom được tạo ra từ phospholipit nội sinh như dimyristoyl phosphatidylcholin (DMPC) và dimyristoyl phosphatidylglyxerol (DMPG), phosphatidyl serin, phosphatidyl cholin, dioleoyphosphatidyl cholin [DOPC], cholesterol (CHOL) và cardiolipin.

III. Phương pháp dùng và điều trị

Liệu pháp truyền tắc mạch. Các phương pháp truyền tắc mạch động mạch khối u bao gồm tiêm thuốc truyền tắc mạch vào vi động mạch, gây phong bế cơ học và ức chế sự phát triển của khối u. Theo các khía cạnh nhất định, vật tắc nghẽn là liposom vi cầu alginat (LAM) như được mô tả ở đây. Theo các khía cạnh nhất định, các khối u được điều trị là khối u ác tính không thích hợp với việc phẫu thuật. Các khối u có thể là ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), ung thư thận, các khối u trong xương chậu và ung thư đầu và cổ.

Hiệu quả của vi cầu cho mục đích truyền tắc mạch phụ thuộc vào một hoặc nhiều đường kính vi cầu, tốc độ suy biến vi cầu, và tốc độ giải phóng tác nhân trị liệu. Chế phẩm vi cầu có thể phong bế các vi mạch đang hỗ trợ ung thư hoặc khối u. Truyền tắc mạch có thể cung cấp tác nhân trị liệu được hướng đích đến khối u, cho phép tác nhân trị liệu có thể hướng đích và có thể kiểm soát. Loại dùng thuốc này có thể cải thiện sự phân bố thuốc *in vivo* và tăng cường các tính năng dược động học, tăng tính sinh khả dụng của thuốc, cải thiện hiệu quả điều trị và giảm bớt các tác dụng phụ hoặc độc hại.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất các vi cầu alginat “chứa liposom” bao gồm các bước:
phun sương dung dịch liposom/alginat bằng cách sử dụng vòi phun siêu âm vào dung dịch hóa rắn chứa chất tạo liên kết ngang alginat, và
tách các vi cầu alginat “chứa liposom” có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 20 đến 80 μm .
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó vòi phun siêu âm là vòi phun 1 Hz đến 100 kHz.
3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó vòi phun siêu âm là vòi phun 25 kHz.
4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó thiết bị phun sương được định vị từ 1 đến 10 cm từ dung dịch hóa rắn.
5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung dịch hóa rắn chứa cation.
6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó cation được chọn từ canxi, stronti, bari, sắt, bạc, nhôm, magie, mangan, đồng và kẽm.
7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung dịch hóa rắn chứa CaCl_2 .
8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung dịch liposom/alginat có tỷ lệ giữa liposom và alginat là 1:1.
9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó liposom bao gồm tác nhân trị liệu hoặc tác nhân tạo ảnh.
10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó tác nhân trị liệu là tác nhân nhiệt trị liệu, tác nhân hóa trị, hoặc tác nhân xạ trị.
11. Vi cầu alginat “chứa liposom” bao gồm:
(a) vi cầu alginat có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 20 đến 80 μm ; và
(b) liposom được phân tán trong vi cầu alginat, liposom này chứa tác nhân trị liệu và/hoặc tác nhân tạo ảnh;
trong đó vi cầu alginat “chứa liposom” thu được bằng cách phun sương dung dịch liposom/alginat bằng cách sử dụng vòi phun siêu âm.

12. Vi cầu alginat “chứa liposom” nhiệt trị liệu bao gồm tác nhân nhiệt trị liệu được bao nang trong vi cầu alginat “chứa liposom”, trong đó tác nhân nhiệt trị liệu được bao nang trong liposom được chứa trong vi cầu alginat, và trong đó vi cầu alginat “chứa liposom” nhiệt trị liệu thu được bằng cách phun sương dung dịch liposom/alginat bằng cách sử dụng vòi phun siêu âm.

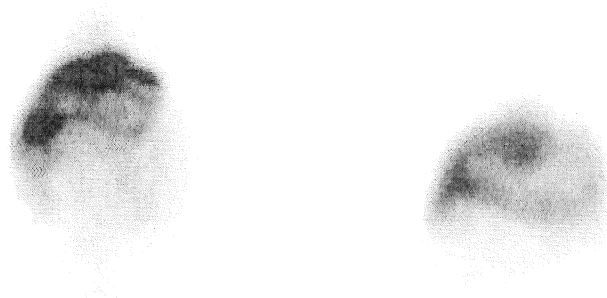


FIG. 1