



(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)



1-0049507

(51)^{2021.01} A61K 9/14; A61K 9/00; C01B 33/12; (13) B
A61K 9/16; A61K 31/203

(21) 1-2022-06468

(22) 06/02/2018

(62) 1-2019-04874

(86) PCT/KR2018/001617 06/02/2018

(87) WO 2018/143787 09/08/2018

(30) 62/455,148 06/02/2017 US; 10-2018-0014842 06/02/2018 KR

(45) 25/08/2025 449

(43) 26/12/2022 417A

(73) LEMONEX INC. (KR)

(Sillim-dong) Seoul National University, 1, Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 08826,
Republic of Korea

(72) WON, Cheolhee (KR).

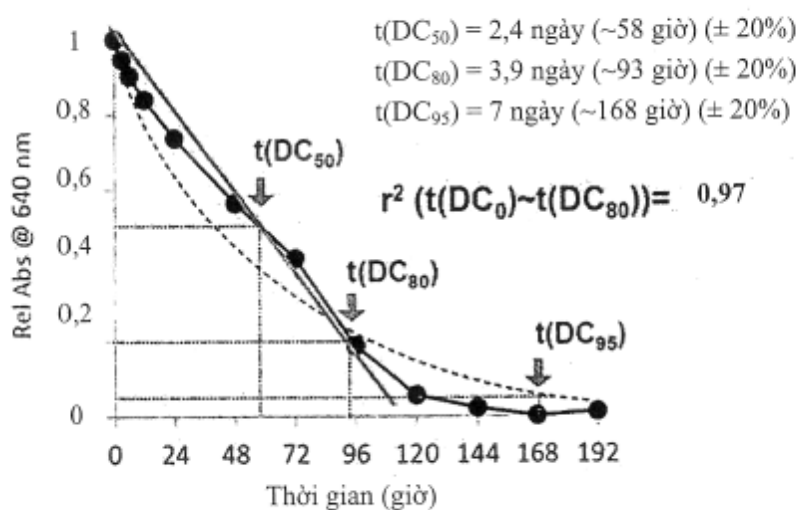
(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) HẠT SILIC ĐIOXIT VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT HẠT NÀY

(21) 1-2022-06468

(57) Sáng chế đề cập đến chất mang hoạt chất sinh học, bao gồm: hoạt chất sinh học; và hạt silic đioxit xốp mang hoạt chất sinh học và có nhiều lỗ rỗng có đường kính nằm trong khoảng từ 5nm đến 100nm, trong đó hạt silic đioxit xốp này có đặc tính vật lý đặc biệt, có thể phân phối tất cả các thuốc khác nhau với một lượng được mang theo cách duy trì, và có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa.

Fig.8



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất mang hoạt chất sinh lý (“hoạt chất sinh học”).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ phân phối thuốc chỉ công nghệ dược phẩm có thể phân phối một cách hiệu quả lượng thuốc mong muốn, ví dụ protein, axit nucleic hoặc các hợp chất trọng lượng phân tử thấp khác trong khi giảm thiểu tác dụng phụ của thuốc hiện có và tối đa hóa hiệu quả và tác dụng của chúng. Công nghệ được mô tả ở trên cho phép giảm chi phí và thời gian cần thiết để phát triển các thuốc mới gần đây đã trở thành một lĩnh vực ứng dụng trong công nghệ cao tạo ra các giá trị gia tăng mới trong khoa học y tế, đồng thời kết hợp với công nghệ nano. Hơn nữa, từ cuối những năm 1980, các nước công nghệ tiên tiến như Mỹ và Nhật Bản đã tập trung phát triển hệ phân phối thuốc cũng như các thuốc mới hợp tác với các doanh nghiệp, bao gồm các công ty dược phẩm đóng vai trò chủ chốt.

Cho đến nay, các gen virus, protein tái tổ hợp, liposom, polyme cation và các loại hạt nano và vật liệu nano khác nhau đã được sử dụng để đưa thuốc vào tế bào động vật. Tuy nhiên, phát hiện rằng nhiều liposom cation và polyme cation có độc tính mạnh đối với tế bào, do đó chúng không phù hợp để áp dụng vào thực hành lâm sàng. Hơn nữa, để việc thẩm axit nucleic qua màng ổn định, phương pháp biến đổi hóa học chuỗi chính trong axit nucleic cũng đã được thử nghiệm. Tuy nhiên, phương pháp như vậy rất tốn kém, mất nhiều thời gian và cần một quá trình sử dụng nhiều lao động, do đó không phù hợp cho các ứng dụng lâm sàng. Sự nỗ lực đáng kể để phát triển một hệ phân phối thuốc (drug delivery system - DDS) bằng cách sử dụng các loại hạt nano khác nhau, bao gồm các chấm lượng tử, hạt từ tính hoặc hạt nano vàng. Ví dụ, nghiên cứu liên quan như "chất mang phân phối thuốc để chẩn đoán qua hình ảnh sử dụng các hạt silicon xốp và phương pháp sản xuất chúng (patent Hàn Quốc đã công bố số 2010-0117433)." Tuy nhiên, các hạt như vậy có nhược điểm là gây độc đối với tế bào, cấu trúc không dễ để đưa vào phân tử sinh học như axit nucleic và hiệu quả đưa vào tế bào thấp.

Để nghiên cứu các chức năng hoặc sự phân phối nội bào của hoạt chất sinh học trong các tế bào, cần phải có hệ phân phối hiệu quả. Tuy nhiên, vẫn chưa hoàn thiện việc

phát triển hệ phân phối cho mục đích chung có thể phân phối phạm vi rộng các hoạt chất sinh học, hệ nhận và phân phối lượng lớn thuốc, hệ giải phóng thuốc duy trì, v.v..

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất chất mang hoạt chất sinh học được sử dụng cho các mục đích chung.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chất mang hoạt chất sinh học, có thể phân phối nhiều loại hoạt chất sinh học theo cách kéo dài.

Giải pháp kỹ thuật

1. Chất mang hoạt chất sinh học, bao gồm: hoạt chất sinh học; và

hạt silic đioxit xốp mang hoạt chất sinh học này, có nhiều lỗ rỗng với đường kính từ 5nm đến 100nm và có 't' không nhỏ hơn 24, trong đó tỷ lệ độ hấp thụ được đo theo phương trình 1 dưới đây là 1/2:

Phương trình 1

$$A_t/A_0$$

trong đó, A_0 biểu thị độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp đo được sau khi đặt 5mL dịch huyền phù chứa 1mg/mL hạt silic đioxit xốp trong màng thấm hình trụ có lỗ rỗng với đường kính 50 kDa,

trong đó 15mL dung môi tiếp xúc với màng thấm và thực chất giống với dịch huyền phù có mặt bên ngoài màng thấm, các phần bên trong và bên ngoài của màng thấm được khuấy theo phương ngang ở 37°C và 60 vòng/phút,

dịch huyền phù có độ pH 7,4, và

trong đó A_t biểu thị độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp đo được 't' giờ sau khi đo A_0 .

2. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó dịch huyền phù là một hoặc nhiều dịch được chọn từ nhóm gồm có nước muối đệm phosphate (phosphate buffered saline - PBS) và dịch thể mô phỏng (simulated body fluid - SBF).

3. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó A_t trong phương trình

l được đo trong môi trường mà dung môi bên ngoài màng thấm được thay đổi trong khoảng thời gian xác định trước.

4. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó ‘t’ nằm trong khoảng từ 24 đến 120.

5. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hạt silic đioxit xốp có thể phân hủy sinh học.

6. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hạt silic đioxit xốp có “t” từ 70 đến 120, trong đó tỷ lệ độ hấp thụ đo được theo phương trình 1 là 1/5.

7. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hạt silic đioxit xốp có “t” từ 130 đến 220, trong đó tỷ lệ độ hấp thụ đo được theo phương trình 1 là 1/20.

8. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hệ số tương quan Pearson giữa tỉ lệ của độ hấp thụ đo được theo phương trình 1 và “t” là 0,8 hoặc lớn hơn.

9. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó đường kính lỗ rỗng nằm trong khoảng từ 7nm đến 30nm.

10. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hạt silic đioxit xốp có dạng hình cầu.

11. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó đường kính trung bình của hạt silic đioxit xốp nằm trong khoảng từ 150nm đến 1000nm.

12. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hạt silic đioxit xốp có diện tích bề mặt BET nằm trong khoảng từ 200 m²/g đến 700 m²/g.

13. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hạt silic đioxit xốp có diện tích bề mặt BET nằm trong khoảng từ 300 m²/g đến 450 m²/g.

14. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó thể tích của hạt silic đioxit xốp trên mỗi gram nằm trong khoảng từ 0,7mL đến 2,2mL.

15. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó thể tích của hạt silic đioxit xốp trên mỗi gram nằm trong khoảng từ 1,0mL đến 2,0mL.

16. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hạt silic đioxit xốp

có nhóm thế ưa nước hoặc nhóm thế kỵ nước trên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng.

17. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hạt silic đioxit xốp được tích điện dương hoặc âm trên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng ở độ pH trung tính.

18. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hoạt chất sinh học là không tan, và hạt silic đioxit xốp có nhóm thế kỵ nước trên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng.

19. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hoạt chất sinh học là không tan, và hạt silic đioxit xốp có nhóm thế kỵ nước bên trong lỗ rỗng và nhóm thế ưa nước trên bề mặt ngoài của hạt.

20. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hoạt chất sinh học được tích điện âm ở độ pH trung tính, và hạt silic đioxit xốp được tích điện dương trên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng ở độ pH trung tính.

21. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 1 nêu trên, trong đó hoạt chất sinh học được tích điện dương ở độ pH trung tính, và hạt silic đioxit xốp được tích điện âm trên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng ở độ pH trung tính.

22. Chất mang hoạt chất sinh học, bao gồm: hoạt chất sinh học; và hạt silic đioxit xốp hình cầu mang hoạt chất sinh học này, có nhiều lỗ rỗng với đường kính hạt từ 150nm đến 500nm và đường kính từ 7nm đến 30nm, và

có 't' nằm trong khoảng từ 24 đến 120, trong đó tỷ lệ độ hấp thụ đo được theo phương trình 2 dưới đây là 1/2:

Phương trình 2

$$A_t/A_0$$

trong đó, A_0 biểu thị độ hấp phụ của hạt silic đioxit xốp đo được sau khi đặt 5mL dịch huyền phù chứa 1 mg/mL hạt silic đioxit xốp trong màng thấm hình trụ có lỗ rỗng với đường kính 50 kDa,

trong đó 15mL dung môi tiếp xúc với màng thấm và thực chất giống với dịch huyền

phù có mặt bên ngoài màng thấm, các phần bên trong và bên ngoài của màng thấm được khuấy theo phương ngang ở 37°C và 60 vòng/phút,

dịch huyền phù là PBS hoặc SBF và có độ pH 7,4, và

trong đó A_t biểu thị độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp đo được 't' giờ sau khi đo A_0 .

23. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 22 nêu trên, trong đó hạt silic đioxit xốp có diện tích bề mặt BET nằm trong khoảng 300 m²/g đến 450 m²/g, và thể tích trên mỗi g nằm trong khoảng 1,0mL đến 2,0mL.

24. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 22 nêu trên, trong đó hoạt chất sinh học là không tan, và hạt silic đioxit xốp có nhóm thế kỵ nước trên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng.

25. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 22 nêu trên, trong đó hoạt chất sinh học là không tan, và hạt silic đioxit xốp có nhóm thế kỵ nước bên trong lỗ rỗng và nhóm thế ưa nước trên bề mặt ngoài của hạt.

26. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 22 nêu trên, trong đó hoạt chất sinh học được tích điện âm ở độ pH trung tính, và hạt silic đioxit xốp được tích điện dương trên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng ở độ pH trung tính.

27. Chất mang hoạt chất sinh học theo mục 22 nêu trên, trong đó hoạt chất sinh học được tích điện dương ở độ pH trung tính, và hạt silic đioxit xốp được tích điện âm trên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng ở độ pH trung tính.

28. Phương pháp sản xuất chất mang hoạt chất sinh học, bao gồm việc cho hạt silic đioxit xốp tiếp xúc với hoạt chất sinh học trong dung môi.

29. Phương pháp theo mục 28 nêu trên, trong đó dung môi là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm gồm có nước, cloroform, metylen clorua, cacbon tetracloerua, 1,2-dicloetan, dicloetylen, tricloetylen, percloetylen, diclopropan, amyl clorua, 1,2-dibrometan, axeton, metyl isobutylketon, xyclohexanon, benzen, toluen, xylen, N,N-dimetyl formamit, N,N-dibutylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon, metanol, etanol, propanol, butanol, PBS, SBF, nước muối đậm borat và nước muối đậm tris.

30. Phương pháp theo mục 28 nêu trên, trong đó tỉ lệ trọng lượng của hạt silic đioxit xốp với hoạt chất sinh học là 1 : 0,05 đến 0,8.

31. Phương pháp phân phối hoạt chất sinh học, bao gồm việc dùng ngoài đường tiêu hóa chất mang hoạt chất sinh học theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 27 cho từng đối tượng.

32. Phương pháp theo mục 31 nêu trên, trong đó việc dùng ngoài đường tiêu hóa là trong hốc mắt, trong mắt, truyền, trong động mạch, trong khớp, trong tim, trong da, trong cơ, trong màng bụng, trong phổi, trong tủy sống, trong xương ức, trong vỏ, trong tử cung, tĩnh mạch, dưới màng nhện, dưới bao, dưới da, dùng qua niêm mạc hoặc dùng qua các bộ phận.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Chất mang hoạt chất sinh học theo sáng chế có thể bao gồm hạt silic đioxit xốp mang hoạt chất sinh học, được phân hủy chậm *in vivo*, do vậy việc phân phối thuốc theo cách duy trì.

Chất mang hoạt chất sinh học theo sáng chế có thể bao gồm hạt silic đioxit xốp mang (chẳng hạn, mang) hoạt chất sinh học, được phân hủy hoàn toàn *in vivo*, do vậy để phân phối hoàn toàn hoạt chất sinh học được mang trong cơ thể sống.

Chất mang hoạt chất sinh học theo sáng chế có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa.

Chất mang hoạt chất sinh học theo sáng chế có thể phân phối nhiều loại thuốc theo cách duy trì.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là vi ảnh thể hiện hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế.

Fig.2 là vi ảnh thể hiện hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế.

Fig.3 là vi ảnh thể hiện hạt xốp mịn được tạo ra trong quá trình sản xuất hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế.

Fig.4 là vi ảnh thể hiện hạt xốp mịn theo một phương án của sáng chế.

Fig.5 là vi ảnh thể hiện hạt silic đioxit xốp theo đường kính lỗ rỗng theo một phương

án của sáng chế

Ở đây, phương tiện phân phối phân hủy được (degradable delivery vehicle - DDV) chỉ hạt minh họa, trong đó chữ số trong dấu ngoặc biểu thị đường kính hạt và chữ số ở chỉ số dưới biểu thị đường kính lỗ rỗng. Ví dụ, DVD(200)₁₀ nghĩa là hạt minh họa có đường kính hạt 200nm và đường kính lỗ rỗng 10nm.

Fig.6 là vi ảnh minh họa nhận dạng sự phân hủy vi sinh vật của hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế.

Fig.7 minh họa ống với màng thấm hình trụ theo một ví dụ.

Fig.8 minh họa sự giảm độ hấp thụ theo thời gian của hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế.

Fig.9 minh họa sự giảm độ hấp thụ theo đường kính hạt theo thời gian của hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế.

Fig.10 minh họa việc giảm độ hấp thụ theo đường kính lỗ rỗng theo thời gian của hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế.

Fig.11 minh họa sự giảm độ hấp thụ theo độ pH trong môi trường theo thời gian của hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế.

Fig.12 minh họa sự giảm độ hấp thụ theo thời gian của hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế.

Các hình vẽ từ Fig.13 đến Fig.17 minh họa biên dạng giải phóng theo thời gian của hoạt chất sinh học, tương ứng, được mang trên hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế.

Fig.18 minh họa ống sử dụng để xác nhận sự giải phóng hoạt chất sinh học theo một ví dụ.

Các hình vẽ từ Fig.19 đến Fig.25 minh họa biên dạng giải phóng theo thời gian của hoạt chất sinh học, tương ứng, được mang trên hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế.

Fig.26 là vi ảnh thể hiện kết quả mang protein Cas9 trên hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế, sau đó phân phối protein này vào tế bào.

Fig.27 là vi ảnh thể hiện kết quả xác nhận sự mang siARN trên hạt silic đioxit xốp theo một phương án của sáng chế, sau đó phát hiện sự giải phóng siARN trong chuột.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chất mang hoạt chất sinh học theo sáng chế có thể bao gồm: hoạt chất sinh học; và hạt silic đioxit xốp mang hoạt chất sinh học này và có nhiều lỗ rỗng với đường kính 5nm đến 100nm.

Hoạt chất sinh học

Hoạt chất sinh học là chất có hoạt tính sinh lý /chất kiểm soát chức năng sinh học được mang trên hạt silic đioxit xốp và được phân phối đến từng đối tượng để biểu hiện hoạt tính, chất này có thể đóng vai trò của chất có hoạt tính điều trị bệnh có khả năng tạo ra hiệu quả trực tiếp, gián tiếp, chữa bệnh, sinh lý và/hoặc được lý đối với cơ quan của người hoặc động vật.

Chất có hoạt tính điều trị như mô tả ở trên có thể bao gồm, ví dụ, thuốc thông thường, dược phẩm, dược chất hoặc tiền dược chất, nhóm hướng đích, dược chất hoặc tiền dược chất chứa nhóm hướng đích.

Cụ thể hơn, chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ: thuốc tim mạch, cụ thể, thuốc chống tăng huyết áp (chẳng hạn, thuốc chặn kênh canxi hoặc chất đối kháng canxi) và thuốc chống loạn nhịp tim; thuốc suy tim sung huyết; thuốc co cơ; thuốc giãn mạch; chất ức chế ACE; thuốc lợi tiểu; chất ức chế anhydrat khử oxy; glycosit tim; chất ức chế phosphodiesteraza; thuốc chặn; thuốc chặn β ; thuốc chặn kênh natri; thuốc chặn kênh kali; chất chủ vận β -adrenergic; chất ức chế tiểu cầu; chất đối kháng angiotensin II; thuốc chống đông tụ; thuốc tan huyết khối; thuốc chảy máu; thuốc thiếu máu; chất ức chế thrombin; chất diệt ký sinh trùng; tác nhân kháng khuẩn; tác nhân kháng viêm, cụ thể, tác nhân kháng viêm không phải steroid (NSAID), cụ thể hơn, chất ức chế COX-2; thuốc chống viêm steroid; tác nhân kháng viêm phòng bệnh; tác nhân phòng bệnh tăng nhãn áp; chất ổn định đường bào; thuốc làm giãn đồng tử; thuốc tác động đến hệ hô hấp; thuốc viêm mũi dị ứng; chất đối kháng alpha-adrenergic; thuốc corticosteroid; thuốc phổi tắc nghẽn mạn tính; chất ức chế xantin-oxidaza; tác nhân chống viêm khớp; tác nhân điều trị bệnh gút; thuốc đa tác dụng và chất đối kháng thuốc đa tác dụng; tác nhân chống bệnh lao; tác nhân kháng nấm;

thuốc trừ sâu kháng nguyên; thuốc tẩy giun; tác nhân kháng virus, cụ thể là, tác nhân kháng virus phòng bệnh đường hô hấp, herpes, cytomegalovirus, virus gây suy giảm miễn dịch ở người và sự lây nhiễm bệnh viêm gan; tác nhân điều trị sarcoma Kaposi và bệnh bạch cầu; tác nhân kiểm soát chứng đau, cụ thể, thuốc gây mê và thuốc giảm đau, các opioid bao gồm chất chủ vận thụ thể opioid, chất chủ vận một phần thụ thể opioid, chất đối kháng opioid, chất đối kháng chủ vận hỗn hợp thụ thể opioid, chẳng hạn; thuốc an thần; thuốc kích thích thần kinh giao cảm; chất đối kháng adrenergic; thuốc dẫn truyền thần kinh tác động đến sự thu và phát chất dẫn truyền thần kinh; chất kích thích chống tác động kiểu colin; tác nhân điều trị chống hemorrhoid; bức xạ hoặc tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị với hiệu quả điều trị của hóa trị liệu; chất tạo mỡ; tác nhân giảm mỡ; thuốc chống béo phì như chất ức chế lipaza; tác nhân kích thích thần kinh giao cảm; tác nhân điều trị loét và viêm dạ dày như chất ức chế bơm proton; prostaglandin; chất ức chế VEGF; tác nhân chống rối loạn mỡ máu, cụ thể, statin; thuốc tác động đến hệ thần kinh trung ương (central nervous system-CNS) như thuốc chống loạn thần, thuốc động kinh và thuốc chống cơn động kinh (thuốc chống co giật), thuốc làm tỉnh thần tích cực, chất kích thích, thuốc chống lo âu và thuốc ngủ; thuốc chống trầm cảm; thuốc chống bệnh parkinson; hormon và đoạn của nó như hormon giới tính; chất đối kháng hormon sinh trưởng; hormon giải phóng gonadotropin và các chất tương tự của chúng; hormon steroid và chất đối kháng của chúng; chất điều biến estrogen chọn lọc; yếu tố sinh trưởng; thuốc chống đái tháo đường như insulin, đoạn insulin, chất tương tự insulin, peptit giống glucagon và thuốc hạ đường huyết; kháng histamin H1, H2, H3 và H4; peptit, protein, polypeptit, axit nucleic, và thuốc oligonucleotit; chất tương tự, đoạn và biến thể như protein tự nhiên, polypeptit, oligonucleotit và axit nucleic; thuốc sử dụng để điều trị chứng đau nửa đầu; thuốc chống hen; chất đối kháng tiết acetylcholin; glucocorticoid; androgen; kháng androgen; chất ức chế sinh tổng hợp adrenocorticoid; thuốc điều trị bệnh loãng xương như biphosphonat; chất kháng tuyến giáp; kem chống nắng, chất bảo vệ ngăn ngừa và lọc UV; chất đối kháng xytokin; thuốc chống u; thuốc chống bệnh Alzheimer; chất ức chế HMGCoA reductaza; fibrat; chất ức chế hấp thụ cholesterol; tác nhân nâng cholesterol HDL; tác nhân giảm triglycerit; tác nhân chống lão hóa hoặc chống nếp nhăn; protein như collagen và elastin, tác nhân kháng khuẩn; tác nhân chống mụn trứng cá; chất chống oxy hóa; tác nhân điều trị tóc và trắng da; biến thể của apolipoprotein của người; phân tử tiền chất để tạo hormon;

protein và peptit của chúng; axit amin; chiết xuất thực vật như chiết xuất hạt nho; DHEA; isoflavon; các chất dinh dưỡng bao gồm vitamin, phytosterol và iridoid glycosit, sesquicarbonat lacton, terpen, phenolic glycosit, triterpen, dẫn xuất hydroquinon, phenylalkanon; chất chống oxy hóa như retinol và retinoid khác bao gồm axit retinoic và coenzym Q10; axit béo omega-3; glucosamin; axit nucleic, oligonucleotit, thuốc chống rối loạn tri giác; enzym; coenzym; chất tương tự xytokin; chất chủ vận xytokin; chất đối kháng xytokin; globulin miễn dịch; kháng thể; thuốc kháng thể; tác nhân điều trị gen; lipoprotein; erythropoietin; vaccin; tác nhân điều trị phân tử nhỏ để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh ở người và động vật như dị ứng/hen, viêm khớp, ung thư, tiểu đường, rối loạn sinh trưởng, rối loạn tim mạch, viêm nhiễm, rối loạn miễn dịch, rụng tóc, đau nhức, bệnh về mắt, động kinh, rối loạn phụ khoa, rối loạn CNS, nhiễm virus, nhiễm khuẩn, nhiễm ký sinh, bệnh GI, béo phì và các bệnh về máu, v.v., nhưng không chỉ giới hạn ở các bệnh này.

Chất có hoạt tính điều trị có thể là chất có hoạt tính bổ sung bao gồm, ví dụ, erythropoietin (EPO), thrombopoietin, xytokin như interleukin (bao gồm IL-1 đến IL-17), insulin, yếu tố sinh trưởng tương tự insulin (bao gồm IGF-1 và IGF-2), yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGF), yếu tố sinh trưởng chuyển dạng (bao gồm TGF-alpha và TGF-beta), hormon sinh trưởng của người, transferin, lipoprotein tỷ trọng thấp, lipoprotein tỷ trọng cao, leptin, VEGF, PDGF, yếu tố dinh dưỡng thần kinh có lông mao, prolactin, hormon hướng vỏ thượng thận (ACTH), calcitonin, chorionic gonadotropin của người, cortisol, estradiol, hormon kích thích nang (FSH), hormon kích thích tuyến giáp (TSH), hormon lutein hóa (LH), độc tố bao gồm progesteron, testosterone, rixin, v.v..

Chất có hoạt tính điều trị có thể được chọn từ nhóm thuốc để điều trị các bệnh ung thư và biến đổi tế bào hoặc mô. Chế phẩm điều trị phù hợp có thể bao gồm tác nhân chống ung thư, ví dụ: alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan, piposulfan, v.v., tác nhân alkyl hóa bao gồm benzodepa, carboquon, meturedpa, aziridin như uredepa, v.v.; altretamin, trietylen melamin, trietylen phosphoromit, trietylen thiophosphoromit, etylenimin như trimetylolmelamin, và metyl melamin; clorambuxil, clornaphazin, xyclophosphamit, estramustin, ifosfamid, mecloetamin, mecloetamin oxit, mecloetamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterin, prednimustin, trofosfamid, tác nhân gọi là mù tạc nitơ như mù tạc uraxil; hợp chất nitroso-ure như carmustin, clozotoxin, fotemustin,

lomustin, nimustin, ranimustin; dacarbazin, mannomustin, mitobranitol, mitolactol; pipobroman; sorafenib; doxorubixin và cis-platinum và dẫn xuất của chúng, và tổ hợp và/hoặc dẫn xuất bất kỳ của các chất trên.

Chất có hoạt tính điều trị có thể được chọn từ nhóm gồm có tác nhân kháng virus và tác nhân kháng khuẩn, như aclaxinomyxin, actinomyxin, antramyxin, azaserin, bleomyxin, cuctinomyxin, carubixin, carzinophilin, chromomyxin, ductinomyxin, daunorbixin, 6-diazo-5-oxn-1-norieucin, doxorubixin, epirubixin, mitomyxin, mycophenolsaure, mogalumyxin, olivomyxin, peplomyxin, plicamyxin, porfiromyxin, puromyxin, streptonigrin, streptozoxin, tuberxin, ubenimex, zinostatin, zorubixin, aminoglycosit, polyen hoặc kháng sinh macrolid, và tổ hợp và/hoặc dẫn xuất bất kỳ của các chất trên.

Chất có hoạt tính điều trị có thể được chọn từ: endostatin, angiostatin, interferon, yếu tố tiểu cầu 4 (PF4), thrombospondin, yếu tố sinh trưởng chuyển dạng beta, chất ức chế mô của metalloproteinaza-1, -2 và -3 (TIMP-1, -2 và -3), TNP-470, marimastat, neovastat, BMS-275291, COL-3, AG3340, thalidomit, squalamin, combrestastatin, thuốc làm nhạy phóng xạ như SU5416, SU6668, IFN-[alpha], EMD121974, CAI, IL-12 và IM-862, thuốc kháng viêm steroid hoặc không steroid, hoặc các dạng bào chế cho sự hình thành mạch, và tổ hợp và/hoặc dẫn xuất của các chất trên.

Chất có hoạt tính điều trị có thể được chọn từ nhóm bao gồm axit nucleic. Về vấn đề này, ví dụ, để mang lại hiệu quả của liệu pháp gen hoặc đối nghĩa, thuật ngữ “axit nucleic” có thể bao gồm oligonucleotit chứa ít nhất hai nucleotit liên kết với nhau thông qua liên kết cộng hóa trị. Axit nucleic tốt hơn có liên kết phosphodiester. Theo cách khác, các chất tương tự có khung xương khác nhau, tương ứng, cũng được bao gồm. Các chất tương tự có thể bao gồm khung xương, ví dụ, phosphoramit, phosphorothioat, phosphorodithioat, hợp chất O-metyl phosphoroamidit, và khung xương peptit-axit nucleic và hợp chất của chúng. Các chất tương tự khác có thể có khung xương ion, khung xương không ion, hoặc khung xương không ribozơ. Axit nucleic có một hoặc nhiều đường thuộc vòng cacbon có thể phù hợp làm axit nucleic được sử dụng trong sáng chế. Ngoài việc lựa chọn axit nucleic và chất tương tự axit nucleic được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, axit nucleic và chất tương tự axit nucleic được tạo ra trong tự nhiên hoặc tổ hợp bất kỳ của hỗn hợp axit nucleic và chất tương tự axit nucleic cũng có thể được áp dụng

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, everolimus, tacrolimus, sirolimus, mycofenolat-mofetil, rapamycin, paclitaxel, actinomycin D, angiopeptin, batimastat, estradiol, VEGF, statin, v.v, và dẫn xuất của chúng và các chất tương tự, mà có thể sử dụng làm chất chống di động, chống tăng sinh, ức chế miễn dịch, chống viêm hoặc tác nhân tái tạo màng trong.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm thụ thể opioid, chất chủ vận và chất đối kháng, hợp chất thể hiện hoạt tính hỗn hợp chủ vận/đối kháng và hợp chất thể hiện hoạt tính chủ vận một phần, ví dụ, morphin, depot morphin, atropin, diaxetyl morphin, hydromorphin, oxymorphon, levorphanol, metadon, levometadyl, meperidin, fentanyl, sufentanil, alfentanil, codein, hydrocodon, oxycodon, thebain, desomorphin, nicomorphin, dipropanoyl morphin, benzyl morphin, etyl morphin, pethidin, metadon, tramadol, dextropropoxyphen; naloxon và naltrexon; buprenorphin, nalbuphin, butorphanol, petazoxin và etylketoxyclazoxin.

Chất có hoạt tính điều trị và tổ hợp của chúng có thể được chọn từ, ví dụ: heparin, chất tương tự heparin tổng hợp (chẳng hạn, fondaparinux), hirudin, chất chống đông máu III, drotrecogin alpha; chất phân hủy fibrin như alteplaza, plasmin, lysokinaza, yếu tố VIIa, prourokinaza, urokinaza, anistreplaza, streptokinaza, v.v.; chất ức chế kết tập tiểu cầu như axit axetylsalixylic [aspirin], ticlopidin, clopidogrel, abxiximab, dextran, v.v.; corticosteroid như alclometason, amcinonit, betamethason tăng cường, beclometason, betametason, budesonit, cortison, clobetasol, clocortolon, desonit, desoximetason, dexametason, floxinolon, floxinonit, flurandrenolit, flunisolit, fluticason, halxinonit, halobetasol, hydrocortison, metylprednisolon, mometason, prednicarbat, prednison, prednisolon, triamxinolon, v.v.; thuốc gọi là chống viêm không steroid (NSAID) như diclofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometaxin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamat, axit mefenamic, meloxicam, nabumeton, naproxen, oxaprozin, piroxicam, salsalat, sulindac, tolmetin, xelecoxib, rofecoxib, v.v.; các thuốc kìm tế bào, bao gồm alkaloit như vinblastin, vincristin, v.v. và độc tố podophyllum, v.v.; kháng sinh gây độc tế bào như daunorubicin, doxorubicin, các anthracyclin khác và các chất liên quan, bleomycin, mitomycin, v.v.; chất chống chuyển hóa, như chất tương tự axit folic, chất tương tự purin hoặc chất tương tự pyrimidin, v.v.; paclitaxel, doxetaxel, sirolimus;

hợp chất platin như carboplatin, xisplatin hoặc oxaliplatin, v.v.; amsacrin, irinitcan, imatinib, topotecan, interferon-alpha 2a, interferon-alpha 2b, hydroxycacbu, miltefosin, pentostatin, porfimer, aldesleukin, bexaroten, tretinoin; chất chống androgen và chống estrogen; thuốc chống loạn nhịp tim, bao gồm thuốc chống loạn nhịp tim loại quinidin, cụ thể, thuốc chống loạn nhịp tim typ I như quinidin, diisopyramit, ajmalin, prajmalium bitartrat, detajmium bitartrat, v.v.; thuốc chống loạn nhịp tim loại lidocain, ví dụ, lidocain, mexiletin, phenytoin, tocainid, v.v.; thuốc chống loạn nhịp tim typ Ic, ví dụ, propafenon, flecainid (axetat), v.v.; thuốc chẹn thụ thể beta chống loạn nhịp tim nhóm II như metoprolol, esmolol, propranolol, atenolol, oxprenolol, v.v.; thuốc chống loạn nhịp tim typ III như amiodaron, sotalol, v.v.; thuốc chống loạn nhịp tim typ IV như diltiazem, verapamil, gallopamil, v.v.; các thuốc chống loạn nhịp tim khác như adenosin, orxiprenalin, ipratropium bromua, v.v.; các chế phẩm kích thích sự tạo mạch trong cơ tim như yếu tố sinh trưởng màng trong mạch (VEGF), yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi cơ sở (bFGF), ADN không virus, ADN virus, yếu tố sinh trưởng màng trong, v.v.; FGF-1, FGF-2, VEGF, TGF; thuốc kháng sinh, kháng thể đơn dòng, kháng calin; tế bào gốc, tế bào tiền thân nội mạc (EPC); glycosit chữa suy tim như axetyl digoxin/metyl digoxin, digitoxin, digoxin, v.v.; glycosit tim như ouabain, proscillaridin, v.v.; thuốc chống tăng huyết áp, ví dụ, metyldopa, chất chủ vận thụ thể imidazolin như hoạt chất kháng adrenergic CNS, v.v.; thuốc chẹn kênh canxi loại dihydropiridin như nifedipin, nitrendipin, v.v.; chất ức chế ACE; quinaprilat, cilazapril, moexipril, trandolapril, spirapril, imidapril; chất chủ vận angiotensin II; candesartancilexetil, valsartan, telmisartan, olmesartanmedoxomil, eprosartan; thuốc chẹn thụ thể alpha hoạt tính ngoại vi như prozosin, urapidil, doxazosin, bunazosin, terazosin, indoramin, atc.; vaspilator như dihydralazin, diisopropylamin dicloracetat, minoxidil, natri nitroprussit, v.v.; thuốc chống tăng huyết áp khác như indapamit, co-dergocrin mesylat, dihydroergotoxin metansulfonat, cicletanin, bosetan, fludrocortison, v.v.; chất ức chế phosphodiesteraza như milrinon, enoximon và, cụ thể, thuốc chống tăng huyết áp như các chất gây tiết adrenalin và chất gây tiết dopamin, ví dụ, dobutamin, ephinephrin, etilefrin, norfenefrin, norepinephrin, oxilofrin, dopamin, midodrin, pholedrin, ameziniummetil, v.v.; chất chủ vận thụ thể adrenalin cục bộ như dihydroergotamin; các xytokin viêm như fibronectin, polylysin, etylen vinyl axetat, TGF β , PDGF, VEGF, bFGF, TNF α , NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-8, IL-6, hormon sinh trưởng,

v.v.; chất bám dính như xyanoacrylat, beryllium, silic đioxit, v.v.; yếu tố sinh trưởng như erythromyxin, các hormon như corticotrophin, gonadotropin, somatropin, thyrotrophin, desmopressin, terlipressin, pxytocin, cetorelix, corticorelin, leuprorelin, triptorelin, gonadorelin, ganirelix, buserelin, nafarelin, goserelin, v.v., và peptit điều hòa như somatostatin, octreotit, v.v.; peptit kích thích xương và sụn, BMP-2 tái tổ hợp của người (rhBMP-2), BMP tái tổ hợp như bisphosphonat (chẳng hạn, risedronat, pamidronat, ibandronat, axit zoledronic, axit clodronic, axit etidronic, axit alendronic, axit tiludronic), protein tạo hình xương (bone morphogenetic protein-BMP) bao gồm các florua như dinatri flophosphat, natri florua, v.v.; calcitonin, dihydrotachystyrol; yếu tố sinh trưởng biểu bì (epidermal growth factor-EGF), yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF), yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGF), yếu tố sinh trưởng chuyển dạng-b (TGF-b), yếu tố sinh trưởng chuyển dạng-a (TGF-a), erythropoietin (EPO), yếu tố sinh trưởng tương tự insulin-I (IGF-I), yếu tố sinh trưởng tương tự insulin-II (IGF-II), interleukin-1 (IL-1), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), yếu tố hoại tử khối u-a (TNF-a), yếu tố hoại tử khối u-b (TNF-b), interferon-g (INF-g), yếu tố kích thích khuẩn lạc (CSF); protein hướng hóa bạch cầu đơn nhân, yếu tố kích thích nguyên bào sợi 1, histamin, fibrin hoặc fibrinogen, endothelin-1, angiotensin II, collagen, bromcriptin, metysergit, metotrexat, cacbon tetraclorea, thioaxetamit và etanol; hơn nữa, bạc (ion), titan đioxit, cụ thể, ví dụ, penixilin nhạy với β -lactamaza như benzyl penixilin (penixilin G), phenoxymetyl-penixilin (penixilin V); ví dụ, penixilin kháng β -lactamaza như amoxixilin, ampixilin, bacampixilin, v.v.; axylamino penixilin như mezloxilin, piperaxilin, v.v.; carboxyl penixilin như cefazolin, cefuroxim, cefoxitin, cefotiam, cefaclor, cefadroxil, cefalexin, loracarbef, cefixim, cefuroximaxetil, ceftibuten, cefpodoximproxetil, v.v.; aztreonam, ertapenem, meropenem; chất ức chế β -lactam như sulbactam, sultamixilintosylat, v.v.; tetracyclinxyclin như doxyxyclin, minoxyclin, tetraxyclin, chrotetraxyclin, oxytetraxyclin, v.v.; aminoglycosit như gentamixin, neomixin, streptomixin, tobramixin, amikaxin, netilmixin, paromomixin, framyceetin, spectinomixin, v.v.; kháng sinh macrolit như azithromyxin, clarithromyxin, erythromyxin, roxithromyxin, spiramixin, josamixin, v.v.; lincosamit như clindamixin, lincomixin, v.v.; chất ức chế gyraza như floquinolon, ví dụ, xaxinciprofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, gatifloxacin, enoxacin, fleroxacin, levofloxacin, v.v.; quinolon như axit pipemidic; sulfonamit, trimethoprim,

sulfadiazin, sulfalen; kháng sinh glycopeptit như vancomycin, teicoplanin, v.v.; kháng sinh polypeptit như colistin, polymyxin, ví dụ, polymyxin-b, v.v., dẫn xuất nitroimidazol, ví dụ, metronidazol, tinidazol, v.v.; aminoquinolon như cloquin, mefloquin, hydroxycloquin, v.v.; biguanid như proguanil; quinin alkaloit như pyrimetamin, và diaminopyrimidin; amphenicol như cloramphenicol; rifabutin, dapson, axit fusidic, fosfomycin, nifuratel, telithromycin, fusafungin, pentamidin diisethionat, rifampicin, taurolidin, atovaquon, linezolid, v.v.; kìm virus như xicloviraxiclovir, ganxiclovir, famxiclovir, foscarnet, ionsin- (dimepranol-4-axetanidobenzoat), valganciclovir, valaciclovir, cidofovir, brivudin, v.v.; chất ức chế phiên mã ngược tương tự nucleosit hoạt chất chống retrovirus và dẫn xuất như lamivudin, zalcitabin, didanosin, zidovudin, tenofovir, stavudin, avacavir, v.v.; chất ức chế phiên mã ngược không nucleosit; amprenavir, indinavir, saquinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir; amantadin, ribavirin, zanamivir, oseltamivir, lamivudin, và tổ hợp bất kỳ của chúng và hỗn hợp của chúng

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc chống trầm cảm, chống loạn thần kinh hoặc thuốc chống lo âu, như alprazolam, amoxapin, bentazepam, bromazepam, clorazepin, clobazam, clotiazepam, diazepam, lorazepam, flunitrazepam, flurazepam, lormetazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, maprotillin, mianserin, nortriptyline, risperidon, sertralin, trazodon, baloperidol, trimipramin maleat fluoxetin, ondansetron, midazolam, clorpromazin, haloperidol, triazolam, clozapin, flupromazin, fluphenazin decanoat, fluanison, perphenazin, pimozit, prochlorperazin, sulfirit, thioridazin, paroxetin, citalopram, bupropion, phenelzin, olanzapin, divalprox natri và venlafaxin.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, chất chủ vận và chất đối kháng thụ thể opioid, hợp chất thể hiện hoạt tính kết hợp chủ vận/ đối kháng, và hợp chất thể hiện hoạt tính cục bộ, như morphin, depot morphin, etorphin, diaxetyl morphin, hydromorphin, oxymorphon, levorphanol, metadon, levomethadyl, meperidin, fentanyl, sufentanil, alfentanil, codein, hydrocodon, oxycodon, tevin, desomorphin, nicomorphin, dipropanoyl morphin, benzyl morphin, etyl morphin, pethidin, tramadol, dextropropoxyphen; naloxon và naltrexon; buprenorphin, nalbuphin, butorphanol, pentazoxin và etyl ketoxyclazoxin.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, hợp chất ba vòng, như azothiophen,

amitriphthylin, famotidin, promethazin, paroxatin, oxycarbazepin và mirtazapin.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc chống tiểu đường, như axetohexamit, clorpropamit, glibenclamit, gliclazit, glipizit, metformin, tolazamit, glyburit, glimepirit và tolbutamit.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc chống động kinh, như beclamit, carbamazepin, gabapentin, tiagabin, vigabatrin, topiramat, clonazepam, ethotoin, methoin, methsuximit, metyl phenovabito, oxycarbazepin, paramethadion, phenaxemit, phenovabito, phenyloin, phensuximide, primidon, sultiamin, natri phenytoin, nitrofurantoin monohydrat, gabapentin, lamotrigin, zonisamit, ethosuximit và axit valproic.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc ngủ/giảm đau và/hoặc thuốc giãn cơ, như zolpidem tartrat, amylobabito, babito, butobabito, pentobabito, brotizolam, carbromal, clordiazepoxit, clormethiazol, ethinamat, meprobat, metacualom, xyclobenzapren, xyclobenzaprin, tizanidin, baclofen, butalbital, zopiclon, atracurium, tubocurarin và phenobarbital.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, chất chống nấm, chất chống nguyên sinh động vật hoặc chất diệt ký sinh trùng, như: amphotericin, butoconazol nitrat, clotrimazol, econazol nitrat, fluconazol, flucytosin, glyceofluvin, itraconazol, ketoconazol, miconazol, natamycin, nystatin, sulconazol nitrat, terconazol, tioconazol và axit udecenoic; benznidazol, clioquinol, decoquinate, diiodo hydroxyquinolin, diloxanil furoat, dinitolmit, furazolidon, metronidazol, nimorazol, nitrofurazon, ornidazol, terbinafin, clotrimazol, chloroquin, mefloquin, pyrimetamin, praziquantel, quinacrin, mebendazol và tinidazol.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, tác nhân chống tăng huyết áp hoặc thuốc tim mạch, như candesartan, hydralazin, clonidin, triamteren, felodipin, gemfibrozil, fenofibrat, nifedipin, prazosin, mecamylamin, doxazosin, dobutamin và cilexetil.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc chống đau nửa đầu, như dihydroergotamin mesylat, ergotamin tartrat, methysergide maleat, pizotifen maleat và sumatriptan succinat.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, tác nhân chống muscarinic, như

atropin, benzhexol, biperiden, ethopropazin, hyoscyamin, mepenzolat bromua, oxybutynin, oxypencyclimin và tropicamit.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, tác nhân chống khối u (hoặc chất ức chế hệ miễn dịch), như aminoglutethimit, amsacrin, azathioprin, busulfan, clorambucil, xyclosporin, dacarbazin, estramustin, etoposit, lomustin, melphalan, mercaptopurin, methoclexat, mitomyxin, mitotan, mitoxanthron, procarbazin, tamoxifen xitrat, testolacton, tacrolimus, mercaptopurin và sirolimus.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, tác nhân chống bệnh Parkinson, như bromcriptin mesylat, levodopa, tolcapon, ropinirol, bromcriptin, tác nhân hypoglycemic, ví dụ, sulfonylure biguanit, chất ức chế alpha-glucosidaza, thiazolidinedion, cabergolin, carbidopa và lisurit maleat.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, tác nhân chống tuyến giáp như carbimazol và propylthiouraxil.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, inotropic, như amrinon, milrinon, digitoxin, enoximon, lanatosit C và medigoxin.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc hạ mỡ máu hoặc thuốc tăng mỡ máu như fenofibrat, clofibrat, probucol, ezetimib và torcetrapib, v.v..

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, tác nhân kháng viêm như meloxicam, triamcenolon, cromolyn, nedocromil, hydroxycloquin, montelukast, zileuton, và zafirlukast.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc kháng histamin như fexofenadin, cloral hydrat, hydroxyzin, promethazin, cetirizin, cimetidin, xyclizin, meclizin, dimenhydrinat, loratadin, và nizatidin.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc chống loét như omeprazol, lansoprazol, pantoprazol và ranitidin.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc lợi tiểu như hydroclothiazit, amylorit, axetazolamit, furosemit và torsemit.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm retinoit, ví dụ: retinoit thể hệ thứ nhất như

retinol, retinal, tretinoin (axit retinoic, retin-A), isotretinoin và alitretinoin; retinoit thể hệ thứ hai như etretinat và axitretin như chất chuyển hóa của nó; và retinoit thể hệ thứ ba như tazaroten, bexaroten và adapalen.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, statin và dẫn xuất của nó, như atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, nystatin, rosuvastatin, pravastatin, orlistat và simvastatin.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, chất kích thích như amphetamin, phentermin, tyramin, ephedrin, metaraminol, phenylephrin, dexamphetamin, dexfenfluramin, fenfluramin, nicotin, caffein và mazindol.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc giãn mạch như carvedilol, terazosin, phentolamin và menthol

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc chống Alzheimer như levetiracetam, levitiracetam và donepezil.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, chất ức chế ACE như benzapril, enalapril, ramipril, fosinopril natri, lisinopril, minoxidil, isosorbide, ramipril và quinapril.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, chất đối kháng thụ thể beta-adrenalin như atenolol, timolol, pindolol, pronanolol hydroclorua, bisoprolol, esmolol, metoprolol succinat, metoprolol và metoprolol tartrat.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, chất chủ vận angiotensin II như losartan.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, chất ức chế tiểu cầu như abciximab, clopidogrel, tirofiban và aspirin.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, rượu hoặc phenol, như tramadol, tramadol hydroclorua, allopurinol, calcitriol, cilostazol, sotalol, urasodiol bromperidol, droperidol, flupentixol decanoat, albuterol, albuterol sulfat, carisoprodol, clobetasol, ropinirol, labetalol và methocarbamol.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, xeton hoặc este như amiodaron, fluticason, spiro lacton, prednison, triazodon, desoxymetason, metyl prednison, benzonatat

nabumeton và buspiron.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc chống nôn như metoclopramit.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc điều trị nhãn khoa như dorzolamit, brimonidin, olopatadin, xyclopentolat, pilocarpin và ecothiopat.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, tác nhân chống đông tụ hoặc tác nhân chống huyết khối như warfarin, enoxaparin và lepirudin.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc điều trị bệnh gút như probenecid và sulfin pyrazon.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, COPD hoặc thuốc điều trị hen như ipratropium.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, thuốc điều trị loãng xương như raloxifen, pamidronat và risedronat.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ, peptit dùng cho mỹ phẩm, như axetyl hexapeptit-3, axetyl hexapeptit-8, axetyl octapeptit và l-carnosin.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm, ví dụ: vaccin bao gồm toxoit (hợp chất độc bất hoạt); protein, đơn vị con protein và polypeptit; polynucleoti như ADN và ARN; kết hợp; vaccin bao gồm saponin, virosom, chất phụ gia vô cơ và hữu cơ, ví dụ, zostavax.

Chất có hoạt tính điều trị có thể bao gồm hoạt chất y tế dinh dưỡng hoặc y tế mỹ phẩm, bao gồm, ví dụ: Q10 (hoặc ubiquinon), ubiquinol hoặc lesveratrol; các carotenoit như α , β hoặc γ -caroten, lycopene, lutein, zeaxanthin và astaxanthin; dưỡng chất thực vật như lycopene, lutein, và thiaxanthin; axit béo omega-3 bao gồm axit linoleic, axit linoleic liên hợp, axit docosahexaenoic(DHA), axit eicosapentaenoic(EPA) và este glyxerol của chúng; vitamin tan trong dầu bao gồm vitamin D (D2, D3 và dẫn xuất của chúng), vitamin E (α , β , γ , δ - tocopherol hoặc α , β , γ , δ - tocotrienol), vitamin A (retinol, retinal, axit retinoic và dẫn xuất của chúng), vitamin K (K1, K2, K3, và dẫn xuất của chúng), capric/caprylic triglyxerit, axit folic, sắt, niacin, glyxeryl linoleat, axit béo omega-6, vitamin F, selen, xyanocobalamin, lô hội, beta-glucan, bisabolol, chiết xuất chè Camellia (chè xanh), triglyxerit dạng capric/caprylic, chiết xuất rau má (rau má), cetearyl olivat, chất diệp lục, tinh dầu cam, cocoyl prolin, dicaprylyl ete, dinatri lauriminodipropionat tocopheryl

phosphat (vitamin E phosphat), glixerin, glyxeryl oleat, chiết xuất cây cam thảo, chiết xuất cây phi (cây phi), axit lactic, lecithin, lutein, tinh dầu hạt mắc ca, chiết xuất cây cúc la mã, tinh dầu hoa anh thảo, chiết xuất lá cây ôliu, dầu cám gạo, dầu bơ, chiết xuất rễ cây ông thọ ngô, pomegranat xterol quả lựu, resveratrol, dầu hoa hồng, dầu gỗ đàn hương, titan đioxit, vitamin A palmitat, dầu hạt nho, halobetasol, adenosin, adenosin triphosphat, axit alpha hydroxyl, allantoin, axit hyaluronic và dẫn xuất, isolutrol, axit tranexamic, axit glycolic, arginin, ascorbyl glucosamin, ascorbyl palmitat, axit salicylic, axit carnosic, axit alpha-lipoic, axit gamma-linolenic(GLA), panthenol, retinyl propionat, retinyl palmitat, furfuryl adenin, retin aldehyt, glypeptit, idebenon, dimetylaminoetanol (DMAE), niacinamit, beta-glucan, palmitoyl pentapeptit-4, palmitoyl oligopeptit/tetrapeptit-7, etoshin, ceramit, phenylalanin, glucuronolacton, L-carnitin, hydroxyapatit, palmitoyl tripeptit-3, phoscholin, kẽm oxit, α -bisabolol, eugenol, silibinin, tinh mầm dầu đậu nành, catalpol, pseudoguaianolit có nguồn gốc từ hoa họ cúc Arnica chamissonis, axit rosmarinic, rosmanol, salixylat, ví dụ, salixin, saligenin và axit salixylic, taraxasterol, α -lactuxerol, iso-lactuxerol, taraxacosit, ceremit, arbutin, gingerol, shogaol, hyperixin, elastin, collagen và peptit của chúng.

Hạt silic đioxit xốp

Hạt silic đioxit theo sáng chế (hạt silic đioxit xốp, pSP) là hạt bằng vật liệu silic đioxit (SiO_2) có đường kính hạt kích thước nano.

Hạt nano silic đioxit theo sáng chế là hạt xốp có lỗ rỗng kích thước nano.

Hạt silic đioxit xốp theo sáng chế có thể mang hoạt chất sinh học trên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng.

Hạt silic đioxit xốp theo sáng chế có thể phân hủy sinh học và có thể mang hoạt chất sinh học *in vivo* và, khi được dùng trong cơ thể, bị phân hủy sinh học để giải phóng hoạt chất sinh học.

Tức là, hạt silic đioxit xốp bị phân hủy sinh học để giải phóng hoạt chất sinh học. Cụ thể, hạt silic đioxit xốp theo sáng chế bị phân hủy từ từ *in vivo*, cho phép hoạt chất sinh học được mang có đặc tính giải phóng duy trì. Ví dụ, 't' ở đó tỷ lệ độ hấp thụ trong phương trình 1 sau đạt tới 1/2 là 24 hoặc hơn.

Phương trình 1

$$A_t / A_0$$

trong đó A_0 biểu thị độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp đo được sau khi đặt 5mL dịch huyền phù chứa 1mg/mL hạt silic đioxit xốp trong màng thấm hình trụ có lỗ rỗng với đường kính 50 kDa,

trong đó 15mL dung môi tiếp xúc với màng thấm và thực chất giống với dịch huyền phù có mặt bên ngoài màng thấm, các phần bên trong và bên ngoài của màng thấm được khuấy theo phương ngang ở 37°C và 60 vòng/phút,

dịch huyền phù có độ pH 7,4, và

trong đó A_t biểu thị độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp được đo 't' giờ sau khi đo của A_0 .

Phương trình 1 cho biết tốc độ mà hạt silic đioxit xốp bị phân hủy trong môi trường tương tự như điều kiện sinh lý *in vivo*

Độ hấp thụ A_0 , và A_t trong phương trình 1 có thể được xác định, như minh họa trong Fig.7, bằng cách đặt hạt silic đioxit xốp và dịch huyền phù trong màng thấm hình trụ và cũng đổ dịch huyền phù giống như vậy bên ngoài màng thấm, và sau đó, đo độ hấp thụ.

Hạt silic đioxit xốp theo sáng chế có thể phân hủy sinh học và bị phân hủy chậm trong dịch huyền phù. Do đường kính 50 kDa xấp xỉ tương ứng với 5nm, hạt silic đioxit xốp đã bị phân hủy sinh học có thể đi qua màng thấm có đường kính 50 kDa. Màng thấm hình trụ trong điều kiện khuấy ngang ở tốc độ 60 vòng/phút để được trộn đồng nhất trong khi hạt silic đioxit xốp bị phân hủy có thể tùy ý đi ra qua màng thấm.

Độ hấp thụ trong phương trình 1 có thể được xác định trong môi trường, ví dụ, trong đó dịch huyền phù bên ngoài màng thấm được thay thế bằng dịch huyền phù mới. Dịch huyền phù có thể liên tục được thay đổi hoặc thay thế trong khoảng thời gian xác định trước. Ở đây, khoảng thời gian định trước có thể là khoảng thời gian đều hoặc không đều. Ví dụ, dịch huyền phù có thể được thay thế trong khoảng thời gian định trước trong khoảng 1 giờ đến 1 tuần, mỗi giờ, mỗi 2 giờ, mỗi 3 giờ, mỗi 6 giờ, mỗi 12 giờ, mỗi 24 giờ, mỗi 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 7 ngày, v.v., nhưng không bị giới hạn ở đó.

Tỷ lệ độ hấp thụ đạt tới $1/2$ nghĩa là độ hấp thụ sau thời gian 't' trở thành một nửa độ hấp thụ ban đầu, và do đó cho biết rằng xấp xỉ một nửa hạt silic đioxit xốp đã bị phân hủy.

Dịch huyền phù có thể là dung dịch đệm và, cụ thể, ít nhất một hoặc nhiều dịch được chọn từ nhóm gồm có nước muối đệm phosphat (PBS) và dịch thể mô phỏng (SBF), và cụ thể hơn, PBS.

Theo sáng chế, 't' mà tại đó tỷ lệ độ hấp thụ xác định được theo phương trình 1 đạt tới $1/2$, có thể là 24 hoặc hơn, ví dụ, 't' có thể trong khoảng từ 24 đến 120, và cụ thể hơn, 24 đến 96, 24 đến 72, 30 đến 70, 40 đến 70, 50 đến 65, v.v., nằm trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Đối với hạt silic đioxit xốp theo sáng chế, 't' mà tại đó tỷ lệ độ hấp thụ xác định được theo phương trình 1 đạt tới $1/5$, ví dụ, có thể trong khoảng từ 70 đến 140, và cụ thể hơn, 80 đến 140, 80 đến 120, 80 đến 110, 70 đến 140, 70 đến 120, 70 đến 110, v.v., nằm trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Đối với hạt silic đioxit xốp theo sáng chế, 't' mà tại đó tỷ lệ độ hấp thụ xác định được theo phương trình 1 đạt tới $1/20$, ví dụ, có thể trong khoảng từ 130 đến 220, và cụ thể hơn, 130 đến 200, 140 đến 200, 140 đến 180, 150 đến 180, v.v., nằm trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Hơn nữa, đối với hạt silic đioxit xốp theo sáng chế, 't' mà tại đó tỷ lệ độ hấp thụ xác định được theo phương trình 1 trở thành 0,01 hoặc nhỏ hơn, ví dụ, có thể là 250 hoặc hơn, và cụ thể hơn, 300 hoặc hơn, 350 hoặc hơn, 400 hoặc hơn, 500 hoặc hơn, 1000 hoặc hơn, v.v., và có thể còn có giới hạn trên là 2000, nhưng không giới hạn ở đó.

Đối với hạt silic đioxit xốp theo sáng chế, tỷ lệ độ hấp thụ xác định được theo phương trình 1 và 't' có tương quan dương mức cao. Ví dụ, hệ số tương quan Pearson có thể là 0,8 hoặc hơn, ví dụ, 0,9 hoặc hơn, và 0,95 hoặc hơn.

't' trong phương trình 1 cho biết tốc độ mà tại đó hạt silic đioxit xốp bị phân hủy trong môi trường tương tự như điều kiện sinh lý *in vivo*, và có thể được kiểm soát bằng cách điều chỉnh, ví dụ, diện tích bề mặt, đường kính hạt và đường kính lỗ rỗng của hạt silic đioxit xốp, thay thế trên bề mặt của hạt và/hoặc bên trong lỗ rỗng, độ nén của bề mặt hoặc

tương tự.

Ví dụ, có thể giảm t bằng cách tăng diện tích bề mặt hạt hoặc tăng t bằng cách giảm tương tự. Diện tích bề mặt có thể được kiểm soát bằng cách điều chỉnh đường kính hạt, hoặc đường kính lỗ rỗng. Hơn nữa, việc đặt nhóm thế trên bề mặt hạt và/hoặc bên trong lỗ rỗng có thể giảm sự tiếp xúc trực tiếp của hạt silic đioxit xốp với môi trường (dung môi, v.v.), do đó làm tăng t . Hơn nữa, sự tiếp xúc trực tiếp của hạt silic đioxit xốp với môi trường có thể bị giảm bởi việc mang hoạt chất sinh học trên hạt silic đioxit xốp và tăng ái lực giữa hoạt chất sinh học và hạt silic đioxit xốp, do đó làm tăng ' t '. Hơn nữa, ' t ' có thể được tăng bằng cách tạo dày đặc hơn bề mặt của hạt trong quá trình điều chế hạt. Ở trên, các ví dụ khác nhau về việc kiểm soát ' t ' trong phương trình 1 đã được mô tả, nhưng không giới hạn ở các ví dụ này.

Hạt silic đioxit xốp theo sáng chế có thể là hạt hình cầu, nhưng không giới hạn ở đó.

Hạt silic đioxit xốp theo sáng chế có thể có đường kính trung bình là, ví dụ, 150nm đến 1000nm, và cụ thể hơn, 150nm đến 800nm, 150nm đến 500nm, 150nm đến 400nm, 150nm đến 300nm hoặc 150nm đến 200nm trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Hạt silic đioxit xốp theo sáng chế có thể có đường kính trung bình lỗ rỗng, ví dụ, 1nm đến 100nm, và cụ thể hơn, 5nm đến 100nm, 7nm đến 100nm, 7nm đến 50nm, 10nm đến 50nm, 10nm đến 30nm hoặc 7nm đến 30nm trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó. Nếu có đường kính lớn như mô tả trên, một lượng lớn hoạt chất sinh học có thể được mang và thậm chí các hoạt chất sinh học có kích thước lớn có thể cũng được mang.

Hạt silic đioxit xốp theo sáng chế có thể có diện tích bề mặt BET, ví dụ, 200 m²/g đến 700 m²/g. Ví dụ, diện tích bề mặt BET có thể dao động từ 200 m²/g đến 700 m²/g, 200 m²/g đến 650 m²/g, 250 m²/g đến 650 m²/g, 300 m²/g đến 700 m²/g, 300 m²/g đến 650 m²/g, 300 m²/g đến 600 m²/g, 300 m²/g đến 550 m²/g, 300 m²/g đến 500 m²/g, 300 m²/g đến 450 m²/g, hoặc tương tự, trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Hạt silic đioxit xốp theo sáng chế có thể có thể tích trên mỗi g (thể tích/g) là, ví dụ, 0,7mL đến 2,2mL. Ví dụ, thể tích/g có thể dao động từ 0,7mL đến 2,0mL, 0,8mL đến 2,2mL, 0,8mL đến 2,0mL, 0,9mL đến 2,0mL, 1,0mL đến 2,0mL trong khoảng trên, nhưng

không giới hạn ở đó. Nếu thể tích/g là cực nhỏ, tốc độ phân hủy là quá cao. Hơn nữa, các hạt cực lớn hầu như không được điều chế hoặc không có hình dạng hoàn chỉnh.

Hạt silic đioxit xếp theo sáng chế có thể có nhóm thế ưa nước và/hoặc nhóm thế kỵ nước trên bề mặt ngoài của hạt và/hoặc bên trong lỗ rỗng. Ví dụ, chỉ nhóm thế ưa nước hoặc chỉ nhóm thế kỵ nước có thể có mặt trong cả bề mặt và bên trong lỗ rỗng. Mặt khác, nhóm thế ưa nước hoặc nhóm thế kỵ nước có thể có mặt trong hoặc bề mặt của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng. Theo cách khác, nhóm thế ưa nước có thể có mặt trên bề mặt của hạt trong khi nhóm thế kỵ nước có thể có mặt bên trong lỗ rỗng, và ngược lại.

Hoạt chất sinh học thường được giải phóng bằng cách phân hủy hạt nano. Do đó, sự tương tác của hạt silic đioxit xếp với môi trường giải phóng hoạt chất sinh học có thể được kiểm soát bằng cách điều chỉnh nhóm thế, mà điều này có thể điều chỉnh tốc độ phân hủy của chính hạt nano, do đó kiểm soát tốc độ giải phóng hoạt chất sinh học. Hơn nữa, hoạt chất sinh học có thể được khuếch tán và giải phóng từ hạt nano, trong đó lực gắn kết của hoạt chất sinh học với hạt nano có thể được điều chỉnh bằng cách điều chỉnh nhóm thế, do đó kiểm soát sự giải phóng hoạt chất sinh học.

Hơn nữa, để cải thiện lực gắn kết với hoạt chất sinh học không tan (kỵ nước), một số thao tác có thể được thực hiện sao cho nhóm thế kỵ nước có mặt bên trong lỗ rỗng trong khi tạo ra nhóm thế ưa nước trên bề mặt hạt, khi cân nhắc tính dễ sử dụng và dạng bào chế.

Nhóm thế ưa nước có thể bao gồm, ví dụ, hydroxy, carboxy, amino, carbonyl, sulfhydryl, phosphat, thiol, amoni, este, imit, thioimit, keto, ete, inden, sulfonyl, hoặc nhóm polyetylenglycol, v.v.. Hơn nữa, nhóm thế kỵ nước có thể bao gồm, ví dụ, alkyl C1 đến C30 được thế hoặc không được thế, xycloalkyl C3 đến C30 được thế hoặc không được thế, aryl C6 đến C30 được thế hoặc không được thế, heteroaryl C2 đến C30 được thế hoặc không được thế, halogen, este C1 đến C30, nhóm chứa halogen, v.v.

Hơn nữa, hạt silic đioxit xếp theo sáng chế có thể được tích điện dương hoặc âm trên bề mặt ngoài của hạt và/hoặc bên trong lỗ rỗng. Ví dụ, cả bề mặt ngoài của hạt và bên trong lỗ rỗng có thể được tích điện dương hoặc âm. Ngoài ra, hoặc bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng có thể được tích điện dương hoặc âm. Mặt khác, bề mặt ngoài của hạt có thể được tích điện dương còn bên trong lỗ rỗng có thể được tích điện âm, và ngược lại.

Việc tích điện có thể được thực hiện bởi sự có mặt của nhóm thế cation hoặc nhóm thế anion.

Nhóm thế cation có thể bao gồm, ví dụ, nhóm bazơ như amino hoặc nhóm chứa nitơ, trong khi nhóm thế anion có thể bao gồm, ví dụ, nhóm axit như carboxyl ($-\text{COOH}$), axit sulfonic ($-\text{SO}_3\text{H}$), thiol ($-\text{SH}$), v.v., nhưng không giới hạn ở đó.

Tương tự, sự tương tác của các hạt silic đioxit xốp với môi trường giải phóng hoạt chất sinh học có thể được kiểm soát bằng cách tích điện, điều này có thể điều chỉnh tốc độ phân hủy hạt nano, do đó kiểm soát tốc độ giải phóng hoạt chất sinh học. Theo cách khác, hoạt chất sinh học có thể được khuếch tán và giải phóng từ hạt nano, và khi điều chỉnh nhóm thế, lực gắn kết của hoạt chất sinh học với hạt nano có thể được điều chỉnh, do đó kiểm soát sự giải phóng hoạt chất sinh học.

Hơn nữa, hạt silic đioxit xốp theo sáng chế có thể chứa nhóm thế, nhóm này được sử dụng để mang hoạt chất sinh học trên bề mặt hạt và/hoặc bên trong lỗ rỗng, việc phân phối hoạt chất sinh học đến tế bào đích, mang vật liệu hữu ích cho các mục đích khác, hoặc gắn kết nhóm thế khác bổ sung, ngoài các mục đích đã đề cập ở trên. Ngoài ra, hạt silic đioxit xốp có thể bao gồm thêm kháng thể, phối tử, peptit thâm vào tế bào hoặc aptamer liên kết với nhóm thế.

Nhóm thế, điện tích, vật liệu gắn kết, v.v. được mô tả ở trên có thể được thêm vào, ví dụ, bằng cách cải biến bề mặt.

Việc cải biến bề mặt có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách cho hợp chất chứa nhóm thế cần được đưa vào phản ứng với các hạt, trong đó hợp chất có thể là, ví dụ, alkoxysilan có nhóm alkoxy C1 đến C10, nhưng không giới hạn ở đó. Alkoxysilan có một hoặc nhiều nhóm alkoxy, ví dụ, 1 đến 3 nhóm alkoxy. Theo cách khác, alkoxysilan có thể bao gồm nhóm thế được đưa vào vị trí mà nhóm alkoxy không được liên kết, hoặc nhóm thế khác được thế bằng nhóm thế ở trên.

Điều chế hạt silic đioxit xốp

Hạt silic đioxit xốp theo sáng chế có thể được tạo bằng cách, ví dụ, quá trình điều chế hạt có lỗ rỗng nhỏ và sự giãn nở của lỗ rỗng. Nếu cần thiết, các hạt có thể được tạo thông qua quá trình nung tiếp theo, cải biến bề mặt và tương tự. Khi cả quá trình nung và

cải biến bề mặt được thực hiện, hạt có thể cải biến bề mặt sau khi nung.

Hạt có lỗ rỗng nhỏ có thể có đường kính lỗ rỗng trung bình, ví dụ, 1 đến 5nm.

Hạt có lỗ rỗng nhỏ có thể thu được bằng cách thêm chất hoạt động bề mặt và tiền chất silic đioxit vào dung môi, tiếp theo là khuấy và đồng nhất hóa.

Dung môi sử dụng ở đây có thể là nước và/hoặc dung môi hữu cơ. Dung môi hữu cơ có thể bao gồm, ví dụ: ete (cụ thể, ete vòng) như 1,4-dioxan, v.v.; hydrocacbon được halogen hóa như cloroform, metyl clorua, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, dicloetylen, tricloetylen, percloetylen, diclopropan, amyl clorua, 1,2-dibrometan, v.v.; xeton như axeton, metyl isobutylxeton, γ -butyrolaxton, 1,3-dimetyl -imidazolinon, metyletylxeton, xyclohexanon, xyclopentanon, 4-hydroxy-4-metyl-2-pentanon, v.v.; hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, tetrametyl benzen, v.v.; alkylamit như N,N-dimetylformamit, N,N-dibutylformamit, N,N-dimetyl axetamit, N-metyl pyrrolidon, v.v.; rượu như metanol, etanol, propanol, butanol, v.v.; glycol ete (cellosolve) như etylenglycol monoetylete, etylenglycol monoetylete, etylenglycol monobutylete, dietylenglycol monoetylete, dietylenglycol monoetylete, dietylenglycol monobutylete, propylenglycol monoetylete, propylenglycol monoetylete, dipropylenglycol dietylete, trietylenglycol monoetylete, v.v.; các hợp chất khác bao gồm, ví dụ, metyl axetamit (DMAc), N,N-dietyl axetamit, dimetyl formamit (DMF), dietyl formamit (DEF), N,N-dimetyl axetamit (DMAc), N-metyl pyrrolidon (NMP), N-etyl pyrrolidon (NEP), 1,3-dimetyl -2-imidazolidinon, N,N-dimetylmethoxy axetamit, dimetyl sulfoxit, pyridin, dimetylsulfon, hexametyl phosphoamit, tetrametyllure, N-metyl caprolactam, tetrahydrofuran, m-dioxan, P-dioxan, 1,2-dimethoxyetan hoặc tương tự. Tốt hơn, rượu và, tốt hơn nữa, metanol có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

Khi sử dụng dung môi hỗn hợp của nước và dung môi hữu cơ, tỷ lệ tương đối giữa chúng có thể là tỷ lệ theo thể tích 1:0,7 đến 1,5, ví dụ, 1:0,8 đến 1,3, nhưng không giới hạn ở đó.

Chất hoạt động bề mặt có thể bao gồm, ví dụ, xetyltrimetylamonium bromua (CTAB), hexadexyltrimetylamonium bromua (TMABr), hexadexyltrimetylpyridinium clorua (TMPrCl), tetrametylamonium clorua (TMACl) hoặc tương tự. Tốt hơn, CTAB được sử dụng.

Chất hoạt động bề mặt có thể được thêm vào với lượng 1 đến 10g cho 1 lít của dung môi, ví dụ, 1 đến 8g, 2 đến 8g, 3 đến 8g, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Tiền chất silic đioxit có thể được thêm vào sau khi thêm chất hoạt động bề mặt vào dung môi và khuấy đều. Tiền chất silic đioxit có thể bao gồm, ví dụ, tetrametyl orthosilicat (TMOS), nhưng không giới hạn ở đó.

Ví dụ, việc khuấy có thể được tiến hành trong 10 đến 30 phút, nhưng không giới hạn ở đó.

Tiền chất silic đioxit có thể được thêm vào với lượng 0,5 đến 5mL cho 1 lít dung môi, ví dụ, 0,5 đến 4mL, 0,5 đến 3mL, 0,5 đến 2mL, 1 đến 2mL, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Nếu cần thiết, natri hydroxit có thể được thêm vào nữa làm chất xúc tác. Trong trường hợp này, hợp chất này có thể được thêm vào trong khi khuấy đều sau khi thêm vào chất hoạt động bề mặt và trước khi thêm tiền chất silic đioxit vào dung môi.

Natri hydroxit có thể được thêm vào với lượng 0,5 đến 8mL cho 1 lít dung môi tính theo dung dịch natri hydroxit 1M, ví dụ, 0,5 đến 5mL, 0,5 đến 4mL, 1 đến 4mL, 1 đến 3mL, 2 đến 3mL, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Sau khi thêm tiền chất silic đioxit, dung dịch có thể trải qua phản ứng trong điều kiện khuấy. Việc khuấy có thể được thực hiện trong 2 đến 15 giờ, ví dụ, 3 đến 15 giờ, 4 đến 15 giờ, 4 đến 13 giờ, 5 đến 12 giờ, 6 đến 12 giờ, 6 đến 10 giờ, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó. Nếu thời gian khuấy (thời gian phản ứng) là quá ngắn, có thể dẫn đến sự tạo mầm không đủ.

Sau khi khuấy, dung dịch có thể được đưa vào bước già hóa. Bước già hóa có thể được thực hiện trong 8 đến 24 giờ, ví dụ, 8 đến 20 giờ, 8 đến 18 giờ, 8 giờ 16 giờ, 8 đến 14 giờ, 10 đến 16 giờ, 10 đến 14 giờ, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Sau đó, sản phẩm phản ứng có thể được rửa và làm khô để điều chế hạt silic đioxit xốp.

Nếu cần thiết, vật liệu không phản ứng có thể được loại bỏ trước khi rửa.

VChẳng hạn, việc loại bỏ như vậy có thể được thực hiện bằng cách tách chất nổi trên bề mặt thông qua ly tâm.

Ly tâm có thể được thực hiện ở tốc độ 6.000 đến 10.000 vòng/phút trong 3 đến 60 phút, ví dụ, 3 đến 30 phút, 4 đến 30 phút, 5 đến 30 phút, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Bước rửa có thể được thực hiện bằng nước và/hoặc dung môi hữu cơ. Cụ thể hơn, do các loại vật liệu khác nhau bị hòa tan trong các dung môi khác nhau, nước và dung môi hữu cơ có thể được sử dụng một lần hoặc vài lần bằng cách quay vòng. Theo cách khác, nước hoặc dung môi hữu cơ có thể được sử dụng riêng để rửa một hoặc vài lần. Vài lần có thể là 2 lần hoặc nhiều hơn nhưng không quá 10 lần, tốt hơn là 3 lần hoặc hơn nhưng không quá 10 lần, 4 lần hoặc hơn nhưng không quá 8 lần, 4 lần hoặc hơn nhưng không quá 6 lần hoặc tương tự.

Dung môi hữu cơ có thể bao gồm, ví dụ: ete (cụ thể, ete vòng) như 1,4-dioxan, v.v.; hydrocacbon halogen hóa như cloroform, metyl clorua, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, dicloetylen, tricloetylen, percloetylen, diclopropan, amyl clorua, 1,2-dibrometan, v.v.; xeton như axeton, metyl isobutylxeton, γ -butyrolaxton, 1,3-dimetyl -imidazolinon, metyletylxeton, xyclohexanon, xyclopentanon, 4-hydroxy-4-metyl-2-pentanon, v.v.; hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, tetrametyl benzen, v.v.; alkylamit như N,N-dimetylformamit, N,N-dibutylformamit, N,N-dimetyl axetamit, N-metyl pyrrolidon, v.v.; rượu như metanol, etanol, propanol, butanol, v.v.; glycol ete (cellosolve) như etylenglycol monoetylete, etylenglycol monoetylete, etylenglycol monobutylete, dietylenglycol monoetylete, dietylenglycol monoetylete, dietylenglycol monobutylete, propylenglycol monoetylete, propylenglycol monoetylete, dipropylenglycol dietylete, trietylenglycol monoetylete, v.v.; các hợp chất khác bao gồm, ví dụ, metyl axetamit (DMAc), N,N-dietyl axetamit, dimetyl formamit (DMF), dietyl formamit (DEF), N,N-dimetyl axetamit (DMAc), N-metyl pyrrolidon (NMP), N-etyl pyrrolidon (NEP), 1,3-dimetyl -2-imidazolidinon, N,N-dimetylmetoxy axetamit, dimetyl sulfoxit, pyridin, dimetylsulfon, hexametyl phosphoamit, tetrametylure, N-metyl caprolactam, tetrahydrofuran, m-dioxan, P-dioxan, 1,2-dimetoxyetan hoặc tương tự. Tốt hơn, rượu và, tốt hơn nữa là, etanol có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó. Bước rửa có thể được thực hiện bằng cách

ly tâm, ví dụ, ở tốc độ 6.000 đến 10.000 vòng/phút. Bước rửa có thể được thực hiện trong 3 đến 60 phút, trong 3 đến 30 phút, 4 đến 30 phút, 5 đến 30 phút, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Theo cách khác, bước rửa có thể được thực hiện trong khi lọc các hạt thông qua bộ lọc mà không cần ly tâm. Bộ lọc sử dụng ở đây có thể được trang bị có các lỗ rỗng có đường kính lỗ rỗng bằng hoặc nhỏ hơn đường kính hạt silic đioxit xốp. Bằng cách lọc dung dịch phản ứng, các hạt chỉ còn lại trên bộ lọc, và có thể được rửa bằng cách đổ nước và/hoặc dung môi hữu cơ lên bộ lọc.

Trong quá trình rửa, nước và dung môi hữu cơ có thể được sử dụng một hoặc vài lần bằng cách quay vòng. Mặt khác, nước hoặc dung môi hữu cơ có thể được sử dụng riêng để rửa một hoặc vài lần. Vài lần có thể là 2 lần hoặc nhiều hơn nhưng không quá 10 lần, tốt hơn là, 3 lần hoặc hơn nhưng không quá 10 lần, 4 lần hoặc hơn nhưng không quá 8 lần, 4 lần hoặc hơn nhưng không quá 6 lần hoặc tương tự.

Quá trình làm khô có thể được thực hiện ở, ví dụ, 20°C đến 100°C, nhưng không giới hạn ở đó. Theo cách khác, quá trình làm khô có thể được thực hiện trong điều kiện chân không.

Sau đó, hạt silic đioxit xốp thu được có thể trải qua sự giãn nở lỗ rỗng.

Sự giãn nở lỗ rỗng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng tác nhân gây giãn nở lỗ rỗng.

Tác nhân gây giãn nở lỗ rỗng sử dụng ở đây có thể bao gồm, ví dụ, trimetylbenzen, trietylbenzen, tripropylbenzen, tributylbenzen, tripentylbenzen, trihexylbenzen, toluen, benzen hoặc tương tự. Tốt hơn là, trimetylbenzen có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

Hơn nữa, tác nhân gây giãn nở lỗ rỗng sử dụng ở đây có thể bao gồm, ví dụ, N,N-dimethylhexadexylamin (DMHA), nhưng không giới hạn ở đó.

Sự giãn nở lỗ rỗng có thể được thực hiện bằng cách, ví dụ, trộn hạt silic đioxit xốp trong dung môi với tác nhân gây giãn nở lỗ rỗng và gia nhiệt chúng để tiến hành phản ứng.

Dung môi sử dụng ở đây có thể bao gồm nước và/hoặc dung môi hữu cơ. Dung môi

hữu cơ có thể bao gồm, ví dụ: ete (cụ thể, ete vòng) như 1,4-dioxan, v.v.; hydrocacbon được halogen hóa như cloroform, metyl clorua, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, dicloetylen, tricloetylen, percloetylen, diclopropan, amyl clorua, 1,2-dibrometan, v.v.; xeton như axeton, metyl isobutylketon, xyclohexanon, v.v.; hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, v.v.; alkylamit như N,N-dimetylformamit, N,N-dibutylformamit, N,N-dimetyl axetamit, N-metyl pyrrolidon, v.v.; rượu như metanol, etanol, propanol, butanol, v.v.. Tốt hơn là, rượu và, tốt hơn nữa là, etanol có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

Hạt silic đioxit xốp có thể được thêm vào với lượng 10 đến 200g cho 1 lít dung môi, ví dụ, 10 đến 150g, 10 đến 100g, 30 đến 100g, 40 đến 100g, 50 đến 100g, 50 đến 80g, 60 đến 80g, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Hạt silic đioxit xốp có thể được phân tán đều trong dung môi. Ví dụ, hạt silic đioxit xốp có thể được thêm vào dung môi, sau đó phân tán bằng siêu âm. Khi sử dụng dung môi hỗn hợp, hạt silic đioxit xốp có thể bị phân tán trong dung môi thứ nhất, sau đó thêm hỗn hợp này vào dung môi thứ hai.

Tác nhân gây giãn nở lỗ rỗng có thể được thêm vào với lượng 10 đến 200 phần thể tích ('phần thể tích') cho 100 phần thể tích của dung môi, ví dụ, 10 đến 150 phần thể tích, 10 đến 100 phần thể tích, 10 đến 80 phần thể tích, 30 đến 80 phần thể tích, 30 đến 70 phần thể tích, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Phản ứng có thể được thực hiện ở 120 đến 180°C, ví dụ, ở 120 đến 170°C, 120 đến 160°C, 120 đến 150°C, 130 đến 180°C, 130 đến 170°C, 130 đến 160°C, 130 đến 150°C, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Phản ứng có thể được thực hiện trong 24 đến 96 giờ, ví dụ, 30 đến 96 giờ, 30 đến 96 giờ, 30 đến 90 giờ, 30 đến 80 giờ, 30 đến 72 giờ, 24 đến 80 giờ, 24 đến 72 giờ, 36 đến 96 giờ, 36 đến 80 giờ, 36 đến 72 giờ, 36 đến 66 giờ, 36 đến 60 giờ, 48 đến 96 giờ, 48 đến 88 giờ, 48 đến 80 giờ, 48 đến 72 giờ, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Bằng cách điều chỉnh thời gian và nhiệt độ trong khoảng ví dụ trên, phản ứng có thể được thực hiện đủ nhưng không thực hiện quá mức. Ví dụ, nếu nhiệt độ phản ứng giảm,

phản ứng có thể được thực hiện trong khoảng thời gian phản ứng tăng. Mặt khác, nếu nhiệt độ phản ứng giảm, thời gian phản ứng có thể giảm. Nếu phản ứng được thực hiện không đủ, sự giãn nở lỗ rỗng có thể cũng không đủ. Mặt khác, nếu phản ứng được thực hiện dư thừa, hạt có thể bị xẹp do sự giãn nở lỗ rỗng quá mức.

Phản ứng có thể được thực hiện, ví dụ, trong khi nâng nhiệt độ phản ứng lên từng bước. Cụ thể hơn, phản ứng có thể được thực hiện bằng cách nâng nhiệt độ lên từng bước từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ trên ở tốc độ 0,5°C/phút đến 15°C/phút, ví dụ, 1°C/phút đến 15°C/phút, 3°C/phút đến 15°C/phút, 3°C/phút đến 12°C/phút, 3°C/phút đến 10°C/phút, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Sau phản ứng, dung dịch phản ứng có thể được nguội từ từ, ví dụ, nhiệt độ có thể được giảm từng bước để làm mát dung dịch phản ứng. Cụ thể, bước làm mát có thể được thực hiện bằng cách giảm nhiệt độ trên đến nhiệt độ trong phòng từng bước ở tốc độ 0,5°C/phút đến 20°C/phút, ví dụ, 1°C/phút đến 20°C/phút, 3°C/phút đến 20°C/phút, 3°C/phút đến 12°C/phút, 3°C/phút đến 10°C/phút, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Sau khi làm mát, sản phẩm phản ứng có thể trải qua quá trình rửa và làm khô để điều chế hạt silic đioxit xốp có lỗ rỗng giãn nở.

Nếu cần thiết, vật liệu không phản ứng có thể được loại bỏ trước khi rửa.

Chẳng hạn, việc loại bỏ như vậy có thể được thực hiện bằng cách tách chất nổi trên bề mặt thông qua ly tâm.

Ly tâm có thể được thực hiện ở tốc độ 6.000 đến 10.000 vòng/phút. Hơn nữa, ly tâm có thể được thực hiện trong 3 đến 60 phút, ví dụ, 3 đến 30 phút, 4 đến 30 phút, 5 đến 30 phút, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Bước rửa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng nước và/hoặc dung môi hữu cơ. Cụ thể hơn, do các loại vật liệu khác nhau bị hòa tan trong các dung môi khác nhau, nước và dung môi hữu cơ có thể được sử dụng một hoặc vài lần bằng cách quay vòng. Theo cách khác, nước hoặc dung môi hữu cơ có thể được sử dụng riêng để rửa một hoặc vài lần. Vài lần có thể dao động từ 2 đến 10 lần, ví dụ, 3 lần, 4 lần, 5 lần, 6 lần, 7 lần, 8 lần hoặc tương tự.

Dung môi hữu cơ có thể bao gồm, ví dụ: ete (cụ thể, ete vòng) như 1,4-dioxan, v.v.; hydrocacbon được halogen hóa như cloroform, metyl clorua, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, dicloetylen, tricloetylen, percloetylen, diclopropan, amyl clorua, 1,2-dibrometan, v.v.; xeton như axeton, metyl isobutylketon, xyclohexanon, etc.; hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, v.v.; alkylamit như N,N-dimetylformamit, N,N-dibutylformamit, N,N-dimetyl axetamit, N-metyl pyrrolidon, v.v.; rượu như metanol, etanol, propanol, butanol, v.v.. Tốt hơn là, rượu và, tốt hơn nữa là, etanol có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

Bước rửa có thể được thực hiện bằng cách ly tâm ở tốc độ 6.000 đến 10.000 vòng/phút. Hơn nữa, ly tâm có thể được thực hiện trong 3 đến 60 phút, ví dụ, 3 đến 30 phút, 4 đến 30 phút, 5 đến 30 phút, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Bước rửa có thể còn được thực hiện bằng cách lọc hạt mà không cần ly tâm. Bộ lọc có thể có đường kính lỗ rỗng bằng hoặc nhỏ hơn đường kính hạt silic đioxit xốp. Chỉ các hạt có thể còn lại trên bộ lọc bằng cách lọc dung dịch phản ứng và được rửa bằng cách đổ nước và/hoặc dung môi hữu cơ vào bộ lọc.

Nước và dung môi hữu cơ có thể được sử dụng một hoặc vài lần bằng cách quay vòng trong thời gian rửa. Mặt khác, nước hoặc dung môi hữu cơ có thể được sử dụng riêng để rửa một hoặc vài lần. Vài lần có thể là 2 lần hoặc nhiều hơn nhưng không quá 10 lần, tốt hơn là, 3 lần hoặc hơn nhưng không quá 10 lần, 4 lần hoặc hơn nhưng không quá 8 lần, 4 lần hoặc hơn nhưng không quá 6 lần hoặc tương tự.

Quá trình làm khô có thể được thực hiện ở 20 đến 100°C, nhưng không giới hạn ở đó. Hơn nữa, quá trình làm khô có thể cũng được thực hiện trong điều kiện chân không.

Sau đó, hạt thu được có thể trải qua quá trình nung.

Nung là một quá trình gia nhiệt hạt để hạt có bề mặt và bên trong có cấu trúc nhỏ gọn hơn trong khi loại bỏ chất hữu cơ bất kỳ lấp đầy lỗ rỗng của hạt. Quá trình này có thể được thực hiện ở 400°C đến 700°C trong thời gian từ 3 đến 8 giờ, cụ thể là ở 500°C đến 600°C trong thời gian từ 4 đến 5 giờ, nhưng không giới hạn ở đó.

Sau đó, hạt thu được có thể trải qua quá trình cải biến bề mặt.

Quá trình cải biến bề mặt có thể được thực hiện trên bề mặt và/hoặc bên trong lỗ rỗng. Bề mặt của hạt và bên trong lỗ rỗng của hạt có thể được biến tính theo cách tương tự nhau hoặc các cách khác nhau.

Quá trình cải biến có thể cho phép các hạt được tích điện hoặc có tính ưa nước và/hoặc tính kỵ nước. Quá trình cải biến có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất có nhóm thế ưa nước, kỵ nước, cation hoặc anion, được dự định để đưa vào, phản ứng với các hạt, nhưng không giới hạn ở đó. Hợp chất ở trên có thể là, ví dụ, alkoxysilan có nhóm alkoxy C1 đến C10, nhưng không giới hạn ở đó. Alkoxysilan có thể có ít nhất một nhóm alkoxy, ví dụ, 1 đến 3 nhóm alkoxy và có thể có nhóm thế dự định để đưa vào hoặc nhóm thế khác được thế bằng nhóm thế trên tại vị trí mà nhóm alkoxy không được liên kết.

Phản ứng của alkoxysilan với hạt silic đioxit xốp có thể tạo liên kết cộng hóa trị giữa nguyên tử silic và nguyên tử oxy, do đó để cho phép alkoxysilan được liên kết vào bề mặt của hạt silic đioxit xốp hoặc bên trong lỗ rỗng của hạt. Hơn nữa, vì alkoxysilan có nhóm thế được đưa vào, nhóm thế này có thể được đưa vào trên bề mặt của hạt silic đioxit xốp hoặc bên trong lỗ rỗng của hạt.

Phản ứng trên có thể được thực hiện bằng cách cho hạt silic đioxit xốp phân tán trong dung môi bằng alkoxysilan.

Dung môi được sử dụng có thể là nước và/hoặc dung môi hữu cơ. Dung môi hữu cơ này có thể bao gồm, ví dụ: ete (cụ thể, ete vòng) như 1,4-dioxan, v.v.; hydrocacbon được halogen hóa như cloroform, metyl clorua, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, dicloetylen, tricloetylen, percloetylen, diclopropan, amyl clorua, 1,2-dibrometan, v.v.; xeton như axeton, metyl isobutylketon, γ -butyrolacton, 1,3-dimetyl -imidazolinon, metyletylketon, xyclohexanon, xyclopentanon, 4-hydroxy-4-metyl-2-pentanon, v.v.; hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, tetrametyl benzen, v.v.; alkylamit như N,N-dimetylformamit, N,N-dibutylformamit, N,N-dimetyl axetamit, N-metyl pyrrolidon, v.v.; rượu như metanol, etanol, propanol, butanol, v.v.; glycol ete (cellosolve) như etylenglycol monoetylete, etylenglycol monoetylete, etylenglycol monobutylete, dietylenglycol monoetylete, dietylenglycol monoetylete, dietylenglycol monobutylete, propylenglycol monoetylete, propylenglycol monoetylete, dipropylenglycol dietylete, trietylenglycol monoetylete, v.v.; các hợp chất khác bao gồm, ví dụ, metyl axetamit (DMAc), N,N-dietyl axetamit, dimetyl

formamit (DMF), diethyl formamit (DEF), N,N-dimetyl axetamit (DMAc), N-metyl pyrrolidon (NMP), N-etyl pyrrolidon (NEP), 1,3-dimetyl -2-imidazolidinon, N,N-dimetylmethoxy axetamit, dimetyl sulfoxit, pyridin, dimetylsulfon, hexametyl phosphoamit, tetrametylure, N-metyl caprolactam, tetrahydrofuran, m-dioxan, P-dioxan, 1,2-dimethoxyetan, hoặc tương tự, cụ thể, toluen có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

Ví dụ, sự cải biến thành nhóm thế cation có thể được thực hiện bằng cách cho hạt phản ứng với alkoxysilan có nhóm bazơ, chẳng hạn, nhóm chứa nitơ như amino hoặc aminoalkyl. Cụ thể hơn, N-[3-(trimethoxysilyl)propyl]etylendiamin, N1-(3-trimethoxysilylpropyl)dietyltri-amin, (3-aminopropyl)trimethoxysilan, N-[3-(trimethoxysilyl)propyl]anilin, trimethoxy[3-(metylamino)propyl]silan, 3-(2-aminoethylamino)propyldimethoxymetylsilan, và tương tự có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

Ví dụ, sự cải biến thành nhóm thế anion có thể được thực hiện bằng cách cho hạt phản ứng với alkoxysilan có nhóm axit như carboxyl, axit sulfonic, thiol hoặc tương tự. Cụ thể hơn, (3-mercaptopropyl) trimethoxysilan, và tương tự có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

Tính ưa nước có thể được đưa vào bằng cách cho các hạt phản ứng với alkoxysilan có nhóm chức ưa nước, ví dụ, hydroxyl, carboxyl, amino, carbonyl, sulfhydryl, phosphat, thiol, amoni, este, imit, thioamit, keto, etc, inden, sulfonyl, polyetylglycol hoặc tương tự. Cụ thể hơn, N-[3-(trimethoxysilyl)propyl]etylendiamin, N1-(3-trimethoxysilylpropyl)dietyltri-amin, (3-aminopropyl)trimethoxysilan, (3-mercaptopropyl) trimethoxysilan, trimethoxy[3-(metylamino)propyl]silan, 3-(2-aminoethylamino)propyldimethoxymetylsilan, và tương tự có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

Tính kỵ nước có thể được đưa vào bằng cách cho hạt phản ứng với alkoxysilan có nhóm chức kỵ nước như alkyl C1 đến C30 được thế hoặc không được thế, xycloalkyl C3 đến C30 được thế hoặc không được thế, aryl C6 đến C30 được thế hoặc không được thế, heteroaryl C2 đến C30 được thế hoặc không được thế, halogen, este C1 đến C30 hoặc nhóm chứa halogen. Cụ thể hơn, trimethoxy(octadexyl)silan, trimethoxy-n-octylsilan,

trimetoxyl(propyl)silan, isobutyl(trimetoxyl)silan, trimetoxyl(7-octen-1-yl)silan, trimetoxyl(3,3,3-triflopropyl)silan, trimetoxyl(2-phenyletyl)silan, vinyltrimetoxysilan, xyanometyl, 3-(trimetoxysilyl)propyl] trithiocarbonat, (3-brompropyl)trimetoxysilan, và tương tự có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn ở đó.

Ngoài ra, để tăng lực gắn kết của hạt với hoạt chất sinh học không tan (kỵ nước), nhóm thế kỵ nước có thể được đưa vào bên trong lỗ rỗng, và nhóm thế ưa nước có thể được đưa vào trên bề mặt của hạt xét về tính dễ sử dụng và dạng bào chế, và nhóm thế để gắn kết các chất khác ngoài hoạt chất sinh học có thể được đưa vào trên bề mặt bằng cách cải biến.

Hơn nữa, cải biến có thể được thực hiện theo chế độ kết hợp. Ví dụ, cải biến bề mặt có thể được thực hiện hai lần hoặc hơn trên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng của hạt. Trong một ví dụ cụ thể, hạt tích điện dương có thể được biến đổi để có các đặc tính bề mặt khác nhau bằng cách gắn kết hợp chất chứa nhóm carboxyl với hạt silic đioxit có nhóm amino đưa vào đây thông qua liên kết amit, nhưng không giới hạn ở đó.

Phản ứng của các hạt với alkoxysilan có thể được thực hiện, ví dụ, trong điều kiện gia nhiệt.

Trong trường hợp này, quá trình gia nhiệt có thể được thực hiện, ví dụ, ở 80°C đến 180°C. Ví dụ, phản ứng có thể được thực hiện ở 80°C đến 160°C, 80°C đến 150°C, 100°C đến 160°C, 100°C đến 150°C, 110°C đến 150°C, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Hơn nữa, phản ứng của các hạt với alkoxysilan có thể được thực hiện, ví dụ, trong 4 đến 20 giờ. Ví dụ, phản ứng có thể được thực hiện trong 4 đến 18 giờ, 4 đến 16 giờ, 6 đến 18 giờ, 6 đến 16 giờ, 8 đến 18 giờ, 8 đến 16 giờ, 8 đến 14 giờ, 10 đến 14 giờ, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Đối với sự cải biến được mô tả ở trên, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, lượng hợp chất sử dụng để cải biến, v.v. có thể được chọn chính xác khi cân nhắc về mức độ cải biến. Cụ thể hơn, trong các điều kiện phản ứng khác nhau dựa trên tính ưa nước, tính kỵ nước và/hoặc mức điện tích của hoạt chất sinh học, tính ưa nước, tính kỵ nước và/hoặc mức điện tích của hạt silic đioxit xốp có thể được điều chỉnh, do đó kiểm soát tốc độ giải

phóng của hoạt chất sinh học. Ví dụ, một khi hoạt chất sinh học được tích điện âm cao ở độ pH trung tính, nhiệt độ phản ứng hoặc thời gian phản ứng có thể được tăng hoặc lượng hợp chất xử lý có thể được tăng để cho hạt silic đioxit xốp được tích điện dương cao, nhưng không giới hạn ở đó.

Đối với chế phẩm theo sáng chế, hạt silic đioxit xốp có thể được điều chế bằng, ví dụ, quá trình điều chế hạt có lỗ rỗng nhỏ, quá trình giãn nở lỗ rỗng, quá trình cải biến bề mặt và cải biến bên trong lỗ rỗng.

Các quá trình để điều chế hạt có lỗ rỗng nhỏ và để giãn nở lỗ rỗng có thể được thực hiện bằng các quá trình được mô tả ở trên. Sau đó, có thể thực hiện bước rửa và sấy.

Nếu cần thiết, vật liệu không phản ứng có thể được loại bỏ trước khi rửa.

Ví dụ, việc loại bỏ như vậy có thể được thực hiện bằng cách tách chất nổi trên bề mặt bằng cách ly tâm.

Ly tâm có thể được thực hiện ở tốc độ 6.000 đến 10.000 vòng/phút trong 3 đến 60 phút, ví dụ, 3 đến 30 phút, 4 đến 30 phút, 5 đến 30 phút, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Quá trình rửa sau khi điều chế hạt có lỗ rỗng nhỏ có thể được thực hiện bằng phương pháp/trong các điều kiện trong khoảng ví dụ trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Quá trình rửa sau khi giãn nở lỗ rỗng có thể được thực hiện trong các điều kiện giảm bớt, so với các khía cạnh trên. Ví dụ, bước rửa có thể được thực hiện 3 lần hoặc ít hơn, nhưng không giới hạn ở đó.

Quá trình cải biến bề mặt của hạt và/hoặc lỗ rỗng bên trong của hạt có thể được thực hiện bằng phương pháp được mô tả trên. Cải biến bề mặt hạt và sau đó cải biến lỗ rỗng bên trong của hạt có thể được thực hiện tuần tự theo thứ tự này. Theo cách khác, quá trình rửa hạt có thể còn được thực hiện giữa hai quá trình trên.

Khi rửa trong điều kiện giảm bớt sau khi điều chế hạt có lỗ rỗng nhỏ và giãn nở lỗ rỗng, dung dịch phản ứng như chất hoạt động bề mặt sử dụng trong việc điều chế hạt và/hoặc sự giãn nở lỗ rỗng được lấp đầy bên trong lỗ rỗng. Do đó, bên trong lỗ rỗng không được biến tính trong khi cải biến bề mặt, thay vào đó, chỉ có bề mặt có thể được biến tính. Sau đó, dung dịch phản ứng bên trong lỗ rỗng có thể được loại bỏ bằng bước rửa hạt.

Bước rửa hạt giữa cải biến bề mặt và cải biến bên trong lỗ rỗng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng nước và/hoặc dung môi hữu cơ. Cụ thể hơn, do các loại vật liệu khác nhau bị hòa tan trong các dung môi khác nhau, nước và dung môi hữu cơ có thể được sử dụng một hoặc vài lần bằng cách quay vòng. Theo cách khác, nước hoặc dung môi hữu cơ có thể được sử dụng riêng để rửa một hoặc vài lần. Vài lần có thể là 2 lần hoặc hơn nhưng không quá 10 lần, tốt hơn là, 3 lần hoặc hơn nhưng không quá 10 lần, 4 lần hoặc hơn nhưng không quá 8 lần, 4 lần hoặc hơn nhưng không quá 6 lần hoặc tương tự.

Bước rửa có thể được thực hiện bằng cách ly tâm. Ly tâm có thể được thực hiện ở tốc độ 6.000 đến 10.000 vòng/phút trong 3 đến 60 phút, ví dụ, 3 đến 30 phút, 4 đến 30 phút, 5 đến 30 phút, hoặc tương tự trong khoảng trên, nhưng không giới hạn ở đó.

Theo cách khác, bước rửa có thể được thực hiện trong khi lọc các hạt thông qua bộ lọc mà không cần ly tâm. Bộ lọc sử dụng ở đây có thể chứa các lỗ rỗng có đường kính lỗ rỗng bằng hoặc nhỏ hơn đường kính hạt silic đioxit xốp. Bằng cách lọc dung dịch phản ứng, các hạt chỉ còn lại trên bộ lọc, và có thể được rửa bằng cách đổ nước và/hoặc dung môi hữu cơ lên bộ lọc.

Trong thời gian rửa, nước và dung môi hữu cơ có thể được sử dụng một hoặc vài lần bằng cách quay vòng. Theo cách khác, nước hoặc dung môi hữu cơ có thể được sử dụng riêng để rửa một hoặc vài lần. Vài lần có thể là 2 lần hoặc hơn nhưng không quá 10 lần, tốt hơn là, 3 lần hoặc hơn nhưng không quá 10 lần, 4 lần hoặc hơn nhưng không quá 8 lần, 4 lần hoặc hơn nhưng không quá 6 lần hoặc tương tự.

Quá trình làm khô có thể được thực hiện ở, ví dụ, 20°C đến 100°C, nhưng không giới hạn ở đó. Theo cách khác, quá trình làm khô có thể được thực hiện trong điều kiện chân không.

Nạp hoạt chất sinh học

Hoạt chất sinh học có thể được nạp trên bề mặt hạt và/hoặc bên trong lỗ rỗng.

Ví dụ, việc nạp có thể được thực hiện bằng cách trộn hạt silic đioxit xốp và hoạt chất sinh học trong dung môi.

Dung môi sử dụng có thể là nước và/hoặc dung môi hữu cơ, và dung môi hữu cơ có thể bao gồm, ví dụ: ete (cụ thể, ete vòng) như 1,4-dioxan, v.v.; hydrocacbon được halogen

hóa như cloroform, metyl clorua, cacbon tetracloerua, 1,2-dicloetan, dicloetylen, tricloetylen, percloetylen, diclopropan, amyl clorua, 1,2-dibrometan, v.v.; xeton như axeton, metyl isobutylketon, xyclohexanon, v.v.; hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, tetrametyl benzen, v.v.; alkylamit như N,N-dimetylformamit, N,N-dibutylformamit, N,N-dimetyl axetamit, N-metyl pyrrolidon, v.v.; rượu như metanol, etanol, propanol, butanol, v.v.

Dung môi sử dụng ở đây có thể còn bao gồm dung dịch nước muối đệm phosphat (PBS), dịch thể mô phỏng (SBF), nước muối đệm borat, nước muối đệm tris hoặc tương tự.

Tỷ lệ tương đối của hạt silic đioxit xốp và hoạt chất sinh học không bị giới hạn cụ thể nhưng có thể là theo tỉ lệ trọng lượng 1:0,05 đến 0,8, ví dụ, 1:0,05 đến 0,7, 1:0,05 đến 0,6, 1:0,1 đến 0,8, 1:0,1 đến 0,6, 1:0,2 đến 0,8, 1:0,2 đến 0,6, hoặc tương tự trong khoảng trên.

Giải phóng hoạt chất sinh học

Hạt silic đioxit xốp có thể từ từ giải phóng hoạt chất sinh học được mang trong hạt trong một khoảng thời gian dài.

Hoạt chất sinh học được mang trong hạt có thể bị phân hủy sinh học và giải phóng. Trong trường hợp này, hạt có thể phân hủy chậm để cho phép giải phóng duy trì hoạt chất sinh học được mang. Sự giải phóng này có thể được kiểm soát bằng cách, ví dụ, điều chỉnh diện tích bề mặt, đường kính hạt và/hoặc đường kính lỗ rỗng của hạt silic đioxit xốp, việc điều chỉnh nhóm thế trên bề mặt hạt và/hoặc bên trong lỗ rỗng của hạt, độ nén bề mặt, hoặc tương tự, nhưng không giới hạn ở đó.

Hơn nữa, hoạt chất sinh học mang trong hạt có thể thoát ra khỏi hạt silic đioxit xốp và cũng được giải phóng trong khi được khuấy tán. Quá trình này có thể bị ảnh hưởng bởi mối tương quan giữa hạt silic đioxit xốp và hoạt chất sinh học, môi trường giải phóng hoạt chất sinh học hoặc tương tự. Do đó, việc giải phóng hoạt chất sinh học có thể được kiểm soát bằng cách điều chỉnh các điều kiện trên. Ví dụ, việc giải phóng hoạt chất sinh học có thể được kiểm soát bằng cách làm mạnh hoặc làm yếu lực gắn kết giữa hạt silic đioxit xốp và hoạt chất sinh học thông qua cải biến bề mặt.

Theo một ví dụ ưu tiên hơn, khi hoạt chất sinh học được mang là kém hòa tan (kỵ nước), bề mặt của hạt và/hoặc bên trong lỗ rỗng của hạt có thể có nhóm thế kỵ nước, do vậy để tăng lực gắn kết của hạt với hoạt chất sinh học, và do đó cho phép giải phóng duy trì hoạt chất sinh học. Ví dụ, các hạt trên có thể được biến tính bề mặt với alkoxyasilan có nhóm thế kỵ nước.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “kém tan” có thể bao gồm nghĩa “không tan”, “hầu như không tan” hoặc “chỉ hơi tan” với nước, v.v., thuật ngữ này được định nghĩa trong "Pharmaceutical Science " tái bản lần thứ 18 (được xuất bản bởi U.S.P., Remington, Mack Publishing Company).

Hoạt chất sinh học kém tan có thể có, ví dụ, độ tan trong nước ít hơn 10 g/L ở 1 atm và 25°C, Tốt hơn là ít hơn 5 g/L và, tốt hơn nữa là ít hơn 1 g/L, nhưng không giới hạn ở đó.

Khi hoạt chất sinh học được mang là tan được nước (ưa nước), bề mặt của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng của hạt có thể có nhóm thế ưa nước, do vậy để tăng lực gắn kết của hạt với hoạt chất sinh học, và do đó cho phép giải phóng duy trì hoạt chất sinh học. Ví dụ, hạt silic đioxit xốp có thể được biến tính bề mặt bằng alkoxyasilan có nhóm thế ưa nước.

Hoạt chất sinh học tan được trong nước có thể có, ví dụ, độ tan trong nước là 10 g/L hoặc hơn ở 1 atm và 25°C, nhưng không giới hạn ở đó.

Khi hoạt chất sinh học được mang được tích điện, bề mặt của hạt và/hoặc bên trong lỗ rỗng của hạt có thể là được tích điện trái dấu, do vậy để tăng lực gắn kết giữa hạt silic đioxit xốp và hoạt chất sinh học, do đó cho phép giải phóng duy trì hoạt chất sinh học. Ví dụ, hạt silic đioxit xốp có thể được biến tính bề mặt bằng alkoxyasilan có nhóm axit hoặc nhóm bazơ.

Cụ thể hơn, nếu hoạt chất sinh học tích điện dương ở độ pH trung tính, bề mặt của hạt và/hoặc bên trong lỗ rỗng của hạt có thể được tích điện âm ở độ pH trung tính, do vậy để tăng lực gắn kết giữa hạt silic đioxit xốp và hoạt chất sinh học, và do đó cho phép giải phóng duy trì hoạt chất sinh học. Ví dụ, hạt silic đioxit xốp có thể được biến tính bề mặt bằng alkoxyasilan có nhóm axit như carboxyl (-COOH), hoặc axit nhóm sulfonic (-SO₃H), v.v..

Hơn nữa, nếu hoạt chất sinh học tích điện âm ở độ pH trung tính, bề mặt của hạt

và/hoặc bên trong lỗ rỗng của hạt có thể được tích điện dương ở độ pH trung tính, do vậy để tăng lực gắn kết giữa hạt silic đioxit xốp và hoạt chất sinh học, và do đó cho phép giải phóng duy trì hoạt chất sinh học. Ví dụ, hạt silic đioxit xốp có thể được biến tính bề mặt bằng alkoxysilan có nhóm bazơ như amino, hoặc các nhóm chứa nitơ khác, v.v..

Hoạt chất sinh học được mang có thể được giải phóng, ví dụ, 7 ngày đến 1 năm hoặc hơn tùy thuộc môi trường giải phóng, hạt silic đioxit xốp sử dụng để mang hoạt chất sinh học này và tương tự.

Đối với chế phẩm theo sáng chế, hạt silic đioxit xốp có thể là phân hủy sinh học được và có thể bị phân hủy toàn bộ khoảng 100%, do đó, hoạt chất sinh học được mang trong hạt này có thể được giải phóng đến 100%.

Dạng bào chế và sử dụng chất mang hoạt chất sinh học

Chất mang hoạt chất sinh học theo sáng chế có thể được bào chế để phân phối qua bất kỳ đường dùng nào. “Đường dùng” có thể bao gồm sol khí, đường trong mũi, đường miệng, qua niêm mạc, qua da, ngoài đường tiêu hóa hoặc đường ruột, tuy nhiên, cũng có thể đề cập đến việc dùng bất kỳ được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, mà không giới hạn chúng.

Hạt silic đioxit xốp theo sáng chế có thể là phân hủy sinh học được và bị phân hủy lên đến 100%, do vậy có thể có độ ổn định *in vivo* tuyệt vời, và do đó được dùng ngoài đường tiêu hóa, cũng như sản xuất sản phẩm bào chế cho việc dùng ngoài đường tiêu hóa.

Đường “ngoài đường tiêu hóa (không uống)” chỉ đường dùng nói chung đi kèm với việc tiêm bao gồm trong hốc mắt, trong mắt, truyền, trong động mạch, trong khớp, trong tim, trong da, trong cơ, trong màng bụng, trong phổi, trong tủy sống, trong xương ức, trong vỏ, trong tử cung, tĩnh mạch, dưới mạng nhện, dưới bao, dưới da, qua niêm mạc hoặc dùng qua các bộ phận. Thông qua đường ngoài đường tiêu hóa, chất mang có thể ở dạng dung dịch hoặc dịch huyền phù để truyền, tiêm hoặc khô lạnh. Thông qua đường ruột, chất mang hoạt chất sinh học có thể ở dạng bất kỳ gồm: viên nén, viên nang gel, viên nén bọc đường, xirô, dịch huyền phù, dung dịch, bột, cốm, nhũ tương, cầu micro hoặc cầu nano, hoặc túi nhỏ lipit hoặc túi nhỏ polyme cho phép giải phóng được kiểm soát. Thông thường, chất mang được dùng bằng cách tiêm thông qua một trong số các đường tĩnh mạch hoặc trong

màng bụng. Phương pháp sử dụng thông qua các đường này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Chất mang hoạt chất sinh học theo sáng chế có thể còn bao gồm chất mang được dụng bất kỳ. “Chất mang được dụng”, như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế, có thể chỉ vật liệu, chế phẩm hoặc tá dược lỏng được dụng, đi kèm với việc mang hoặc vận chuyển hợp chất đích từ mô, cơ quan hoặc bộ phận cơ thể đến mô, cơ quan hoặc bộ phận khác của cơ thể. Ví dụ, chất mang có thể là chất độn lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc vật liệu bao nang, hoặc tổ hợp của chúng. Mỗi thành phần trong chất mang cần phải là “được dụng”, tức là, có khả năng tương thích với thành phần khác của dạng bào chế. Hơn nữa, chất mang cần phải phù hợp để sử dụng khi đi vào tiếp xúc với các mô hoặc cơ quan bất kỳ mà có thể tiếp xúc với chất mang. Thực tế, chất mang không nên chứa nguy cơ độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng, tính sinh miễn dịch hoặc các biến chứng khác bất kỳ là quan trọng hơn nhiều so với lợi ích điều trị đạt được bởi chất mang.

Chất mang hoạt chất sinh học theo sáng chế có thể cũng được bao nang, được tạo thành viên nén hoặc được điều chế dưới dạng nhũ tương hoặc xirô để sử dụng theo đường miệng. Chất mang được dụng rắn hoặc lỏng có thể được thêm vào để tăng hoặc ổn định chế phẩm, hoặc tạo thuận tiện cho việc sản xuất chế phẩm. Chất mang lỏng có thể bao gồm xirô, dầu lạc, dầu ôliu, glixerin, dung dịch muối, rượu và nước. Chất mang rắn có thể bao gồm tinh bột, lactoza, canxi sulfat, dihydrat, thạch cao, magie stearat hoặc axit stearic, bột talc, pectin, acaxia, aga hoặc gelatin. Chất mang có thể cũng bao gồm chất giải phóng duy trì như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat riêng hoặc với sáp.

Chất mang hoạt chất sinh học có thể được sản xuất bằng kỹ thuật dược phẩm thông thường, bao gồm: nếu cần thiết, quá trình tán thành bột, trộn, tạo hạt và nén trong trường hợp dạng viên nén; hoặc quá trình tán thành bột, trộn và nập trong trường hợp dạng viên nang gelatin cứng. Khi sử dụng chất mang lỏng, sản phẩm bào chế có thể ở dạng xirô, cồn ngọt, nhũ tương hoặc dịch huyền phù nước hoặc không nước. Dạng bào chế loại lỏng như vậy có thể được dùng trực tiếp và theo đường miệng, hoặc được đổ vào viên nang gelatin mềm.

Chất mang hoạt chất sinh học theo sáng chế có thể được phân phối với lượng có có hiệu quả điều trị. Lượng có hiệu quả điều trị chính xác là lượng chế phẩm để thu được kết

quả hiệu quả nhất cho về hiệu quả điều trị trên một đối tượng nhất định. Lượng này có thể thay đổi phụ thuộc vào: đặc trưng của các hợp chất điều trị (bao gồm hoạt động, dược động học, dược lực học và hoạt tính sinh học), điều kiện sinh lý của các đối tượng (bao gồm độ tuổi, giới tính, loại và giai đoạn bệnh, tình trạng sức khỏe thể chất nói chung, phản ứng và loại dược phẩm với liều nhất định), các đặc điểm của (các) chất mang dược dụng trong dạng bào chế, đường dùng, cũng như có thể thay đổi phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác không bị giới hạn ở đó. Trong lĩnh vực dược lý lâm sàng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ theo dõi phản ứng của đối tượng để sử dụng hợp chất và điều chỉnh liều lượng dựa trên kết quả theo dõi, do đó xác định lượng có hiệu quả điều trị thông qua các thử nghiệm thông thường. Để hướng dẫn thêm, tài liệu sẽ được kết hợp ở đây (xem [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro ed. tái bản lần thứ 20, Williams & Wilkins PA, USA) (2000)]).

Đối tượng được dùng chất mang thuốc, tức là, chất mang theo sáng chế có thể bao gồm động vật có vú bao gồm con người, cụ thể là, người.

Trước khi dung cho đối tượng, dạng bào chế có thể được thêm vào sản phẩm bào chế. Dạng bào chế loại lỏng được ưu tiên. Dạng bào chế có thể bao gồm, ví dụ, dầu, các polyme, vitamin, hydrat cacbon, axit amin, muối, chất đệm, albumin, chất hoạt động bề mặt, chất bổ sung, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các dạng bào chế hydrat cacbon có thể bao gồm đường hoặc rượu đường, như monosacarit, disacarit hoặc polysacarit, hoặc glucan tan trong nước. Sacarit hoặc glucan có thể bao gồm fructoza, dextroza, lactoza, glucoza, mannoza, sorboza, xyloza, maltoza, sucroza, dextran, pullulan, dextrin, alpha và beta xyclodextrin, tinh bột tan được, tinh bột hydroxyetyl, và carboxymetyl xenluloza, hoặc hỗn hợp của chúng. "Rượu đường" được định nghĩa là hydrocacbon C4 đến C8 có nhóm -OH, có thể bao gồm galactitol, inositol, manitol, xylitol, sorbitol, glyxerol và arabitol. Đường hoặc rượu đường được đề cập ở trên có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp của chúng. Nếu đường hoặc rượu đường tan được trong sản phẩm bào chế dạng nước, không có giới hạn cố định về lượng sử dụng. Theo một phương án, nồng độ đường hoặc rượu đường có thể dao động từ 1,0% trọng lượng/thể tích đến 7,0% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là từ 2,0 đến 6,0% trọng lượng/thể tích.

Dạng bào chế axit amin có thể bao gồm các dạng levorotatory (L) của cacnيتين, acginin và betain, tuy nhiên, axit amin khác cũng có thể được thêm vào.

Theo một số phương án, dạng bào chế có thể là polyme bao gồm polyvinylpyrrolidon (PVP) có trọng lượng phân tử trung bình 2.000 đến 3.000, hoặc polyetylen glycol (PEG) có trọng lượng phân tử trung bình 3.000 đến 5.000.

Hơn nữa, để tối thiểu sự thay đổi pH trong dung dịch trước khi khô lạnh hoặc sau khi hoàn nguyên, tốt hơn là sử dụng chất đệm trong chế phẩm. Chất đệm có thể bao gồm muối xitrat, phosphat, succinat và chất đệm glutamat hoặc hỗn hợp của chúng, tuy nhiên, đa số chất đệm sinh lý cũng có thể được sử dụng mà không giới hạn chúng. Theo một số phương án, nồng độ của chúng có thể dao động từ 0,01 đến 0,3 mol. Chất hoạt động bề mặt có thể thêm vào dạng bào chế được thể hiện trong patent châu Âu số 270,799 và 268,110.

Hơn nữa, chất mang có thể, ví dụ, được biến tính hóa học bởi liên hợp cộng hóa trị với polyme, để tăng thời gian bán rã lưu thông. Polyme và phương pháp ưu tiên để gắn chất mang vào peptit được bộ lộ trong patent Mỹ các số 4,766,106; 4,179,337; 4,495,285; và 4,609,546, nội dung của chúng được kết hợp hoàn toàn ở đây bằng cách viện dẫn. Polyme ưu tiên có thể bao gồm polyol được polyoxyetyl hóa và polyetylen glycol (PEG). PEG tan được trong nước ở nhiệt độ trong phòng, và theo một số phương án, có trọng lượng phân tử trung bình 500 đến 40.000, 2000 đến 20.000 hoặc 3.000 đến 12.000. Theo một số phương án, PEG có ít nhất một nhóm hydroxyl, ví dụ, nhóm hydroxyl tận cùng. Nhóm hydroxyl có thể được hoạt hóa để phản ứng với nhóm amin tự do trên chất ức chế. Tuy nhiên, loại và lượng của chất phản ứng có thể thay đổi để đạt được PEG/kháng thể được liên hợp cộng hóa trị theo sáng chế.

Ngoài ra, các polyol được polyoxyetyl hóa tan trong nước có thể là hữu ích trong sáng chế. Chúng có thể bao gồm, ví dụ, sorbitol được polyoxyetyl hóa, glucoza được polyoxyetyl hóa, glyxerol được polyoxyetyl hóa (POG) và tương tự. Tốt hơn là sử dụng POG. Một lý do là khung xương glyxerol của glyxerol được polyoxyetyl hóa là mono-, di- hoặc triglyxerit, có nguồn gốc tự nhiên, tức là, giống với khung xương ở động vật hoặc người. Vì vậy, nhánh này không nhất thiết được coi là tác nhân ngoại lai trong cơ thể. POG có trọng lượng phân tử trong khoảng tương tự như PEG. Cấu trúc của POG được bộ lộ trong tài liệu [Knauf et al., 1988, J. Bio. Chem. 263: 15064-15070], và bản luận về liên

hợp POG/IL C2 được tìm thấy trong patent Mỹ số 4,766,106, nội dung của chúng được kết hợp hoàn toàn ở đây bằng cách viện dẫn.

Sau khi chất mang hoạt chất sinh học lỏng được sản xuất, chất mang này có thể được làm khô lạnh để ngăn ngừa sự phân hủy và để bảo toàn tính vô trùng. Phương pháp làm khô lạnh chế phẩm lỏng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngay trước khi sử dụng, chất mang có thể được hoàn nguyên trong chất pha loãng vô trùng (chẳng hạn, dung dịch Ringer, nước cất, hoặc dung dịch muối vô trùng) để có thể bao gồm thành phần thêm vào. Khi hoàn nguyên, chất mang được dùng cho đối tượng bằng phương pháp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Sử dụng chất mang hoạt chất sinh học

Chất mang hoạt chất sinh học mô tả ở trên có thể bao gồm thuốc và hạt silic đioxit xốp, và sáng chế đề xuất việc sử dụng hạt silic đioxit xốp mô tả ở trên trong quá trình sản xuất chất mang hoạt chất sinh học.

Như mô tả trên, hạt silic đioxit xốp theo sáng chế có thể là phân hủy sinh học được và phân hủy chậm *in vivo*, do vậy giải phóng hoạt chất sinh học được mang theo cách duy trì, và do đó được sử dụng trong sản xuất chất mang hoạt chất sinh học loại giải phóng duy trì

Chi tiết về đặc tính vật lý, đặc điểm kỹ thuật và cải biến bề mặt của hạt silic đioxit xốp có thể ở trong khoảng minh họa trên, và hạt silic đioxit xốp có thể được sản xuất bằng phương pháp dưới trong các điều kiện trong khoảng minh họa trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

1. Điều chế hạt silic đioxit xốp

(1) Điều chế hạt silic đioxit xốp

1) Điều chế các hạt có lỗ rỗng nhỏ

960mL nước cất và 810mL MeOH được đặt trong bình đáy tròn 2L. Sau khi đặt 7,88g CTAB trong bình, 4,52mL NaOH 1M được nhanh chóng thêm vào bình đang khuấy. Sau khi tạo thành hỗn hợp đồng nhất trong khi khuấy trong 10 phút, 2,6mL TMOS được thêm. Sau khi khuấy trong 6 giờ và trộn đồng nhất, hỗn hợp được già hóa trong 24 giờ.

Sau đó, dung dịch phản ứng được ly tâm ở 25°C và 8000 vòng/phút trong 10 phút để loại bỏ chất nổi trên bề mặt, sau đó ly tâm thêm ở 25°C và 8000 vòng/phút trong 10 phút và rửa bằng etanol và nước cất, luân phiên, năm lần.

Sau đó, sản phẩm được sấy khô trong lò ở 70°C để tạo 1,5g hạt silic đioxit lỗ rỗng nhỏ loại bột (với đường kính lỗ rỗng trung bình là 2nm và đường kính hạt là 200nm).

2) Giãn nở lỗ rỗng

1,5g hạt silic đioxit lỗ rỗng nhỏ được thêm vào 10mL etanol, và thực hiện phân tán bằng siêu âm. Sau đó, 10mL nước và 10mL trimetyl benzen (TMB) được thêm vào dung dịch phản ứng, sau đó phân tán bằng siêu âm.

Sau đó, dịch phân tán được đặt trong nồi hấp và phản ứng ở 160°C trong 48 giờ.

Phản ứng được bắt đầu ở 25°C, tiếp tục trong khi nâng nhiệt độ ở tốc độ 10°C/phút, và sau đó, dịch phân tán đã phản ứng được từ từ làm mát trong nồi hấp ở tốc độ 1 đến 10°C/phút.

Dung dịch phản ứng được làm mát được đưa vào ly tâm ở 25°C và 8000 vòng/phút trong 10 phút để loại bỏ chất nổi trên bề mặt, sau đó ly tâm thêm ở 25°C và 8000 vòng/phút trong 10 phút và rửa bằng etanol và nước cất, luân phiên, năm lần.

Sau đó, sản phẩm được sấy khô trong lò ở 70°C để tạo hạt silic đioxit lỗ rỗng nhỏ loại bột (với đường kính lỗ rỗng trung bình 10 đến 15nm và đường kính hạt 200nm).

3) Nung

Hạt silic đioxit xốp điều chế trong phần 2) ở trên được đặt trong lọ thủy tinh, gia nhiệt ở 550°C trong 5 giờ, và sau đó hoàn thành phản ứng, làm mát chậm xuống đến nhiệt độ trong phòng, bằng cách đó tạo ra hạt.

(2) Điều chế hạt silic đioxit xốp

Hạt silic đioxit xốp được điều chế theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ 1-(1) trên, ngoại trừ việc điều kiện phản ứng được thay đổi thành 140°C và 72 giờ.

(3) Điều chế hạt silic đioxit xốp (thang 10L)

Hạt silic đioxit xốp được điều chế theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ 1-(1)

trên, ngoại trừ việc sử dụng bình lớn gấp 5 lần và mỗi vật liệu được sử dụng với thể tích gấp 5 lần.

(4) Điều chế hạt silic đioxit xốp (đường kính hạt 300nm)

Hạt silic đioxit xốp được điều chế theo cách tương tự như mô tả trong phần (1) trên, ngoại trừ việc 920mL nước cất, và 850mL metanol được sử dụng trong điều chế hạt lỗ rỗng nhỏ.

(5) Điều chế hạt silic đioxit xốp (đường kính hạt 500nm)

Hạt silic đioxit xốp được điều chế theo cách tương tự như mô tả trong phần (1) trên, ngoại trừ việc 800mL nước cất, 1010mL metanol và 10,6g CTAB được sử dụng trong điều chế hạt lỗ rỗng nhỏ.

(6) Điều chế hạt silic đioxit xốp (đường kính hạt 1000nm)

Hạt silic đioxit xốp được điều chế theo cách tương tự như mô tả trong phần (1) trên, ngoại trừ việc 620mL nước cất, 1380mL metanol và 7,88g CTAB được sử dụng trong điều chế hạt lỗ rỗng nhỏ.

(7) Điều chế hạt silic đioxit xốp (đường kính lỗ rỗng 4nm)

Hạt silic đioxit xốp được điều chế theo cách tương tự như mô tả trong phần (1) trên, ngoại trừ việc 2,5mL TMB được sử dụng khi giãn nở lỗ rỗng.

(8) Điều chế hạt silic đioxit xốp (đường kính lỗ rỗng 7nm)

Hạt silic đioxit xốp được điều chế theo cách tương tự như mô tả trong phần (1) trên, ngoại trừ việc 4,5mL TMB được sử dụng khi giãn nở lỗ rỗng.

(9) Điều chế hạt silic đioxit xốp (đường kính lỗ rỗng 17nm)

Hạt silic đioxit xốp được điều chế theo cách tương tự như mô tả trong phần (1) trên, ngoại trừ việc 11mL TMB được sử dụng khi giãn nở lỗ rỗng.

(10) Điều chế hạt silic đioxit xốp (đường kính lỗ rỗng 23nm)

Hạt silic đioxit xốp được điều chế theo cách tương tự như mô tả trong phần (1) trên, ngoại trừ việc 12,5mL TMB được sử dụng khi giãn nở lỗ rỗng.

(11) Điều chế hạt silic đioxit xốp (cải biến kép)

1) Điều chế hạt lỗ rỗng nhỏ

Theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ (1)-1), hạt lỗ rỗng nhỏ được điều chế.

2) Giãn nở lỗ rỗng

Theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ (1)-2), hạt lỗ rỗng nhỏ được phản ứng với TMB, sau đó làm mát xuống và ly tâm để loại bỏ chất nổi trên bề mặt. Sau đó, trong điều kiện giống như trong ví dụ (1)-2), thực hiện ly tâm, sau đó rửa bằng etanol và nước cất, luân phiên, ba lần. Sau đó, sản phẩm phản ứng được sấy khô trong điều kiện giống như trong ví dụ (1)-2), do đó tạo ra hạt silic đioxit xốp loại bột (với đường kính lỗ rỗng 10 đến 15nm, và đường kính hạt 200nm).

3) Cải biến bề mặt

Sau đó 0,8g đến 1g hạt silic đioxit xốp có lỗ rỗng giãn nở được phân tán trong 50mL toluen, 5mL (3-aminopropyl)triethoxysilan được đặt trong dịch phân tán và gia nhiệt ở 120°C trong 12 giờ trong khi hồi lưu. Sau các quá trình rửa và sấy khô trên, quá trình này được thực hiện bằng cách phân tán 1mL triethylenglycol (PEG3, 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]axetic acid), 100 mg EDC (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide) và 200 mg N-Hydroxysuccinimide(NHS) trong 30mL PBS, và tiến hành phản ứng trong 12 giờ trong khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, sản phẩm phản ứng được rửa và sấy khô.

Vì dung dịch phản ứng trước đó vẫn còn bên trong lỗ rỗng nên bên trong lỗ rỗng không được biến tính.

4) Rửa bên trong lỗ rỗng

800 mg bột hạt biến tính bề mặt được hòa tan trong 40mL HCl/etanol 2M, sau đó hồi lưu trong khi khuấy mạnh trong 12 giờ.

Sau đó, dung dịch phản ứng lạnh được ly tâm ở 8000 vòng/phút trong 10 phút để loại bỏ chất nổi trên bề mặt, ly tâm thêm ở 25°C và 8000 vòng/phút trong 10 phút, sau đó rửa bằng etanol và nước cất, luân phiên, năm lần.

Sau đó, sản phẩm phản ứng được làm khô trong lò ở 70°C, do đó tạo ra hạt silic đioxit xốp loại bột.

5) Cải biến bên trong lỗ rỗng

(i) Nhóm propyl được đưa vào bên trong lỗ rỗng theo cách tương tự như ví dụ 2-(2)-1) được mô tả bên dưới.

(ii) Nhóm octyl được đưa vào bên trong lỗ rỗng theo cách tương tự như ví dụ 2-(2)-2) được mô tả bên dưới.

2. Cải biến bề mặt

(1) Tích điện thành điện tích dương

1) Hạt có đường kính hạt 300nm

Hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(4) được phản ứng với (3-aminopropyl)triethoxysilan (APTES) để được tích điện dương.

Cụ thể, 100 mg hạt silic đioxit xốp được phân tán trong 10mL toluen trong bình đáy tròn 100mL bằng máy siêu âm thùng. Sau đó, 1mL APTES được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở 130°C trong khi khuấy ở 400 vòng/phút trong 12 giờ.

Sau phản ứng, sản phẩm phản ứng được làm mát chậm xuống đến nhiệt độ trong phòng, ly tâm ở 8000 vòng/phút trong 10 phút để loại bỏ chất nổi trên bề mặt, ly tâm thêm ở 25°C và 8000 vòng/phút trong 10 phút, sau đó rửa bằng etanol và nước cất, luân phiên, năm lần.

Sau đó, sản phẩm phản ứng được sấy khô trong lò ở 70°C, do đó tạo ra hạt silic đioxit xốp loại bột có nhóm amin trên bề mặt hạt và bên trong lỗ rỗng.

2) Hạt có đường kính hạt 200nm

(i) Bước cải biến được thực hiện theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ 2-(1)-1) trên, ngoại trừ việc hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(1) được phản ứng với (3-aminopropyl)triethoxysilan (APTES) để được tích điện dương, 0,4mL APTES được thêm vào và phản ứng được thực hiện trong 3 giờ.

(ii) Bước cải biến được thực hiện theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ 2-(1)-1) trên, ngoại trừ việc hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(9) được phản ứng với (3-aminopropyl)triethoxysilan (APTES) để được tích điện dương.

(iii) Bước cải biến được thực hiện theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ 2-(1)-1) trên, ngoại trừ việc hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(10) được phản ứng với (3-aminopropyl)triethoxysilan (APTES) để được tích điện dương.

(2) Đưa vào nhóm kỵ nước

1) Nhóm propyl:

Bước cải biến được thực hiện theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ 2-(1) trên, ngoại trừ việc hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(1) được phản ứng với trimethoxy(propyl)silan để đưa nhóm propyl vào bề mặt của hạt và bên trong lỗ rỗng, 0,35mL trimethoxy(propyl)silan được thêm vào thay cho APTES, và phản ứng được thực hiện trong 12 giờ.

2) Nhóm octyl

Bước cải biến được thực hiện theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ 2-(1) trên, ngoại trừ việc hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(1) được phản ứng với trimethoxy-n-octylsilan để đưa nhóm propyl vào bề mặt của hạt và bên trong lỗ rỗng, 0,5mL trimethoxy-n-octylsilan được thêm vào thay cho APTES, và phản ứng được thực hiện trong 12 giờ.

(3) Tích điện thành điện tích âm

1) Nhóm carboxyl :

Bước cải biến được thực hiện theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ 2-(1)-1) trên, ngoại trừ việc hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(1) được phản ứng với anhydrit succinic để được tích điện âm,

Dimethyl sulfoxit (DMSO) được sử dụng thay vì toluen, 80 mg anhydrit succinic được thêm vào thay cho APTES và phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong 24 giờ, và DMSO được sử dụng để rửa thay vì nước cất.

2) Nhóm thiol

Bước cải biến được thực hiện theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ 2-(1)-1) trên, ngoại trừ việc 1,1mL MPTES được sử dụng thay vì APTES.

3) Nhóm axit sulfonic

Bước cải biến được thực hiện theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ 2-(1)-1) trên, ngoại trừ việc 100 mg hạt silic đioxit xốp trong đoạn (3)-2) được phân tán trong 1mL dung dịch axit sulfuric 1M và 20mL hydro peroxit 30% và khuấy ở nhiệt độ trong phòng để gây phản ứng oxy hóa, lần lượt oxy nhóm thiol thành nhóm axit sulfonic. Sau đó, sản phẩm phản ứng được rửa và sấy khô theo cách tương tự như mô tả trong ví dụ 2-(1)-1).

3. Nạp chất mang hoạt chất sinh học.

(1) Doxorubixin

Hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(1) được nạp doxorubixin.

Cụ thể, sau khi trộn 5 mg bột hạt silic đioxit xốp và 2 mg doxorubixin trong nước cất, hỗn hợp được để ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

(2) Irinotecan

Sau khi phân tán 5 mg bột hạt silic đioxit xốp có điện tích âm trong ví dụ 2-(3)-1) trong 1mL dung dịch PBS 1x 1x, 2 mg irinotecan được thêm vào dịch phân tán và được phân tán trong 15 phút, và hỗn hợp được để ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

(3) Sorafenib

Hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(11)-5)(i) được nạp sorafenib.

Cụ thể, sau khi trộn 5 mg bột hạt silic đioxit xốp và 2 mg sorafenib trong 1mL nước/etanol khử ion có trọng tỷ lệ 5:5 (tỷ lệ thể tích), hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, sản phẩm được rửa bằng 1mL nước khử ion ba lần.

(4) Axit retinoic

1mL axit retinoic dung dịch (50 mM etanol) được thêm vào 100 µg bột hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 2-(1)-2)(i), sau đó để ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau đó, sản phẩm được rửa bằng 1mL etanol ba lần.

(5) Peptit p53

Hạt silic đioxit xốp sử dụng ở đây là hạt trong ví dụ 1-(11)-5)(i).

Peptit p53 sử dụng ở đây mô phỏng phần trình tự protein p53 đi kèm với cơ chế chết tế bào (sự chết tế bào theo chương trình). Trình tự mô phỏng đề cập đến trình tự của cấu

trúc xoắn thứ cấp kỵ nước trong đó protein p53 được kết hợp với protein hMDM2. Do vậy, peptit p53 tác động như chất đối kháng của protein hMDM2.

Trình tự axit amin của peptit p53 (Cal. m.w. 2596.78, được tìm thấy bởi MALDI-TOF 2597.92) được biểu diễn bằng Công thức 1 sau (đầu tận cùng N -> đầu tận cùng C).

Công thức 1

Z-Gly-Gly-Qln-Ser-Qln-Qln-Thr-Phe-Y-Asn-Leu-Trp-Arg-Leu-Leu-X-Qln-Asn-NH₂

(trong đó X là một axit amin không tự nhiên được đưa vào bằng nhóm chức azit và biểu thị axit 2-amino-5-azido-pentanoic; và Y là axit amin không tự nhiên được đưa vào bằng nhóm chức alkyn trong đó axit 4-pentynoic được đưa vào ở chuỗi bên của D-Lys;

X và Y được liên kết để tạo thành nhóm chức triazol thông qua phản ứng cộng hợp vòng azit-alkyn (hoặc phản ứng click) với nhân phản ứng; và

Z biểu thị 5(6)-carboxy florescein (FAM)).

1,3 mg (500 nmol) peptit p53 được hòa tan trong 100 µl và trộn với 5mL dung dịch chứa 5 mg bột hạt silic đioxit xốp trong ống đáy hình nón dung tích 15mL, sau đó ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ.

Hạt silic đioxit xốp được nạp peptit p53 đã được ly tâm (9289 rcf, 8500 vòng/phút, 20 phút, và ống đáy hình nón dung tích 15 mL) và rửa bằng nước ba lần, do đó được tinh chế.

(6) siARN

siARN kép gồm 21 cặp bazơ hướng đích protein phát huỳnh quang xanh lá (green fluorescent protein-GFP) được tổng hợp khi yêu cầu và được mua từ Bioneer Co. Ltd. (trình tự: sợi có nghĩa; 5'-GGCUACGUCCAGGAGCGCACC-3' (SEQ ID NO: 1), sợi đối nghĩa; 5'- UGCGCUCCUGGACGUAGCCUU-3' (SEQ ID NO: 2))

10 µg hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 2-(1)-2)(ii) và 50 pmol siARN được trộn lẫn trong điều kiện PBS 1x, sau đó để ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút để hoàn thành nạp.

(7) ADN Plasmid

ADN plasmid 6,7k cặp bazơ (SEQ ID NO: 5) được thiết kế để biểu hiện GFP trong khung xương pcADN3.3 được tạo ra từ vi khuẩn và sử dụng sau khi tinh chế.

10 µg hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 2-(1)-2)(iii) và 0,25 µg ADN plasmid được trộn lẫn trong điều kiện PBS 1x, sau đó để ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút để hoàn thành nạp.

(8) ADN mạch thẳng

ADN mạch thẳng 1,9k cặp bazơ (SEQ ID NO: 6) được thiết kế theo thứ tự tuần tự gồm đoạn môi xuôi- gen khởi đầu CMV - eGFP cADN – đoạn môi ngược và thu được bằng khuếch đại PCR được sử dụng.

12,5µg hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 2-(1)-2)(iii) và 0,25 µg ADN mạch thẳng được trộn lẫn trong điều kiện PBS 1x sau đó để ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút để hoàn thành nạp.

(9) Protein

1) BSA

100 µg bột hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 2-(1)-2)(ii) và 10 µg BSA (Sigma Aldrich, A6003) được trộn lẫn trong 200 µl PBS 1x, sau đó ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

2) IgG

100 µg bột hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 2-(1)-2)(ii) và 10 µg IgG chống xoắn (Santacruz, sc-81417) được trộn lẫn trong 200 µl PBS 1x, sau đó ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

3) RNaza A

100 µg bột hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(9) và 10 µg RNaza A (Sigma Aldrich, R6513) được trộn lẫn trong 200 µl PBS 1x, sau đó ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

4) Cas9

40 µg bột hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 2-(1)-2)(i), 4 µg protein Cas9 (SEQ ID NO: 3) và 2,25 µg BSA dẫn hướng (SEQ ID NO: 4) được trộn lẫn trong 10 µl PBS 1x, sau đó ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Ví dụ thử nghiệm

1. Nhận dạng sự tạo hạt và sự giãn nở lỗ rỗng

Quan sát các hạt lỗ rỗng nhỏ và các hạt silic đioxit xốp điều chế được trong các ví dụ 1-(1) đến (3) bằng kính hiển vi, xác định được liệu hạt lỗ rỗng nhỏ có được tạo ra một cách đồng nhất, lỗ rỗng giãn nở đủ và hạt silic đioxit xốp được tạo một cách đồng nhất hay không (các hình vẽ Fig.1 đến Fig.4).

Fig.1 là ảnh thể hiện hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(1), và Fig.2 là ảnh thể hiện hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(2), chứng minh rằng hạt silic đioxit xốp có hình cầu có lỗ rỗng giãn nở đủ được tạo ra một cách đồng nhất.

Fig.3 là ảnh thể hiện hạt lỗ rỗng nhỏ trong ví dụ 1-(1), và Fig.4 là ảnh thể hiện so sánh của hạt lỗ rỗng nhỏ trong các ví dụ 1-(1) và 1-(3), chứng minh rằng hạt lỗ rỗng nhỏ có hình cầu được tạo ra một cách đồng nhất.

2. Tính diện tích bề mặt BET và thể tích lỗ rỗng

Đối với hạt lỗ rỗng nhỏ trong ví dụ 1-(1) và hạt silic đioxit xốp trong các ví dụ 1-(1), (7), (8) và (10), diện tích bề mặt và thể tích lỗ rỗng được tính. Diện tích bề mặt được tính bằng phương pháp Brunauer-Emmett-Teller (BET), và sự phân bố thể tích lỗ rỗng được tính bằng phương pháp Barrett-Joyner-Halenda (BJH).

Vi ảnh của hạt tương ứng được thể hiện trên Fig.5, và kết quả tính được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Phần	đường kính lỗ rỗng (nm)	diện tích bề mặt BET (m^2/g)	thể tích lỗ rỗng (mL/g)
hạt lỗ rỗng nhỏ trong Ví dụ 1-(1)	2,1	1337	0,69
Ví dụ 1-(7)	4,3	630	0,72
Ví dụ 1-(8)	6,9	521	0,79
Ví dụ 1-(1)	10,4	486	0,82
Ví dụ 1-(10)	23	396	0,97

3. Nhận dạng khả năng phân hủy sinh học của hạt silic đioxit xốp

Để nhận dạng khả năng phân hủy sinh học của hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(1), mức độ phân hủy sinh học trong SBF (pH 7,4) ở 37°C được quan sát bằng kính hiển vi ở 0 giờ, 120 giờ và 360 giờ, và kết quả quan sát được thể hiện trên Fig.6.

Theo Fig.6, có thể thấy rằng hạt silic đioxit xốp bị phân hủy sinh học và hầu như bị phân hủy sau 360 giờ.

4. Đo tỷ lệ độ hấp thụ hạt silic đioxit xốp

Tỷ lệ độ hấp thụ theo thời gian được xác định theo phương trình 1 dưới đây.

Phương trình 1

$$A_t/A_0$$

(trong đó A_0 biểu thị độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp đo được sau khi đặt 5mL dịch huyền phù chứa 1mg/mL hạt silic đioxit xốp trong màng thấm hình trụ có lỗ rỗng với đường kính 50 kDa,

trong đó 15mL dung môi tiếp xúc với màng thấm và thực chất giống với dịch huyền phù có mặt bên ngoài màng thấm, các phần bên trong và bên ngoài của màng thấm được khuấy theo phương ngang ở 37°C và 60 vòng/phút, dịch huyền phù có độ pH 7,4, và

trong đó A_t biểu thị độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp được đo 't' giờ sau khi đo A_0).

Cụ thể, 5 mg bột hạt silic đioxit xốp được hòa tan trong 5mL SBF (pH 7,4). Sau đó, điều chế 5mL dung dịch hạt silic đioxit xốp được đặt trong màng thấm có lỗ rỗng với đường kính 50 kDa thể hiện trên Fig.7. 15mL SBF được thêm vào màng ngoài và SBF ở màng ngoài được thay đổi sau mỗi 12 giờ. Sự phân hủy hạt silic đioxit xốp được thực hiện ở 37°C trong điều kiện khuấy ngang ở 60 vòng/phút.

Sau đó, độ hấp thụ được đo bằng máy đo quang phổ UV-vis và phân tích ở $\lambda = 640\text{nm}$.

(1) Đo tỷ lệ độ hấp thụ

Tỷ lệ độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(1) được đo theo phương pháp

trên, và kết quả của phép đo được thể hiện trên Fig.8.

Theo Fig.8, 't' mà tại đó tỷ lệ độ hấp thụ đạt tới 1/2 là khoảng 58 giờ, và có thể thấy rằng hạt silic đioxit xốp được phân hủy rất chậm.

(2) Độ hấp thụ theo đường kính hạt

Độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp trong các ví dụ 1-(1), (5) và (6), lần lượt, được đo theo phương trình 1 nêu trên, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.9 (với SBF được dùng làm dịch huyền phù và dung môi).

Theo Fig.9, có thể thấy rằng 't' giảm với việc tăng đường kính hạt.

(2) Độ hấp thụ theo đường kính lỗ rỗng trung bình

Độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp trong các ví dụ 1-(1) và (9), lần lượt, cũng như độ hấp thụ của hạt silic đioxit lỗ rỗng nhỏ trong ví dụ 1-(1) là nhóm đối chứng đối chứng được đo theo phương trình 1 nêu trên, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.10 (với SBF được dùng làm dịch huyền phù và dung môi).

Theo Fig.10, có thể thấy rằng 't' của hạt silic đioxit xốp trong các ví dụ là lớn hơn đáng kể so với nhóm đối chứng.

(3) Độ hấp thụ theo độ pH

Độ hấp thụ theo độ pH của hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 1-(4) được đo. Độ hấp thụ được đo trong SBF và Tris ở độ pH 2, 5 và 7,4, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.11.

Theo Fig.11, có thể thấy rằng, mặc dù có sự khác nhau của 't' theo độ pH, 't' mà tại đó tất cả tỷ lệ độ hấp thụ đạt 1/2 là 24 hoặc hơn.

(4) Tích điện

Độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 2-(1)-1) được đo, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.12 (Tris (pH 7,4) dùng như dịch huyền phù và dung môi).

Theo Fig.12, có thể thấy rằng hạt được tích điện dương cũng có 't' 24 hoặc hơn khi tỷ lệ độ hấp thụ đạt 1/2.

5. Giải phóng hoạt chất sinh học

(1) Doxorubixin

0,5 mg hạt silic đioxit xốp được nạp doxorubixin (0,1 mg) được phân tán trong PBS. Dung dịch này được duy trì trong điều kiện động để khuấy ngang ở 37°C và 200 vòng/phút. Dung dịch silic đioxit xốp được nạp doxorubixin được làm lắng bằng máy tách ly tâm tại mỗi thời điểm, độ hấp thụ của chất nổi trên bề mặt ($\lambda_{ab} = 480\text{nm}$) được đo để xác định lượng doxorubixin được giải phóng, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.13.

Dựa theo Fig.13, có thể thấy rằng doxorubixin được nạp trên bề mặt của hạt với lực liên kết tương đối yếu và được giải phóng tương đối nhanh do độ hòa tan cao trong PBS, cũng như hoạt chất sinh học được giải phóng liên tục hơn 70 giờ hoặc lâu hơn.

(2) Irinotecan

1 mg hạt silic đioxit xốp được nạp irinotecan (0,2 mg) được phân tán trong 1mL huyết tương người. Dung dịch này được duy trì trong điều kiện động để khuấy ngang ở 37°C và 200 vòng/phút. Dung dịch silic đioxit xốp được nạp irinotecan được làm lắng bằng máy tách ly tâm tại mỗi thời điểm, độ hấp thụ của chất nổi trên bề mặt ($\lambda_{ab} = 255$ hoặc 278nm) được đo để xác định lượng irinotecan được giải phóng, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.14.

Theo Fig.14, có thể thấy rằng irinotecan được giải phóng khoảng 50% sau 5,5 giờ, và hoạt chất sinh học được giải phóng liên tục trên 120 giờ hoặc lâu hơn.

(3) Sorafenib

1 mg hạt silic đioxit xốp được nạp sorafenib (0,1 mg) được phân tán trong 10mL PBS 1x. Dung dịch này được duy trì trong điều kiện động để khuấy ngang ở 37°C và 200 vòng/phút. Dung dịch silic đioxit xốp được nạp sorafenib được làm lắng bằng máy tách ly tâm tại mỗi thời điểm, độ hấp thụ của chất nổi trên bề mặt ($\lambda_{ab} = 270\text{nm}$) được đo để xác định lượng sorafenib được giải phóng, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.15.

Theo Fig.15, có thể thấy rằng sorafenib là hoạt chất sinh học không tan được giải phóng chậm do sự tương tác của sorafenib với hạt silic đioxit xốp có nhóm thế kỵ nước.

(4) Axit retinoic

0,1 mg hạt được nạp axit retinoic được đặt trong PBS (pH 7,4) dung dịch chứa 5% etanol và được giữ ở nhiệt độ 37°C trong khi khuấy ngang. Dung dịch chứa hạt được ly tâm sau mỗi 24 giờ, và độ hấp thụ của chất nổi trên bề mặt được đo ở bước sóng 350nm để

xác định lượng giải phóng axit retinoic, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.16.

Theo Fig.16, có thể thấy rằng axit retinoic có điện tích âm được giải phóng rất chậm do sự tương tác của chúng với hạt silic đioxit xốp tích điện dương và hầu như 100% được giải phóng hơn 10 ngày.

(5) Peptit p53

5 mg hạt được nạp peptit p53 được đặt trong 5mL PBS 1x chứa 10% FBS hoặc 5mL PBS 1x, và được giữ trong môi trường động trong khi quay ở 37°C và 20 vòng/phút. Dung dịch được ly tâm ở 8500 vòng/phút tại mỗi thời điểm, và cường độ huỳnh quang của 5(6)-carboxy fluorescein (FAM) làm chất đánh dấu huỳnh quang kết hợp với peptit p53 trong chất nổi bề mặt được đo (độ hấp thụ : 480nm, phát huỳnh quang: 520nm).

Các kết quả đo được thể hiện trên Fig.17.

Dựa theo Fig.17, có thể thấy rằng peptit p53 được nạp trong hạt silic đioxit xốp nhờ lực liên kết do tác động kỵ nước, và không giải phóng trong dung dịch PBS. Tuy nhiên, nếu protein như huyết thanh bào thai bò (FBS) có mặt trong dung dịch, peptit p53 được liên kết với đoạn kỵ nước trong protein FBS và có thể được hòa tan trong dung dịch, do đó, peptit này có thể được giải phóng ra bên ngoài hạt. Mặt khác, cho rằng peptit p53 được nạp trong hạt có thể được giải phóng ra bên ngoài hạt và do đó protein FBS sẽ được đưa vào trong hạt.

(6) siARN

10 μ l hạt silic đioxit xốp được nạp Cy5-siARN được tạo huyền phù lại trong SBF (pH 7,4, 37°C) và sau đó đặt trong màng thấm có đường kính lỗ rỗng 20 kDa (ống trên Fig.18).

Sau đó, ống thấm này được nhúng trong 1,5mL SBF.

Thực hiện giải phóng siARN ở 37°C trong khi khuấy ngang ở 60 vòng/phút.

Trước 24 giờ, dung môi giải phóng được thu hồi tại thời điểm trôi qua 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 và 24 giờ. Sau đó, 0,5mL dung môi giải phóng được thu hồi ở khoảng cách thời gian 24 giờ để đo huỳnh quang, sau đó thêm SBF với lượng tương đương tương đương.

Cường độ huỳnh quang của Cy5-siARN được đo ở bước sóng 670nm (λ_{ex} = 647nm)

để xác định mức độ giải phóng siARN, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.19.

Theo Fig.19, có thể thấy rằng 50% siARN được giải phóng trong khoảng 48 giờ.

(7) ADN plasmit

Hạt silic đioxit xốp được nạp ADN plasmit (ADN plasmit 1 μg , hạt silic đioxit xốp 50 μg) được tạo huyền phù lại trong PBS (pH 7,4, 37°C) và sau đó đặt trong màng thấm có đường kính lỗ rỗng 20 kDa (ống giống như ống trên Fig.18).

Sau đó, ống thấm này được nhúng trong 1,5mL PBS.

Thực hiện giải phóng ADN plasmit ở 37°C trong khi khuấy ngang ở 60 vòng/phút.

Trước 24 giờ, dung môi giải phóng được thu hồi tại thời điểm trôi qua 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 và 24 giờ. Sau đó, 0,5mL dung môi giải phóng được thu hồi ở khoảng cách thời gian 24 giờ để thử nghiệm gắn kết Hoechst, sau đó thêm PBS với lượng tương đương tương đương.

Cường độ huỳnh quang Hoechst 33342 được đo ở bước sóng 460nm ($\lambda_{\text{ex}} = 360\text{nm}$) để xác định mức độ giải phóng của ADN plasmit, và kết quả đo được thể hiện trên các hình vẽ Fig.20 và 21.

Như thể hiện trên Fig.20 và 21, có thể thấy rằng 50% ADN plasmit được giải phóng trong khoảng 24 giờ.

(8) ADN mạch thẳng

Hạt silic đioxit xốp được nạp DNA mạch thẳng (ADN mạch thẳng 3 μg , hạt silic đioxit xốp 100 μg) được tạo huyền phù lại trong PBS (pH 7,4, 37°C) và sau đó đặt trong màng thấm có đường kính lỗ rỗng 20 kDa (ống giống như ống trên Fig.18).

Sau đó, ống thấm này được nhúng trong 1,5mL PBS.

Thực hiện giải phóng của ADN mạch thẳng ở 37°C trong khi khuấy ngang ở 60 vòng/phút.

Trước 24 giờ, dung môi giải phóng được thu hồi tại thời điểm trôi qua 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12 và 24 giờ. Sau đó, 0,5mL dung môi giải phóng được thu hồi ở khoảng cách thời gian 24 giờ để thử nghiệm gắn kết Hoechst, sau đó thêm PBS với lượng tương đương tương đương.

tương đương.

Cường độ huỳnh quang của Hoechst 33342 được đo ở bước sóng 460nm ($\lambda_{ex} = 360\text{nm}$) để xác định mức độ giải phóng ADN mạch thẳng, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.22.

Theo Fig.22, có thể thấy rằng 50% ADN mạch thẳng được giải phóng trên khoảng 24 giờ.

(9) Protein

1) BSA

100 μg hạt silic đioxit xốp được nạp BSA có huỳnh quang được gắn với nó được tạo huyền phù lại trong 200 μl SBF (pH 7,4) hoặc PBS (pH 7,4).

Thực hiện giải phóng BSA ở 37°C trong khi khuấy ngang ở 60 vòng/phút.

Ở thời điểm 6, 12, 24, 48, 96, 144 và 240 giờ, 200 μl dung môi giải phóng được thu hồi để đo huỳnh quang, sau đó thêm SBF hoặc PBS với lượng tương đương.

Cường độ huỳnh quang của BSA được đánh dấu bằng huỳnh quang được đo ở bước sóng 517nm ($\lambda_{ex} = 492\text{nm}$) để xác định mức độ giải phóng BSA, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.23.

Theo Fig.23, có thể thấy rằng BSA có thể được giải phóng trong cả SBF và PBS theo cách duy trì, và hầu như 100% được giải phóng trên 250 giờ hoặc lâu hơn.

2) IgG

100 μg hạt silic đioxit xốp được nạp IgG có huỳnh quang được gắn với nó được tạo huyền phù lại trong 200 μl SBF (pH 7,4) hoặc PBS (pH 7,4).

Thực hiện giải phóng IgG ở 37°C trong khi khuấy ngang ở 60 vòng/phút.

Ở thời điểm 6, 12, 24, 48, 96, 144 và 240 giờ, 200 μl dung môi giải phóng được thu hồi để đo huỳnh quang, sau đó thêm SBF hoặc PBS với lượng tương đương.

Cường độ huỳnh quang của IgG được đánh dấu bằng huỳnh quang được đo ở bước sóng 517nm ($\lambda_{ex} = 492\text{nm}$) để xác định mức độ giải phóng IgG, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.24.

Theo Fig.24, có thể thấy rằng IgG có thể được giải phóng trong cả SBF và PBS theo cách duy trì, và hầu như 100% được giải phóng trên 250 giờ hoặc lâu hơn.

3) RNaza A

100 μ g hạt silic đioxit xốp được nạp RNaza A có huỳnh quang được gắn với nó được tạo huyền phù lại trong 200 μ l SBF (pH 7,4) hoặc PBS (pH 7,4).

Thực hiện giải phóng RNaza A ở 37°C trong khi khuấy ngang ở 60 vòng/phút.

Ở thời điểm 6, 12, 24, 48, 96, 144 và 240 giờ, 200 μ l dung môi giải phóng được thu hồi để đo huỳnh quang, sau đó thêm SBF hoặc PBS với lượng tương đương.

Cường độ huỳnh quang của RNaza A đánh dấu bằng huỳnh quang được đo ở bước sóng 517nm ($\lambda_{ex} = 492\text{nm}$) để xác định mức độ giải phóng RNaza A, và kết quả đo được thể hiện trên Fig.25.

Theo Fig.25, có thể thấy rằng RNaza A có thể được giải phóng trong cả SBF và PBS theo cách duy trì, và hầu như 100% được giải phóng trên 250 giờ hoặc lâu hơn.

4) Cas9

40 μ g hạt silic đioxit xốp được nạp phức protein Cas9 / ARNA dẫn hướng được tạo huyền phù trong PBS (pH 7,4).

Sau đó, hạt silic đioxit xốp được xử lý trong môi trường không chứa huyết thanh trên lam kính với tế bào nguyên bào sợi của chuột, tức là, 50.000 tế bào NIH 3T3 được dàn mỏng trên đó, sau đó ủ trong điều kiện 5% CO₂ và 37°C.

Ở thời điểm 1, 3, 6 và 24 giờ, môi trường được loại bỏ, tế bào được rửa bằng dung dịch PBS 1x, sau đó ủ bằng 4% paraformaldehyt trong 15 phút để cố định tế bào.

Sau đó, sau khi rửa bằng PBS, tế bào được ủ trong chất đệm phong bế (PBS 1x, 5% huyết thanh dê thường, 0,3% triton X-100) trong 1 giờ.

Sau khi rửa bằng PBS, tế bào được ủ trong kháng thể gắn đuôi His (Santa Cruz, sc-8036) trong 16 giờ.

Một lần nữa, sau khi rửa bằng PBS, tế bào được ủ trong kháng thể thứ cấp kháng chuột (Abcam, ab150113) kết hợp với Alexa Fluor 488 trong 2 giờ.

Sau khi rửa bằng PBS, DAPI (thuốc nhuộm để nhuộm nhân tế bào) được xử lý trên lam kính để nhuộm nhân tế bào. Sau đó, tế bào được quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang để phát hiện sự phân bố của protein trong tế bào, và kết quả quan sát được thể hiện trên Fig.26.

Theo Fig.26, thuốc thử để nhuộm nhân tế bào, DAPI, được quan sát là màu xanh lam trong ảnh hiển vi huỳnh quang để chỉ vị trí của nhân tế bào. Alexa Fluor 488 là thuốc nhuộm huỳnh quang được đánh dấu trên protein Cas9 và được quan sát là màu xanh lục trong ảnh hiển vi huỳnh quang để chỉ vị trí của protein Cas9. Khi tế bào được xử lý bằng hạt silic đioxit được nạp protein Cas9 được đánh dấu bằng Alexa Fluor 488, sau đó nhuộm DAPI, có thể phát hiện liệu protein Cas9 đã được đưa vào trong tế bào bằng hạt silic đioxit không, cũng như vị trí của nhân tế bào, dựa trên ảnh hiển vi huỳnh quang.

Từ các kết quả trên, có thể thấy rằng protein Cas9 được đưa vào trong tế bào được quan sát chủ yếu trong phần tế bào chất sau 3 giờ từ khi đưa vào, và có mặt trong nhân tế bào sau 24 giờ. Do các hạt silic đioxit được dùng gần như là không thể đi vào nhân tế bào, được hiểu rằng protein Cas9 trong tế bào được giải phóng từ hạt silic đioxit sau 24 giờ và sau đó được đưa vào bên trong nhân được biết đến là cơ quan tử trong đó protein Cas9 được tích tụ.

6. Phân phối hoạt chất sinh học

Để xác nhận rằng chất mang có thể dùng làm chất mang phù hợp trong các nghiên cứu phân phối siARN ở cấp động vật, mức độ kìm khối u ở chuột bằng cách giải phóng hoạt chất sinh học được đo.

Chuột đực trụi lông Balb/c (5 tuần tuổi) được mua từ Orient Bio Co. Ltd., 3 triệu tế bào HeLa (tế bào ung thư cổ tử cung) được phân tán trong PBS 1x vô trùng và được tiêm dưới da cho chuột để phát triển khối u ghép ngoại lại trong chuột. Khi các khối u rắn có kích thước 70 mm² được tìm thấy, PBS, FITC-hạt silic đioxit xốp (hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 2-(1)-2(ii)) và FITC-hạt silic đioxit xốp (hạt silic đioxit xốp trong ví dụ 2-(1)-2(ii)) được nạp Cy5-siARN, lần lượt, được sử dụng vào khối u của chuột thông qua tiêm. Sau đó, cường độ huỳnh quang và sự phân bố của nó được quan sát ngay trước khi và sau khi sử dụng, và sau 48 giờ từ khi sử dụng, bằng phương tiện hệ chụp ảnh huỳnh quang *in vivo* (FOBI) (Neo science, Korea).

Đánh dấu FITC được thực hiện bằng: phân tán 50 mg hạt silic đioxit trong 1mL dimetyl sulfoxit (DMSO); thêm 25 μg (10 μl) dung dịch FITC-NHS (N-hydroxycucxinimit) (2,5 mg/mL) vào dịch phân tán; phản ứng hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trong khi chắn ánh sáng bằng lá nhôm; tinh chế sản phẩm phản ứng bằng các ly tâm (8500 vòng/phút, 10 phút); loại bỏ chất nổi trên bề mặt trong khi gom hạt đã lắng lại và phân tán đều chúng trong etanol; và lặp lại bước tinh chế dịch phân tán bằng etanol-nước cất, luân phiên, 3 hoặc 4 lần cho đến khi màu FITC không nhìn thấy được trong chất nổi trên bề mặt.

Các kết quả của chúng được thể hiện trên Fig.27.

Theo Fig.27, ‘đối chứng’ biểu thị chỉ sử dụng PBS, trong khi ‘cy5-siARN’ biểu thị chỉ sử dụng cy5-siARN, ‘FITC-DDV’ biểu thị việc sử dụng chỉ hạt silic đioxit xốp, được biểu thị là FITC, và ‘phức’ biểu thị việc sử dụng hạt silic đioxit xốp, được nạp cy5-siARN và đánh dấu bằng FITC. Từ các kết quả này, có thể xác nhận rằng siARN được nạp trên hạt và đưa vào cơ thể có thể duy trì hoạt tính trong khoảng thời gian dài và ở lại lâu hơn tại vị trí tiêm, do đó biểu hiện huỳnh quang mạnh ngay cả sau 48 giờ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hạt silic đioxit xốp có nhiều lỗ rỗng có đường kính từ 5nm đến 100nm và có 't' không nhỏ hơn 24 giờ, trong đó tỷ lệ độ hấp thụ được đo theo phương trình 1 dưới đây là 1/2:

Phương trình 1

$$A_t/A_0$$

trong đó A_0 biểu thị độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp đo được sau khi đặt 5mL dịch huyền phù chứa 1mg/mL hạt silic đioxit xốp trong màng thấm hình trụ có lỗ rỗng có đường kính là 50kDa,

15mL dung môi tiếp xúc với màng thấm và thực chất giống với dịch huyền phù có mặt bên ngoài màng thấm, các phần bên trong và bên ngoài của màng thấm được khuấy theo phương ngang ở 37°C và 60 vòng/phút, dịch huyền phù có độ pH là 7,4, và

A_t biểu thị độ hấp thụ của hạt silic đioxit xốp được đo 't' giờ sau khi đo A_0 .

2. Hạt silic đioxit xốp theo điểm 1, trong đó 't' nằm trong khoảng từ 24 đến 120 giờ.
3. Hạt silic đioxit xốp theo điểm 1, trong đó hạt silic đioxit xốp này có thể phân hủy sinh học được.
4. Hạt silic đioxit xốp theo điểm 1, trong đó hạt silic đioxit xốp có "t" nằm trong khoảng từ 70 đến 120 giờ, trong đó tỷ lệ độ hấp thụ đo được theo phương trình 1 là 1/5.
5. Hạt silic đioxit xốp theo điểm 1, trong đó đường kính lỗ rỗng nằm trong khoảng từ 7nm đến 30nm.
6. Hạt silic đioxit xốp theo điểm 1, trong đó hạt silic đioxit xốp có dạng hình cầu.
7. Hạt silic đioxit xốp theo điểm 1, trong đó đường kính trung bình của hạt silic đioxit xốp nằm trong khoảng từ 150nm đến 1000nm.
8. Hạt silic đioxit xốp theo điểm 1, trong đó hạt silic đioxit xốp có diện tích bề mặt BET nằm trong khoảng từ 200 m²/g đến 700 m²/g.
9. Hạt silic đioxit xốp theo điểm 1, trong đó thể tích của hạt silic đioxit xốp trên mỗi gam nằm trong khoảng từ 0,7mL đến 2,2mL.
10. Hạt silic đioxit xốp theo điểm 1, trong đó hạt silic đioxit xốp có nhóm thế ưa nước hoặc

nhóm thế kỵ nước trên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng.

11. Hạt silic đioxit xốp theo điểm 1, trong đó hạt silic đioxit xốp tích điện dương hoặc âm trên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng ở độ pH trung tính.

12. Phương pháp sản xuất hạt silic đioxit xốp theo điểm 1, phương pháp này bao gồm các bước:

chuẩn bị hạt silic đioxit xốp có nhiều lỗ rỗng có đường kính lỗ rỗng thứ nhất bằng cách thêm chất hoạt động bề mặt và tiền chất silic đioxit vào dung môi, sau đó khuấy;

làm giãn nở nhiều lỗ rỗng đến đường kính từ 5nm đến 10nm bằng cách cho hạt silic đioxit xốp phản ứng với chất làm giãn nở ở nhiệt độ 120°C đến 180°C trong thời gian từ 24 đến 96 giờ; và

nung hạt silic đioxit xốp có nhiều lỗ rỗng đã giãn nở ở nhiệt độ 400°C hoặc cao hơn trong thời gian 3 giờ hoặc lâu hơn.

13. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước loại bỏ phần chất hoạt động bề mặt trong các lỗ rỗng bằng cách rửa hạt silic đioxit xốp có nhiều lỗ rỗng có đường kính lỗ rỗng thứ nhất bằng nước hoặc dung môi hữu cơ.

14. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phản ứng được thực hiện bên trong các lỗ rỗng của hạt silic đioxit xốp có nhiều lỗ rỗng có đường kính lỗ rỗng thứ nhất.

15. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phản ứng được thực hiện bằng cách nâng nhiệt độ từng bước từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 180°C với tốc độ từ 0,5°C/phút đến 15°C/phút.

16. Phương pháp theo điểm 11, trong đó bước nung được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 400°C đến 700°C trong thời gian từ 3 giờ đến 8 giờ.

17. Phương pháp theo điểm 11, trong đó bước nung loại bỏ phần chất hoạt động bề mặt còn lưu lại trong các lỗ rỗng của hạt silic đioxit.

18. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước đưa các nhóm thế ưa nước, kỵ nước, cation, hoặc anion lên bề mặt ngoài của hạt hoặc bên trong lỗ rỗng bằng cách cải biến bề mặt.

19. Phương pháp theo điểm 18, trong đó bước cải biến được thực hiện bằng cách cho hợp

chất có các nhóm thế được đưa vào phản ứng với hạt silic đioxit xốp.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> LEMONEX INC.

<120> HẠT SILIC ĐIOXIT XỐP VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT HẠT NÀY

<130> 18P01046

<150> US 62/455,148

<151> 2017-02-06

<150> KR 10-2018-0014842

<151> 2018-02-06

<160> 6

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 21

<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> siARN GFP nghĩa

<400> 1

ggcuacgucc aggagcgcac c

21

<210> 2

<211> 21

<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> siARN GFP đối nghĩa

<400> 2

ugcgcuccug gacguagccu u

21

<210> 3

<211> 1386

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cas9

<400> 3

Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Asp Ile Gly Thr Asn Ser Val

1 5 10 15

Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe

20 25 30

Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile

35 40 45

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu

50 55 60

Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser

85 90 95

Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys

100 105 110

His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr

115 120 125

His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp

130 135 140

Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His

145 150 155 160
Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro
165 170 175
Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr
180 185 190
Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala
195 200 205
Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn
210 215 220
Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn
225 230 235 240
Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe
245 250 255
Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp
260 265 270
Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp
275 280 285
Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp
290 295 300
Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser
305 310 315 320
Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys
325 330 335
Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe
340 345 350
Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser

355	360	365	
Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp			
370	375	380	
Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg			
385	390	395	400
Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu			
	405	410	415
Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe			
	420	425	430
Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile			
	435	440	445
Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp			
	450	455	460
Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu			
465	470	475	480
Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr			
	485	490	495
Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser			
	500	505	510
Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys			
	515	520	525
Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln			
	530	535	540
Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr			
545	550	555	560
Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp			

565	570	575	
Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly			
580	585	590	
Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp			
595	600	605	
Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr			
610	615	620	
Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala			
625	630	635	640
His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr			
645	650	655	
Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp			
660	665	670	
Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe			
675	680	685	
Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe			
690	695	700	
Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu			
705	710	715	720
His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly			
725	730	735	
Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly			
740	745	750	
Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln			
755	760	765	
Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile			

770	775	780	
Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro			
785	790	795	800
Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu			
	805	810	815
Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg			
	820	825	830
Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys			
	835	840	845
Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg			
	850	855	860
Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys			
865	870	875	880
Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys			
	885	890	895
Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp			
	900	905	910
Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr			
	915	920	925
Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp			
	930	935	940
Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser			
945	950	955	960
Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg			
	965	970	975
Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val			

980	985	990	
Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe			
995	1000	1005	
Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala Lys			
1010	1015	1020	
Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe Tyr Ser			
1025	1030	1035	1040
Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala Asn Gly Glu			
1045	1050	1055	
Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu Thr Gly Glu Ile			
1060	1065	1070	
Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val Arg Lys Val Leu Ser			
1075	1080	1085	
Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr Glu Val Gln Thr Gly Gly			
1090	1095	1100	
Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile			
1105	1110	1115	1120
Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser			
1125	1130	1135	
Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly			
1140	1145	1150	
Lys Ser Lys Lys Leu Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile			
1155	1160	1165	
Met Glu Arg Ser Ser Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala			
1170	1175	1180	
Lys Gly Tyr Lys Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys			

1185 1190 1195 1200
 Tyr Ser Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser
 1205 1210 1215
 Ala Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr
 1220 1225 1230
 Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser
 1235 1240 1245
 Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys His
 1250 1255 1260
 Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys Arg Val
 1265 1270 1275 1280
 Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala Tyr Asn Lys
 1285 1290 1295
 His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn Ile Ile His Leu
 1300 1305 1310
 Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala Phe Lys Tyr Phe Asp
 1315 1320 1325
 Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp
 1330 1335 1340
 Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile
 1345 1350 1355 1360
 Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp Gly Gly Ser Gly Pro Pro Lys Lys
 1365 1370 1375
 Lys Arg Lys Val His His His His His His
 1380 1385
 <210> 4

<211> 130

<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> ARN dẫn hướng

<400> 4

gaaaauaaaua cgacucacua uagggggccca guggaucuaa augagggguu uuagagcuag 60
 aaauagcaag uuaaaaauaag gcuaguccgu uaucaacuug aaaaaguggc accgagucgg 120
 ugcuuuuuuu 130

<210> 5

<211> 6330

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> ADN plasmit

<400> 5

gttaggcgtt ttgcgtgct tcgcgatgta cgggccagat atacgcgttg acattgatta 60
 ttgactagtt attaatagta atcaattacg gggtcattag ttcatagcc atatatggag 120
 ttccgcgtta cataacttac ggtaaatggc ccgcctggct gaccgcccaa cgacccccgc 180
 ccattgacgt caataatgac gtatgttccc atagtaacgc caataggac tttccattga 240
 cgtcaatggg tggagtattht acggtaaact gccacttgg cagtacatca agtgtatcat 300
 atgccaagta cgccccctat tgacgtcaat gacggtaaht ggcccgctg gcattatgcc 360
 cagtacatga ctttatggga ctttctact tggcagtaca tctacgtatt agtcatcgct 420
 attaccatgg tgatgcgggtt ttggcagtac atcaatgggc gtggatagcg gtttgactca 480
 cggggatttc caagtctcca cccattgac gtcaatggga gtttggtttg gcacccaaat 540
 caacgggact ttccaaaatg tcgtaacaac tccgccccat tgacgcaaht gggcggtagg 600

cgtgtacggg	gggaggtcta	tataagcaga	gctcgttttag	tgaaccgtca	gatcgccctgg	660
agacgccatc	cacgctgttt	tgacctccat	agaagacacc	gggaccgatc	cagcctccgg	720
actctagagg	atcgaaccct	tttggaccct	cgtacagaag	ctaatacgac	tcactatagg	780
gaaataagag	agaaaagaag	agtaagaaga	aatataagag	ccaccatggg	gagcaagggc	840
gaggagctgt	tcaccggggg	ggtgcccato	ctggctcgagc	tggacggcga	cgtaaaccggc	900
cacaagttca	gcgtgtccgg	cgagggcgag	ggcgatgcca	cctacggcaa	gctgaccctg	960
aagttcatct	gcaccaccgg	caagctgccc	gtgccctggc	ccaccctcgt	gaccaccctg	1020
acctacggcg	tgcagtgcct	cagccgctac	cccgaccaca	tgaagcagca	cgactttctc	1080
aagtccgcca	tgcccgaagg	ctacgtccag	gagcgcacca	tcttcttcaa	ggacgacggc	1140
aactacaaga	cccgcgccga	ggtgaagttc	gagggcgaca	ccctggtgaa	ccgcatcgag	1200
ctgaagggca	tcgacttcaa	ggaggacggc	aacatcctgg	ggcacaagct	ggagtacaac	1260
tacaacagcc	acaacgtcta	tatcatggcc	gacaagcaga	agaacggcat	caaggtgaac	1320
ttcaagatcc	gccacaacat	cgaggacggc	agcgtgcagc	tcgccgacca	ctaccagcag	1380
aacacccccca	tcggcgacgg	ccccgtgctg	ctgcccgcga	accactacct	gagcacccag	1440
tccgccctga	gcaaagaccc	caacgagaag	cgcgatcaca	tggctcctgct	ggagttcgtg	1500
accgcgcgcg	ggatcactct	cggcatggac	gagctgtaca	agtaagctgc	cttctgcggg	1560
gcttgccctc	tggccatgcc	cttcttctct	cccttgccac	tgtacctctt	ggtctttgaa	1620
taaagcctga	gtaggaagtg	agggctctaga	actagtgtcg	acgcaagggg	tcgatcccta	1680
ccggttagta	atgagtttaa	acgggggagg	ctaactgaaa	cacggaagga	gacaataaccg	1740
gaaggaaccc	gcgctatgac	ggcaataaaa	agacagaata	aaacgcacgg	gtgttgggtc	1800
gtttgttcat	aaacgcgggg	ttcgggtcca	gggctggcac	tctgtcgata	ccccaccgag	1860
accccatagg	ggccaatacg	cccgcgtttc	ttcctttttc	ccacccacc	ccccagttc	1920
gggtgaaggc	ccagggtcgc	cagccaacgt	cggggcggca	ggccctgcca	tagcagatct	1980
gcgcagctgg	ggctctaggg	ggtatcccca	cgcgccctgt	agcggcgcat	taagcgcggc	2040
gggtgtggtg	gttacgcgca	gcgtgaccgc	tacacttgcc	agcgccctag	cgcccgcctc	2100
tttcgctttc	ttcccttcct	ttctcgccac	gttcgcgggc	tttccccgtc	aagctctaaa	2160

tcggggcatc cctttagggt tccgatttag tgctttacgg cacctcgacc ccaaaaaact	2220
tgattagggt gatggttcac gtagtgggcc atcgccctga tagacggttt ttgcgccttt	2280
gacgttggag tccacgttct ttaatagtgg actcttggtc caaactggaa caaactcaa	2340
ccctatctcg gtctattctt ttgatttata agggattttg gggatttcgg cctattggtt	2400
aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cgcgaattaa ttctgtggaa tgtgtgtcag	2460
ttaggggtgtg gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc	2520
aattagtcag caaccagggtg tggaaagtcc ccaggctccc cagcaggcag aagtatgcaa	2580
agcatgcac tcaattagtc agcaaccata gtcccgcccc taactccgcc catcccgccc	2640
ctaactcgc ccagttcgc ccattctcgc ccccatggct gactaatttt tttattttat	2700
gcagaggccg aggccgcctc tgccctctgag ctattccaga agtagtgagg aggctttttt	2760
ggaggcctag gcttttgcaa aaagctcccg ggagcttgta tatccatttt cggatctgat	2820
caagagacag gatgaggatc gtttcgcatg attgaacaag atggattgca cgcaggttct	2880
ccggccgctt ggggtggagag gctattcggc tatgactggg cacaacagac aatcggctgc	2940
tctgatgccg ccgtgttccg gctgtcagcg caggggcgcc cggttctttt tgtcaagacc	3000
gacctgtccg gtgccctgaa tgaactgcag gacgaggcag cgcggctatc gtggctggcc	3060
acgacgggcg ttccttgccg agctgtgctc gacgttgtca ctgaagcggg aagggactgg	3120
ctgctattgg gcgaagtgcc ggggcaggat ctctgtcat ctaccttgc tctgccgag	3180
aaagtatcca tcatggctga tgcaatgcgg cggctgcata cgcttgatcc ggctacctgc	3240
ccattcgacc accaagcgaa acatcgcatc gagcgagcac gtactcggat ggaagccggt	3300
cttgctgatc aggatgatct ggacgaagag catcaggggc tcgcgccagc cgaactgttc	3360
gccaggctca aggcgcgcat gcccgacggc gaggatctcg tcgtgacca tggcgatgcc	3420
tgcttgccga atatcatggt ggaaaatggc cgcttttctg gattcatcga ctgtggccgg	3480
ctgggtgtgg cggaccgcta tcaggacata gcgttggcta cccgtgatat tgctgaagag	3540
cttgccggcg aatgggctga ccgcttctc gtgctttacg gtatcgccgc tcccgattcg	3600
cagcgcacgc cttctatcg cttctttgac gagttcttct gagcgggact ctggggttcg	3660
cgaaatgacc gaccaagcga cgcccaacct gccatcacga gatttcgatt ccaccgccgc	3720

cttctatgaa aggttgggct tcggaatcgt tttccgggac gccggctgga tgatcctcca	3780
gcgcggggat ctcatgctgg agttcttcgc ccacccaac ttgtttattg cagottataa	3840
tggttacaaa taaagcaata gcatcacaaa tttcacaaat aaagcatttt ttactgca	3900
ttctagttgt ggtttgcca aactcatcaa tgtatcttat catgtctgta taccgtcgac	3960
ctctagctag agcttggcgt aatcatggtc atagctgttt cctgtgtgaa attgttatcc	4020
gctcacaatt ccacacaaca tacgagccgg aagcataaag tgtaaagcct ggggtgccta	4080
atgagtgage taactcacat taattgcgtt gcgctcactg ccgcgtttcc agtcgggaaa	4140
cctgtcgtgc cagctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg gggagaggcg gtttgcgat	4200
tgggcgtct tccgttctc cgctcactga ctgcgtgcgc tcggtcgttc ggctgcggcg	4260
agcggtatca gctcactcaa aggcggtaat acggttatcc acagaatcag gggataacgc	4320
aggaaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggcgcgtt	4380
gctggcgttt ttccataggc tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag	4440
tcagaggtag cgaaaccgca caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc	4500
cctcgtgcgc tctcctgttc cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cttttctccc	4560
ttcgggaagc gtggcgcttt ctcaatgctc acgctgtagg tatctcagtt cgggtgtaggt	4620
cgttcgtcc aagctgggct gtgtgcacga acccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt	4680
atccggtaac tatcgtcttg agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc	4740
agccactggt aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa	4800
gtggtggcct aactacggct aactagaag gacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa	4860
gccagttacc ttcggaaaaa gagttggtag ctcttgatcc ggcaaaaaa ccaccgtgg	4920
tagcggtagt tttttgttt gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag gatctcaaga	4980
agatcctttg atcttttcta cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg	5040
gattttggtc atgagattat caaaaaggat cttcacctag atccttttaa attaaaaatg	5100
aagttttaaa tcaatctaaa gtatatatga gtaaaacttg tctgacagtt accaatgctt	5160
aatcagttag gcacctatct cagcgatctg tctatttcgt tcatccatag ttgcctgact	5220
ccccgtcgtg tagataacta cgatacggga gggcttacca tctggcccca gtgctgcaat	5280

gataccgcga gaccacgct caccggctcc agatttatca gcaataaacc agccagccgg 5340
 aagggccgag cgcagaagtg gtccgtcaac tttatccgcc tccatccagt ctattaattg 5400
 ttgccgggaa gctagagtaa gtagttcgcc agttaatagt ttgcgcaacg ttgttgccat 5460
 tgctacaggo atcgtggtgt cacgctcgtc gtttggtatg gcttcattca gctccggttc 5520
 ccaacgatca aggcgagtta catgatcccc catgttgtgc aaaaaagcgg ttagctcctt 5580
 cggtcctccg atcgttgtca gaagtaagtt ggccgcagtg ttatcactca tggttatggc 5640
 agcactgcat aattctctta ctgtcatgcc atccgtaaga tgcttttctg tgactggtga 5700
 gtactcaacc aagtcattct gagaatagtg tatgcggcga ccgagttgct cttgcccggc 5760
 gtcaatacgg gataataccg cgccacatag cagaacttta aaagtgctca tcattggaaa 5820
 acgttcttcg gggcgaaaac tctcaaggat cttaccgctg ttgagatcca gttcgatgta 5880
 acccactcgt gcacccaact gatcttcagc atcttttact ttcaccagcg tttctgggtg 5940
 agcaaaaaca ggaaggcaaa atgccgcaaa aaaggaata agggcgacac ggaaatgttg 6000
 aatactcata ctcttccttt ttcaatatta ttgaagcatt tatcagggtt attgtctcat 6060
 gagcggtac atatttgaat gtatttagaa aaataaaca ataggggttc cgcgcacatt 6120
 tccccgaaaa gtgccacctg acgtcgacgg atcgggagat ctcccgatcc cctatggtcg 6180
 actctcagta caatctgctc tgatgccgca tagttaagcc agtatctgct ccctgcttgt 6240
 gtgttgaggg tcgctgagta gtgcgcgagc aaaatttaag ctacaacaag gcaaggcttg 6300
 accgacaatt gcatgaagaa tctgcttagg 6330

<210> 6

<211> 1878

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> ADN mạch thẳng

<400> 6

ttcgcgatgt acgggccaga tatacgcgtt gacattgatt attgactagt tattaatagt 60

aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc catatatgga gttccgcgtt acataactta	120
cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccc aacgacccccg ccatttgacg tcaataatga	180
cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga ctttccattg acgtcaatgg gtggagtatt	240
tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc aagtgtatca tatgccaaagt acgcccccta	300
ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgccct ggcattatgc ccagtacatg accttatggg	360
actttcctac ttggcagtac atctacgtat tagtcatcgc tattaccatg gtgatgcggg	420
tttggcagta catcaatggg cgtggatagc ggtttgactc acggggattt ccaagtctcc	480
acccatttga cgtcaatggg agtttgtttt ggcacaaaaa tcaacgggac tttccaaaat	540
gtcgtaaaca ctccgcccc ttgacgcaaa tgggcggtag gcgtgtacgg tgggaggtct	600
atataagcag agctcgttta gtgaaccgtc agatcgccctg gagacgcat ccacgtgtt	660
ttgacctcca tagaagacac cgggaccgat ccagcctccg gactctagag gatcgaaccc	720
ttttggaccc tcgtacagaa gctaatacga ctactatag ggaaataaga gagaaaagaa	780
gagtaagaag aaatataaga gccaccatgg tgagcaaggg cgaggagctg ttcaccgggg	840
tggtgccccat cctggctgag ctggacggcg acgtaaacgg ccacaagttc agcgtgtccg	900
gcgagggcga gggcgatgcc acctacggca agctgaccct gaagttcatc tgcaccaccg	960
gcaagctgcc cgtgccctgg cccaccctcg tgaccaccct gacctacggc gtgcagtgt	1020
tcagccgcta ccccgaccac atgaagcagc acgacttctt caagtccgcc atgcccgaag	1080
gctacgtcca ggagcgcacc atcttcttca aggacgacgg caactacaag acccgcgccg	1140
aggtgaagtt cgagggcgac accctggtga accgcatcga gctgaagggc atcgacttca	1200
aggaggacgg caacatcctg gggcacaagc tggagtacaa ctacaacagc cacaacgtct	1260
atatcatggc cgacaagcag aagaacggca tcaagtgaa cttcaagatc cgccacaaca	1320
tcgaggacgg cagcgtgcag ctgcccgaac actaccagca gaacaccccc atcggcgacg	1380
gccccgtgct gctgcccgc aaccactacc tgagcaccca gtccgccctg agcaaagacc	1440
ccaacgagaa gcgcgatcac atggtcctgc tggagtctgt gaccgcccgc gggatcactc	1500
tcggcatgga cgagctgtac aagtaagctg ctttctgcgg ggcttgctt ctggccatgc	1560
ccttcttctc tcccttgac ctgtacctt tggcttttga ataaagcctg agtaggaagt	1620

gaggggtctag aactagtgtc gacgcaaggg ttcgatccct accggttagt aatgagttta	1680
aacgggggag gctaactgaa acacggaagg agacaatacc ggaaggaacc cgcgctatga	1740
cggcaataaa aagacagaat aaaacgcacg ggtggtgggt cgtttgttca taaacgcggg	1800
gttcggtccc agggctggca ctctgtcgat accccaccga gacccattg gggccaatac	1860
gcccgcgttt ctcccttt	1878

1/19

Fig.1

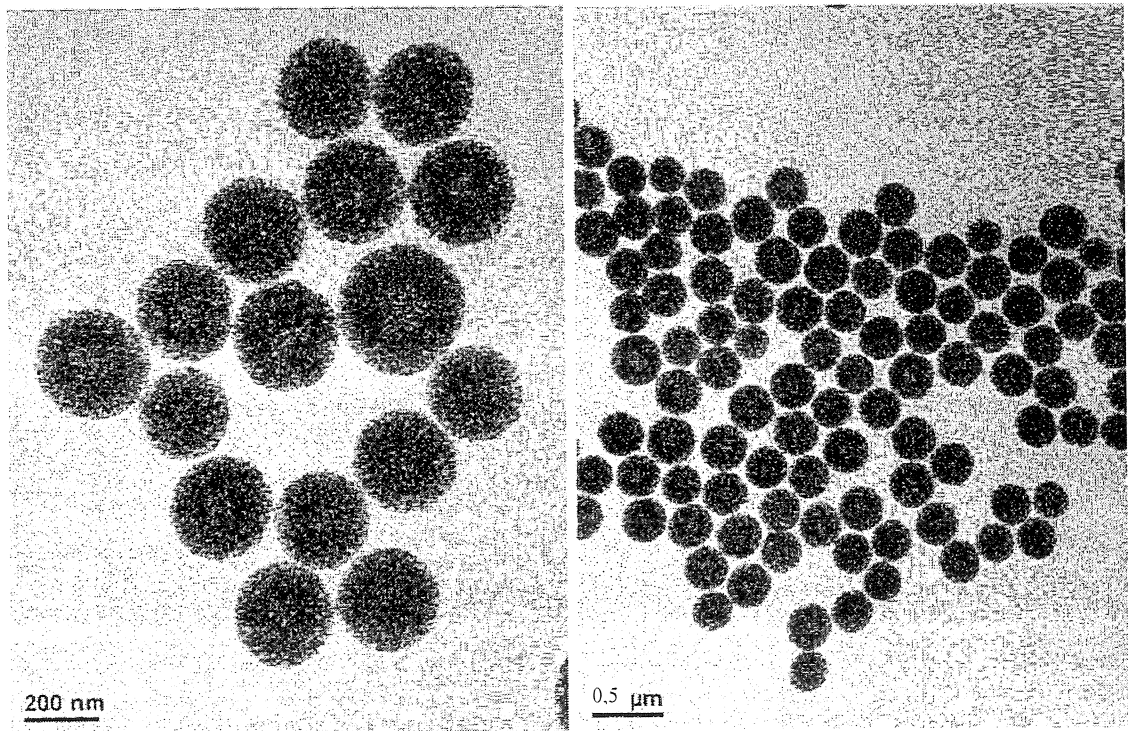
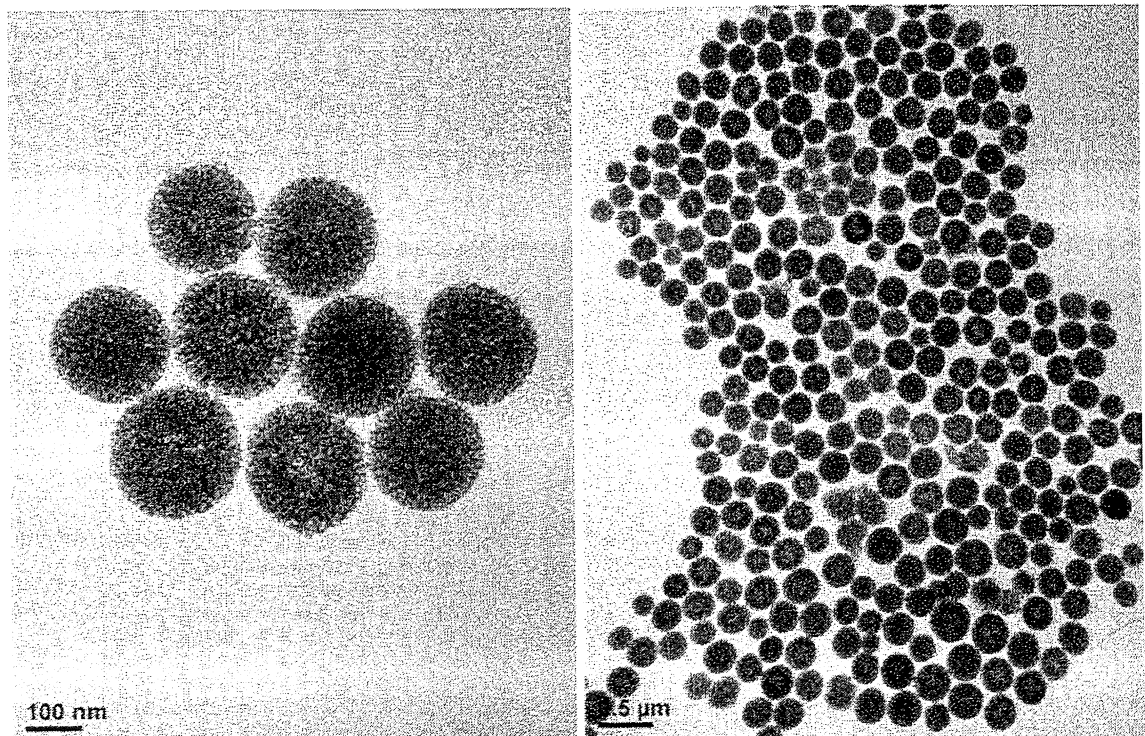


Fig.2



2/19

Fig.3

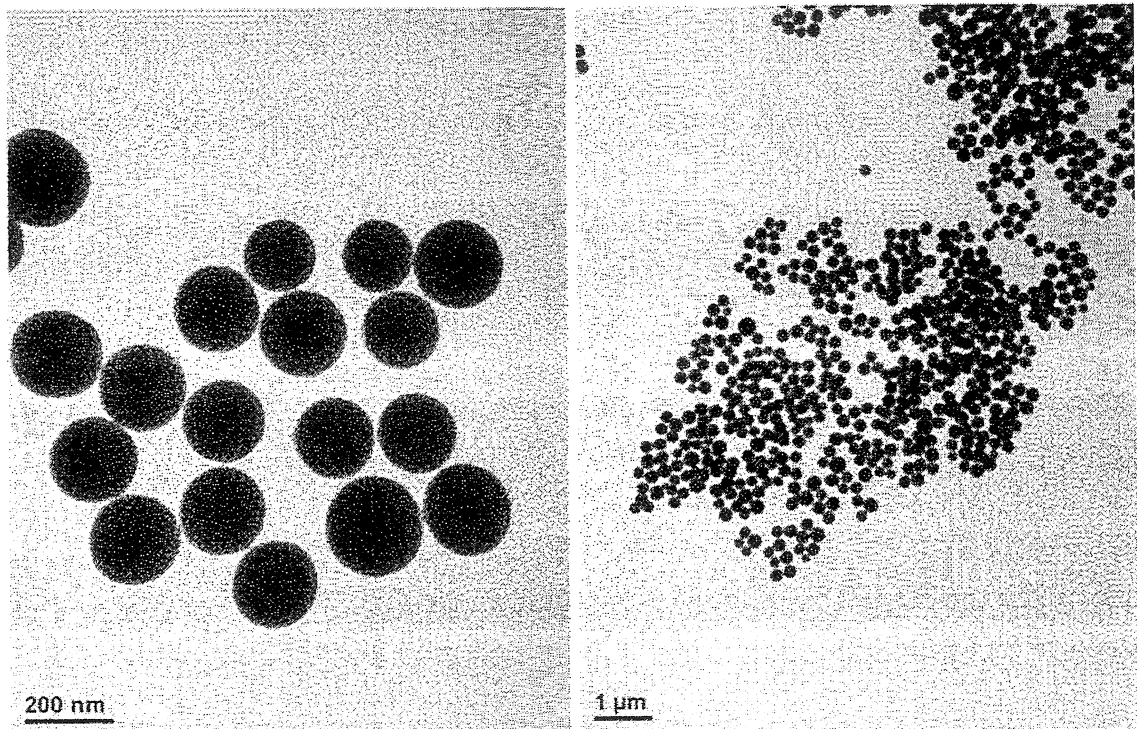
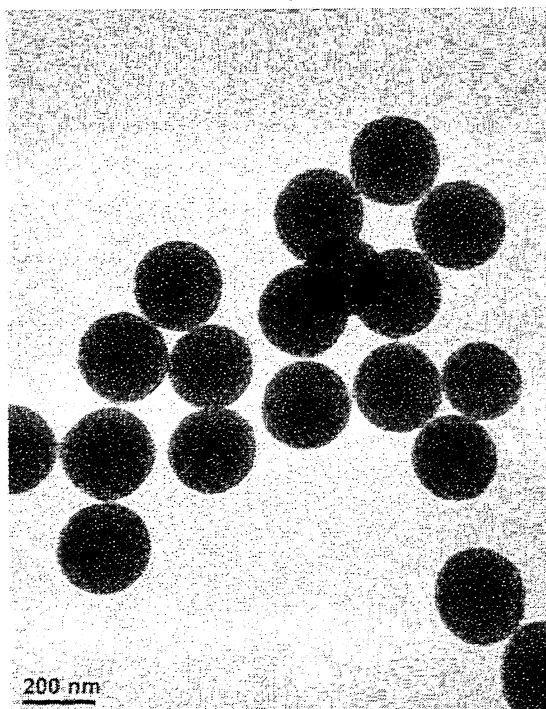
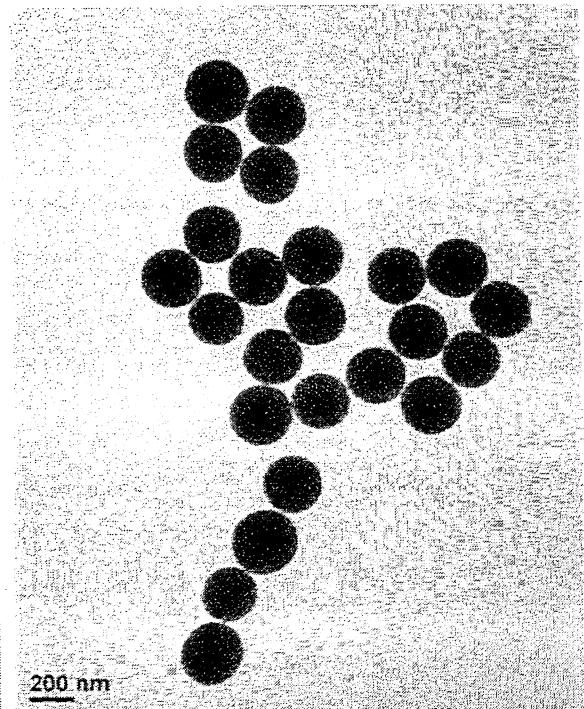


Fig.4

Thang 2 L



Thang 10 L



3/19

Fig.5

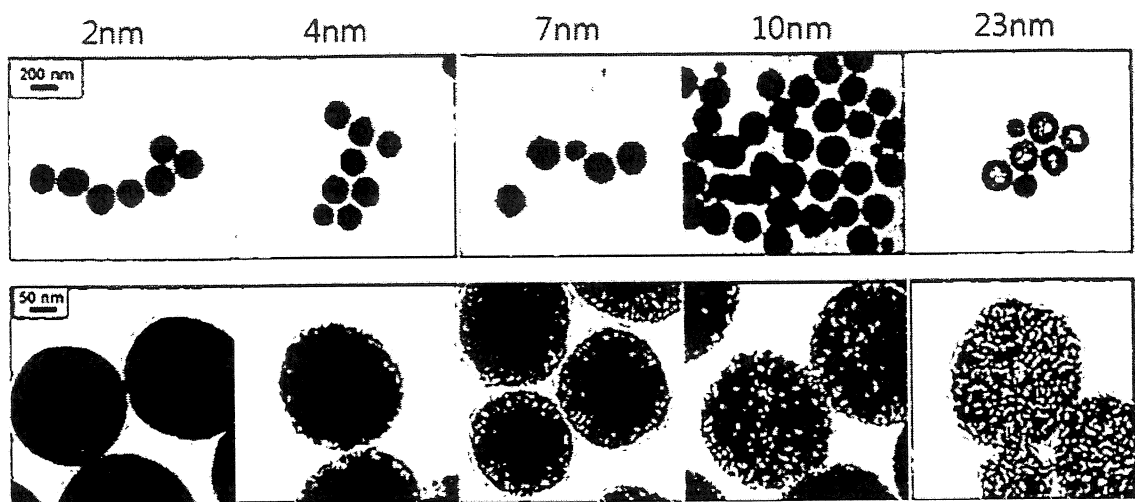
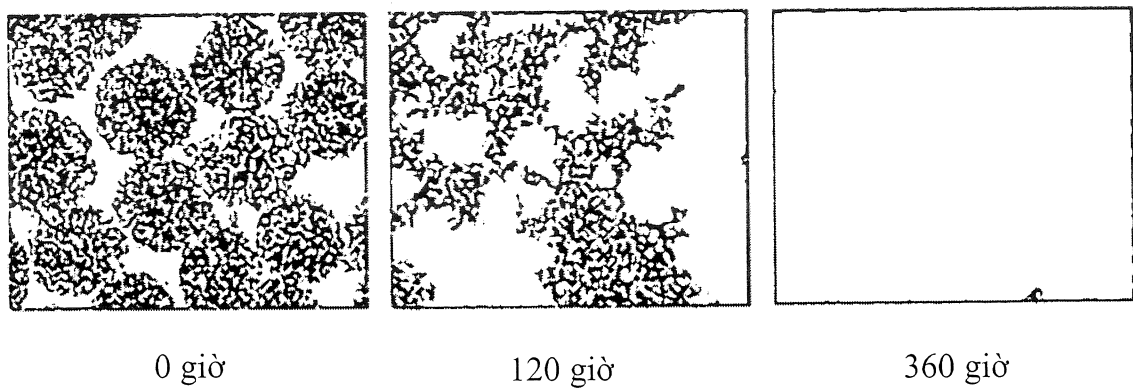
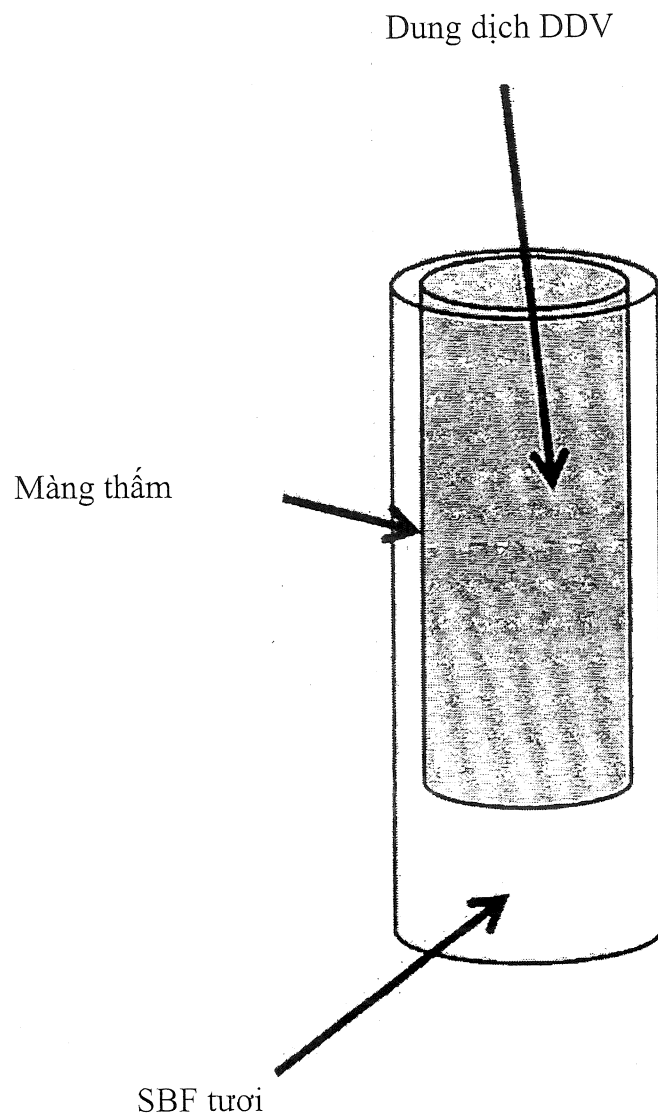


Fig.6



4/19

Fig.7



5/19

Fig.8

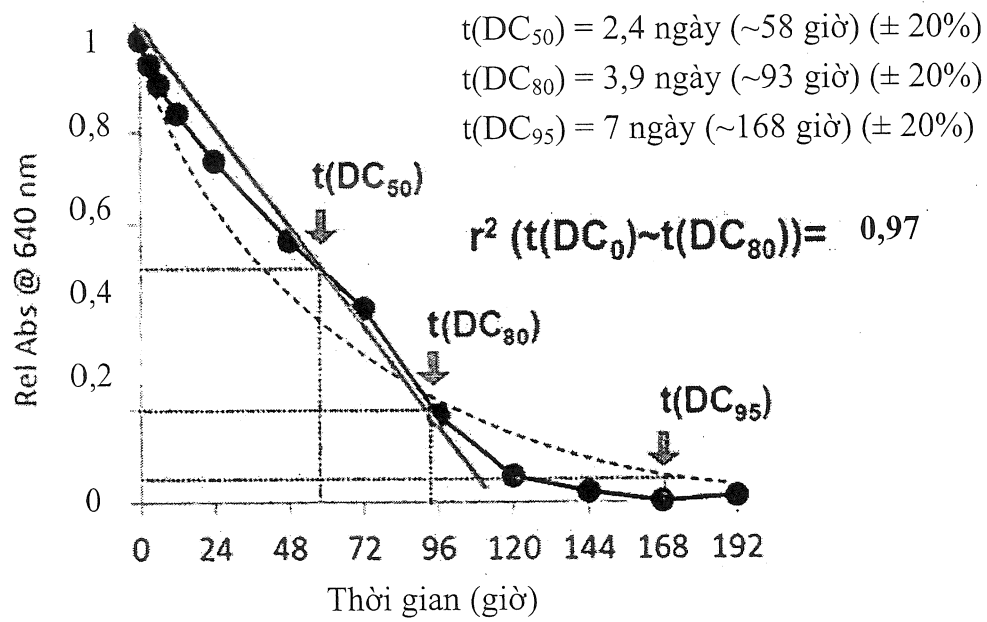
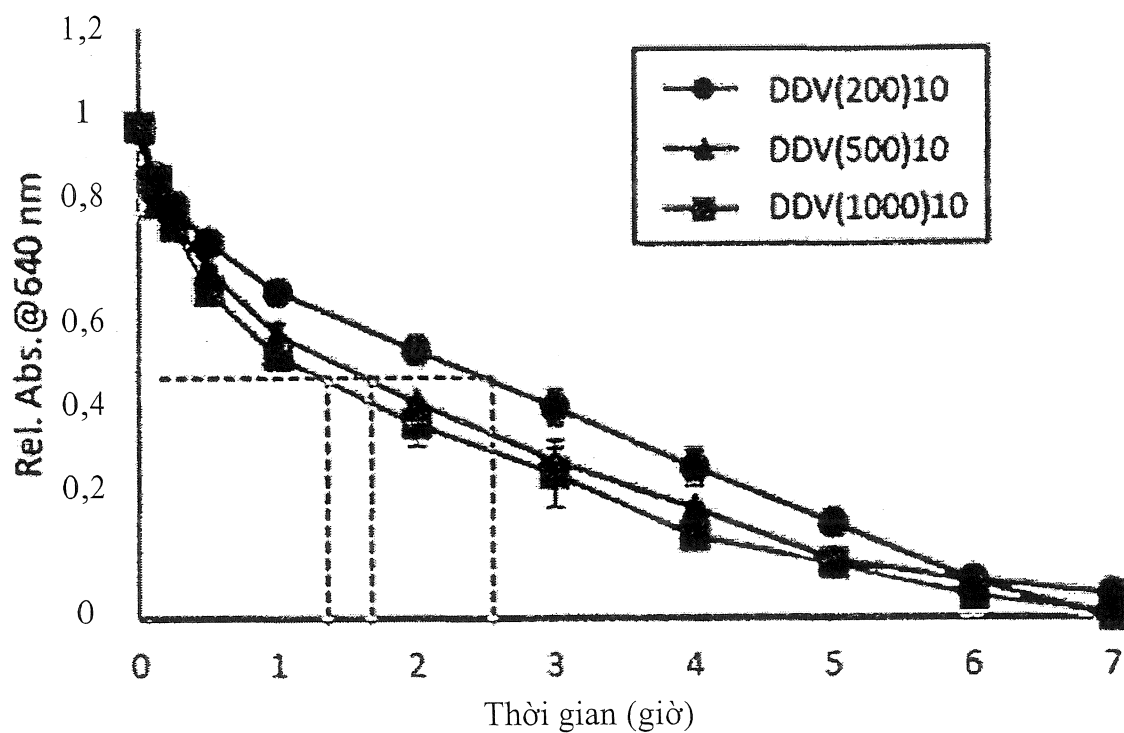


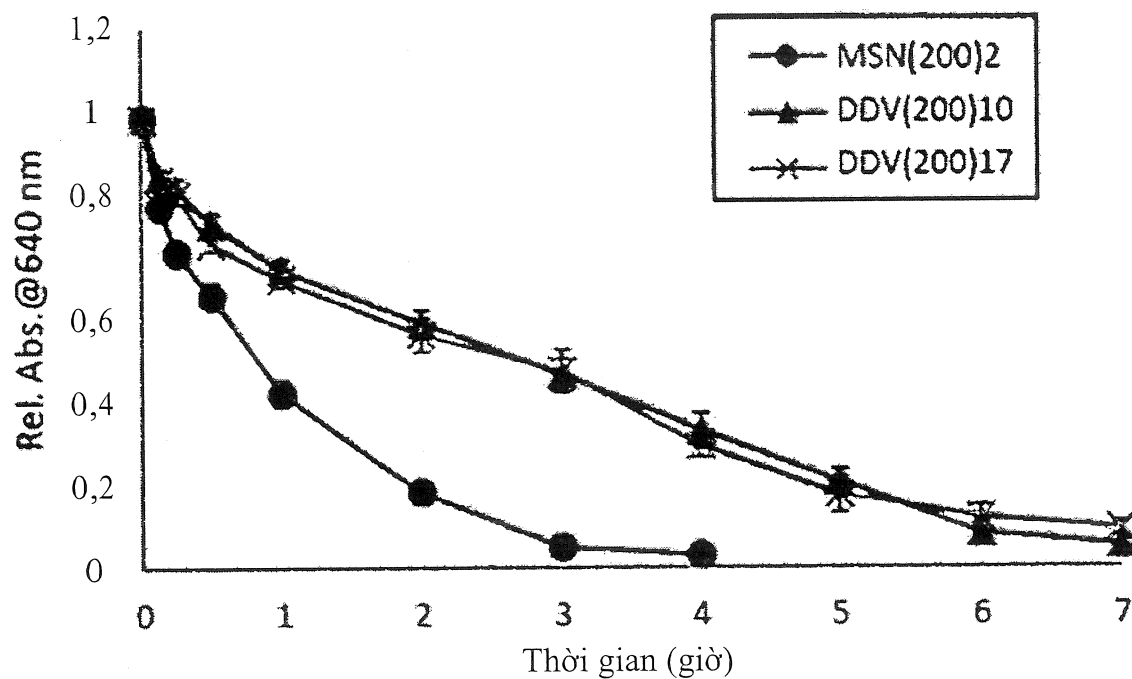
Fig.9



Mẫu	$t_{50\%}$
DDV(200) ₁₀	57,4 giờ
DDV(500) ₁₀	37,5 giờ
DDV(1000) ₁₀	30,0 giờ

7/19

Fig.10



Mẫu	$t_{50\%}$
MSN(200) ₂	17,9 giờ
DDV(200) ₁₀	57,4 giờ
DDV(200) ₁₇	53,6 giờ

Fig.11

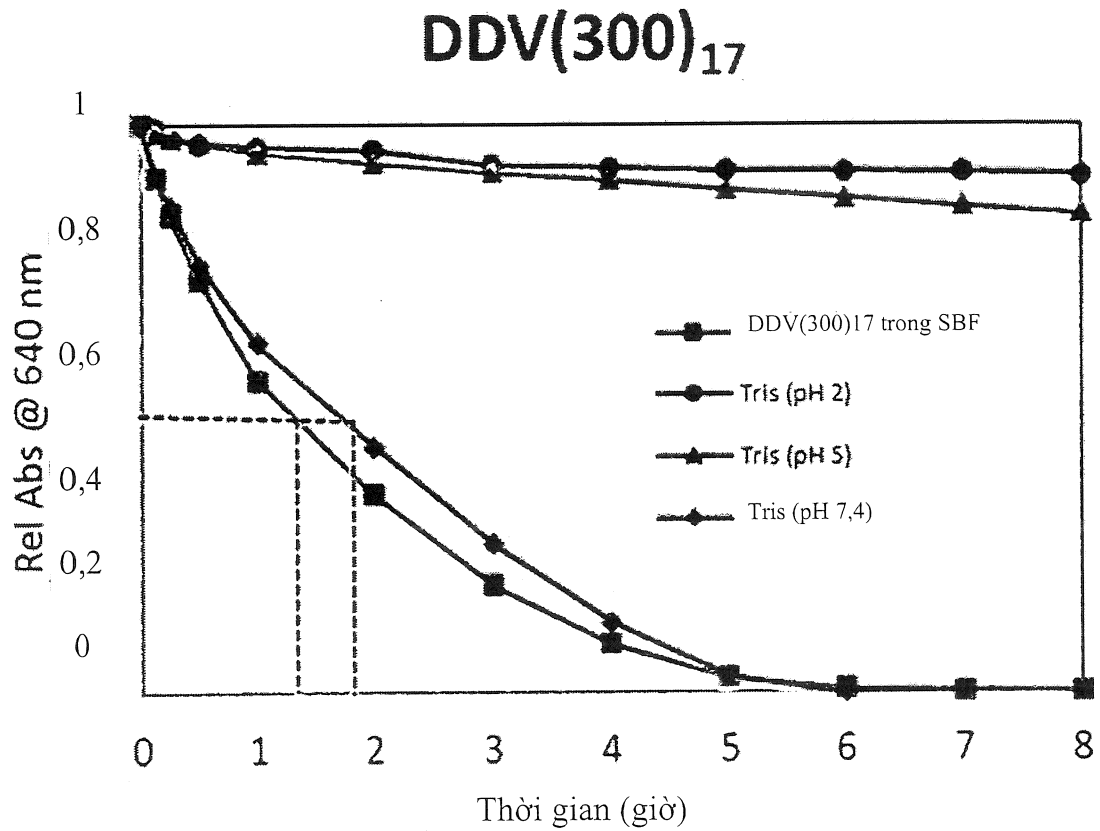
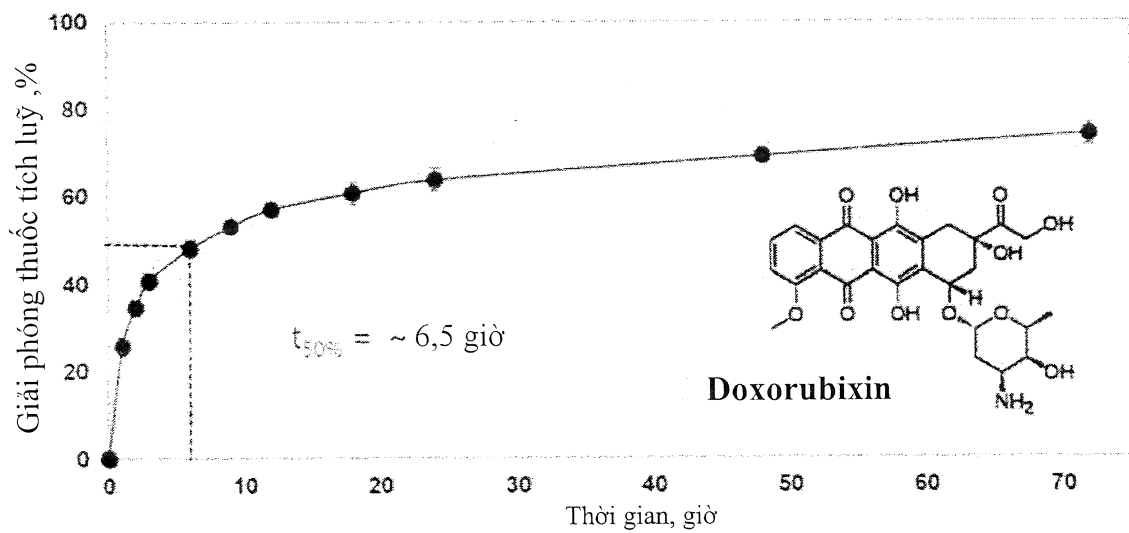


Fig.12



9/19

Fig.13

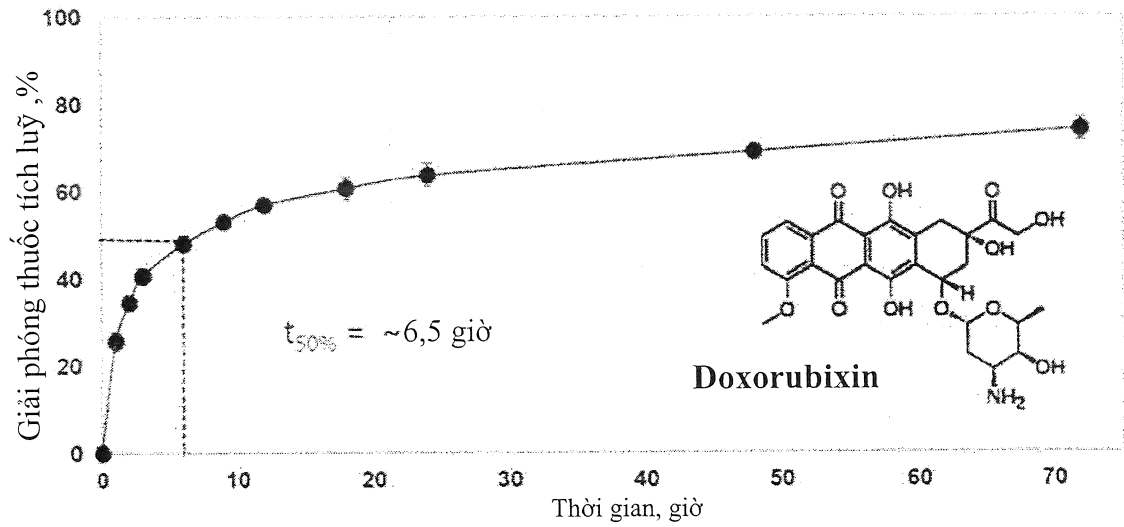
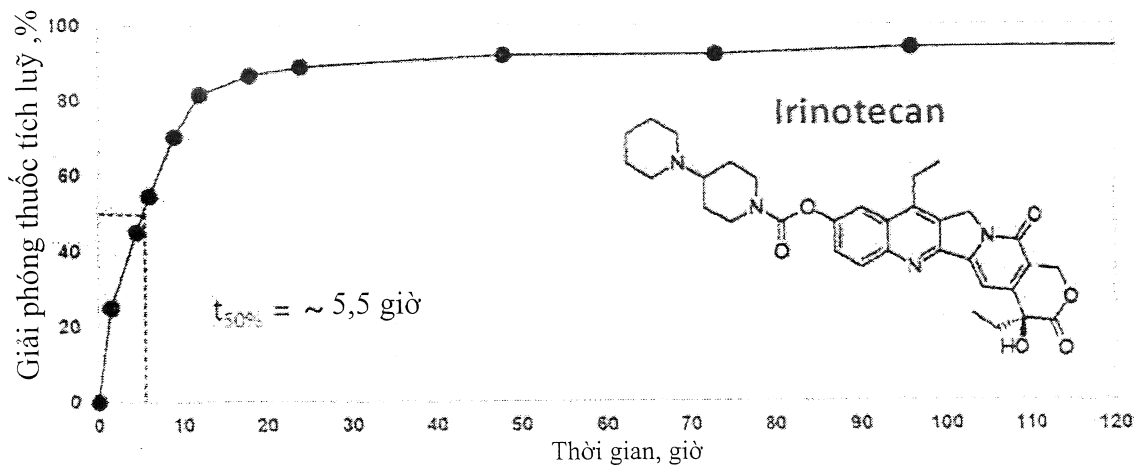


Fig.14

Lược sử giải phóng Irinotecan trong huyết tương người



10/19

Fig.15

Lược sử giải phóng Sorafenib trong PBS

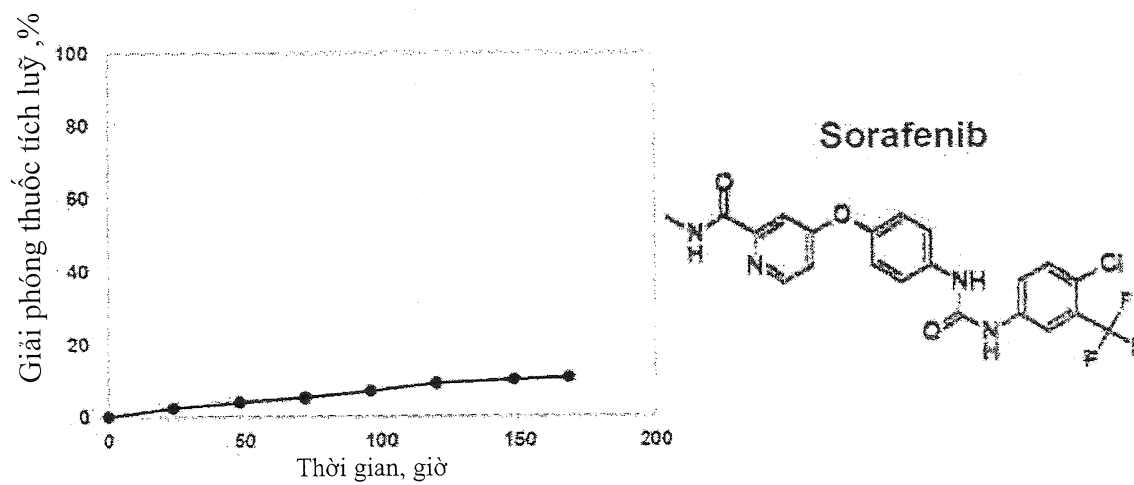
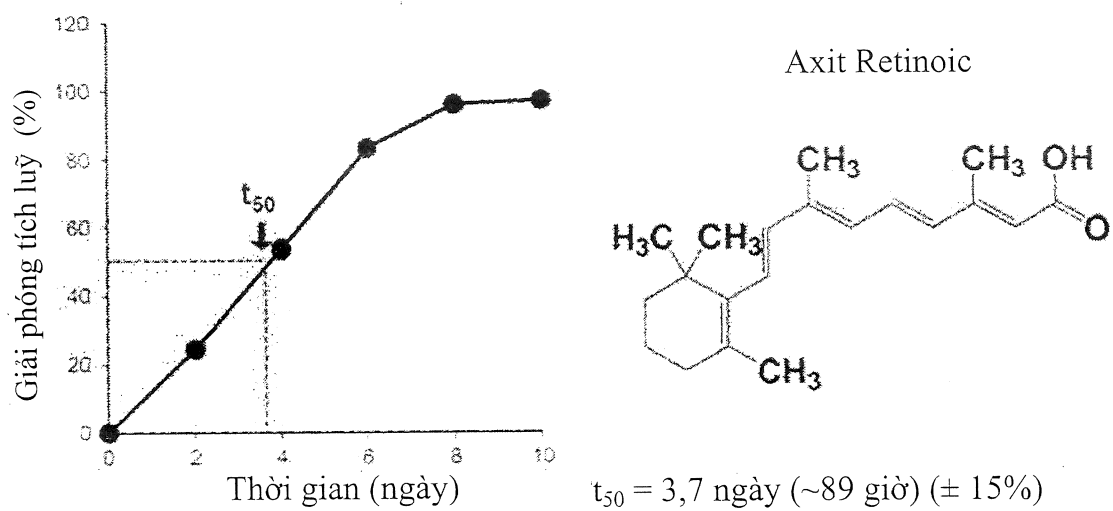


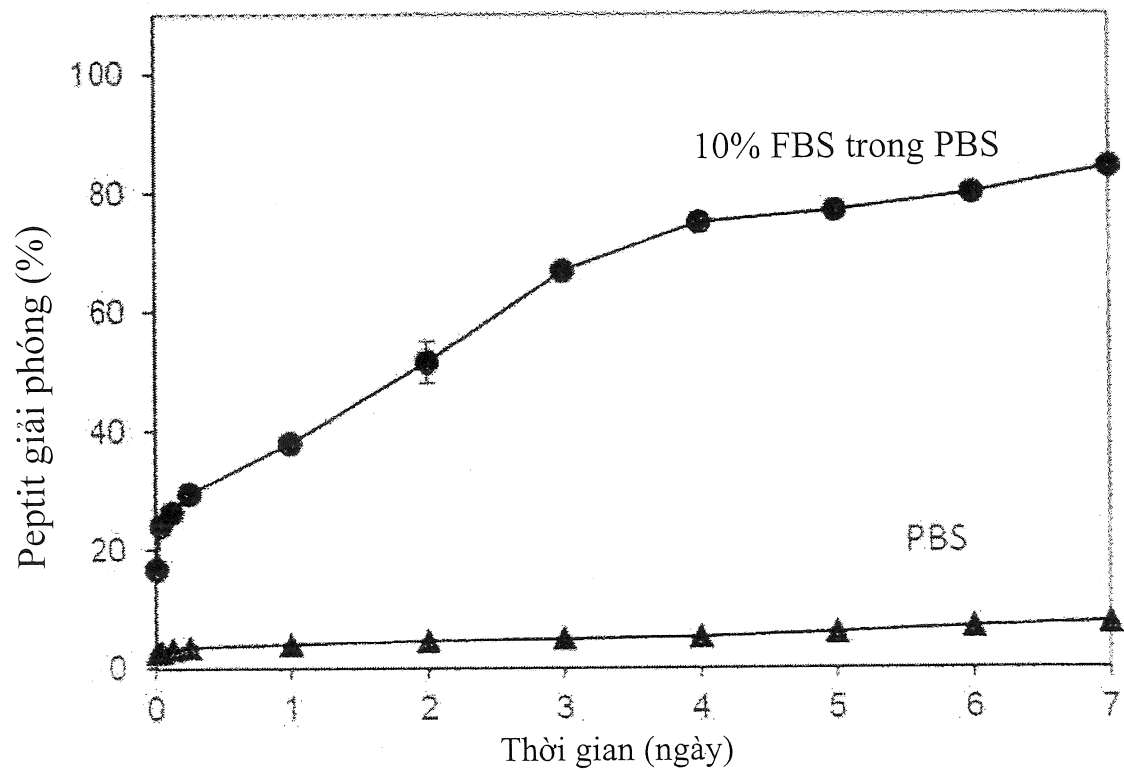
Fig.16



11/19

Fig.17

Peptit p53



12/19

Fig.18

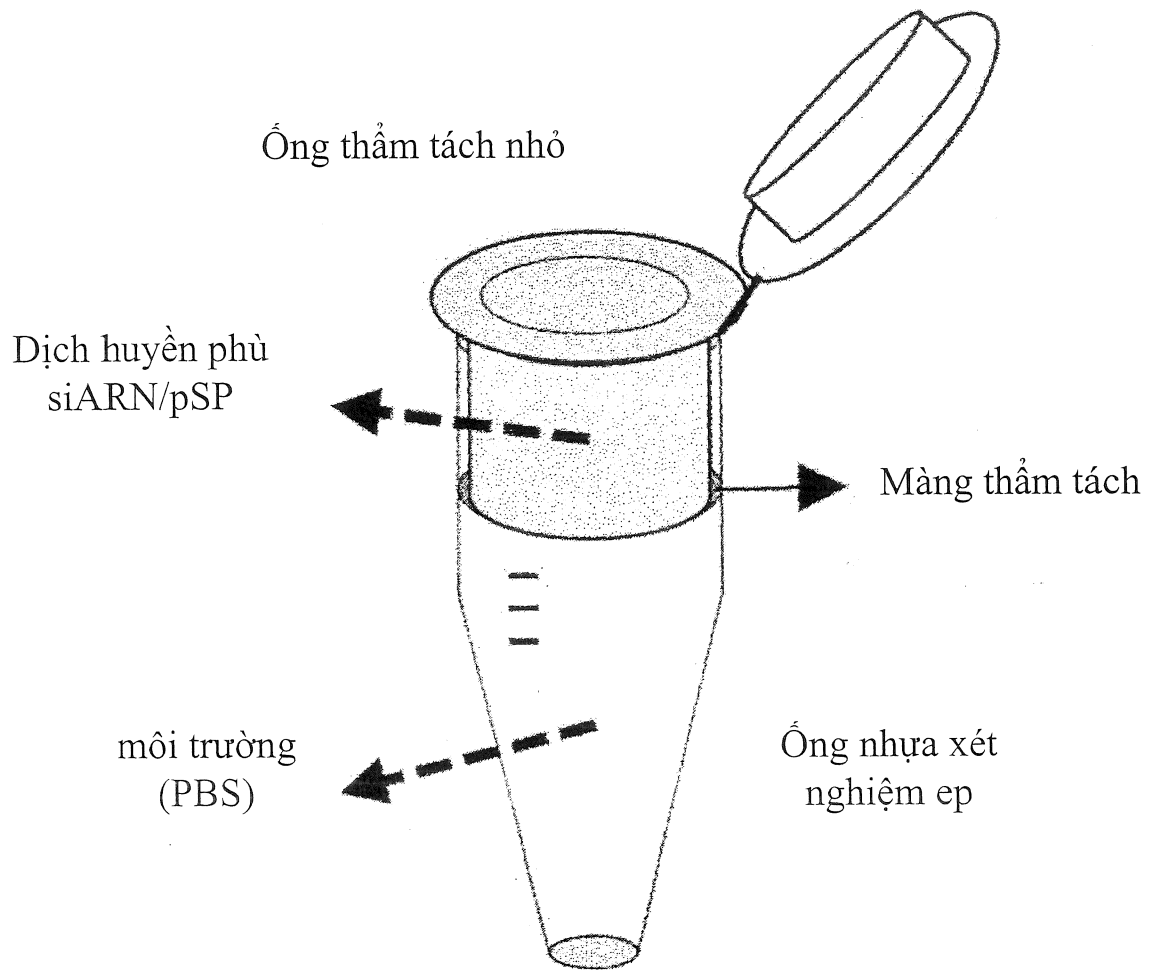
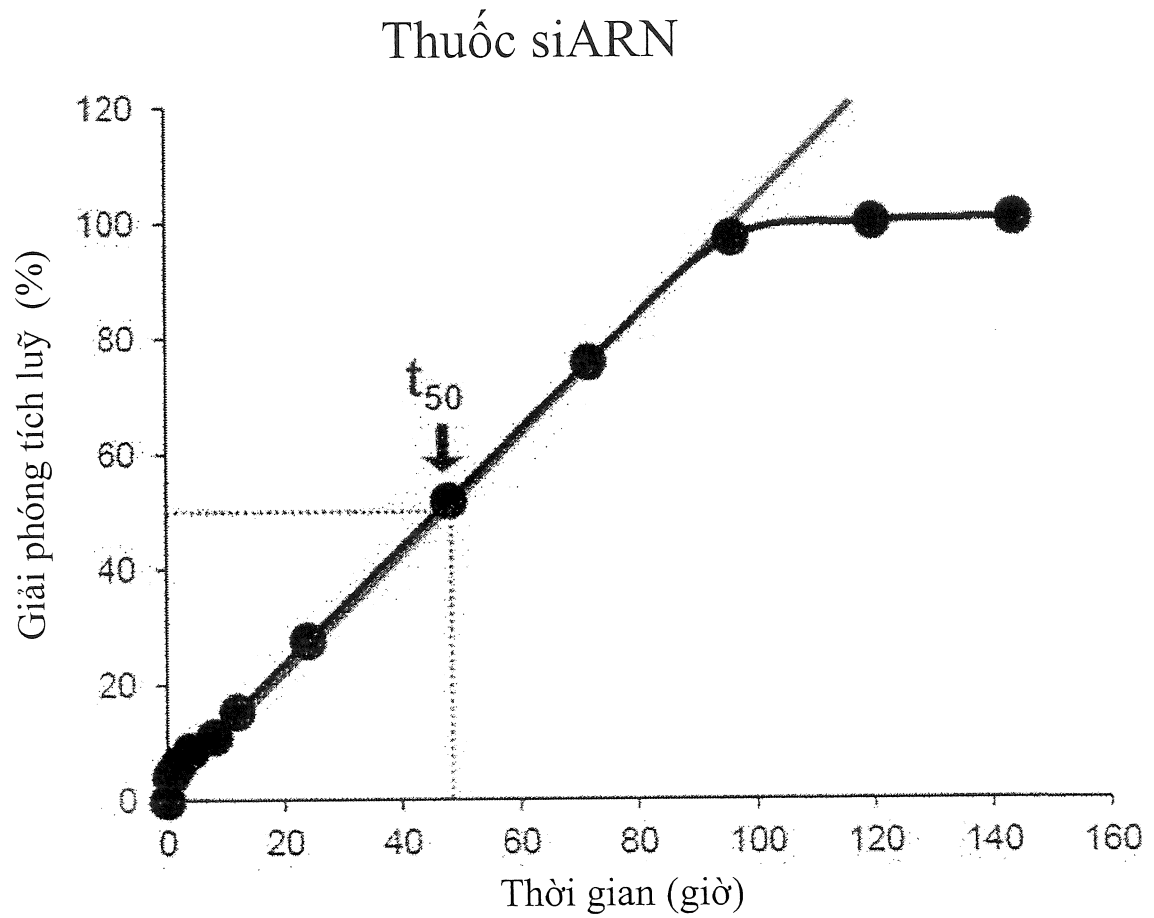


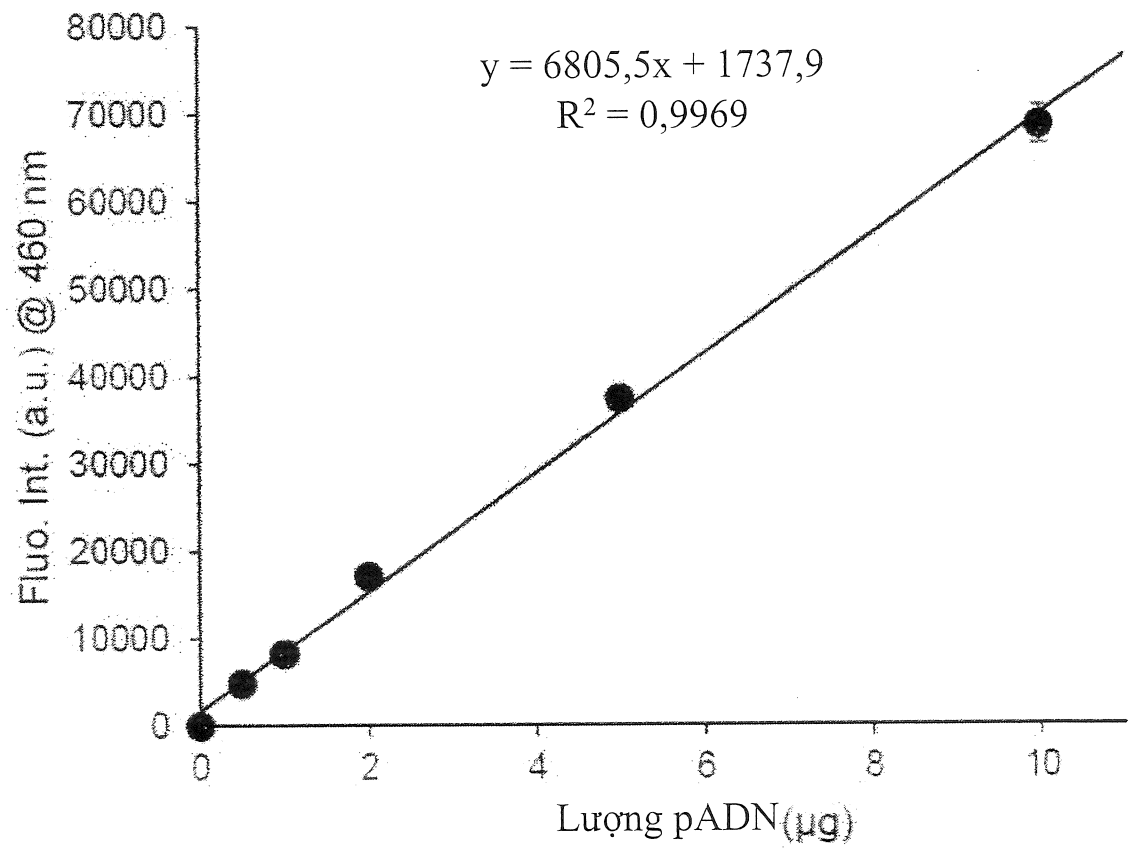
Fig.19



$$tRC_{50} = \sim 2 \text{ ngày } (\sim 48 \text{ giờ}) (\pm 15\%)$$

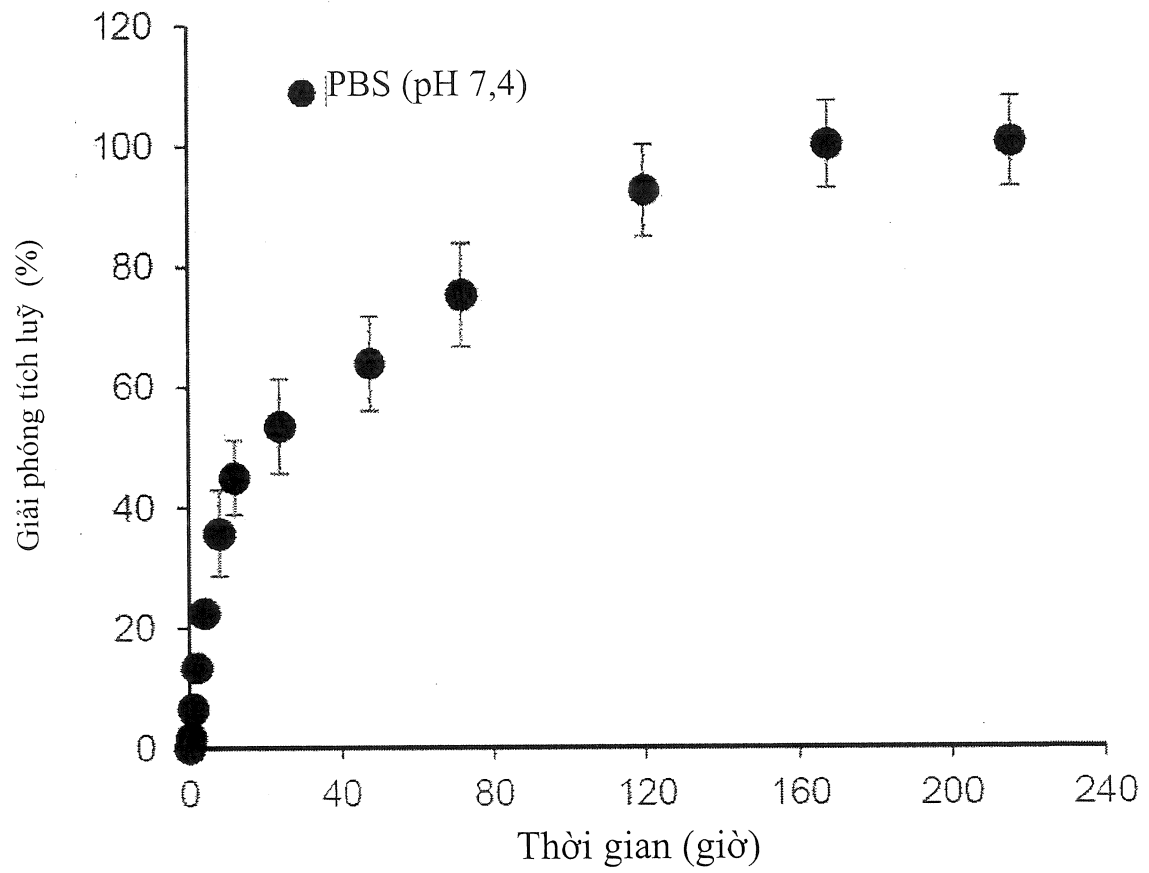
14/19

Fig.20



15/19

Fig.21



$$t(RC_{50}) = \text{ca. } 24 \text{ h} \pm 15\%$$

Fig.22

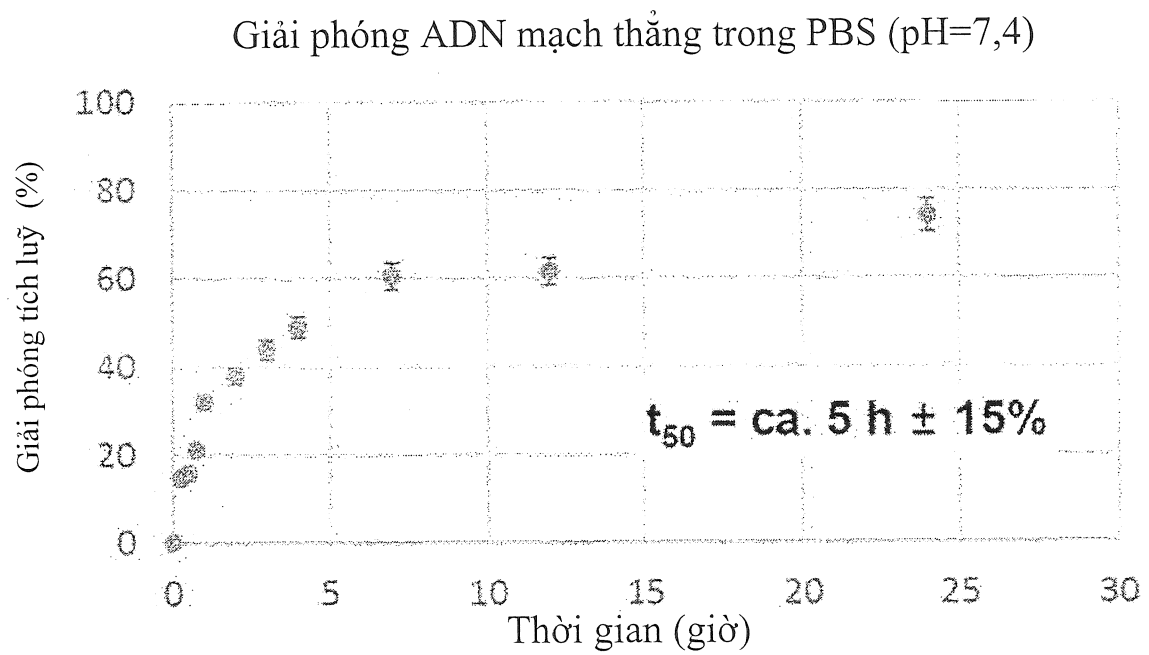
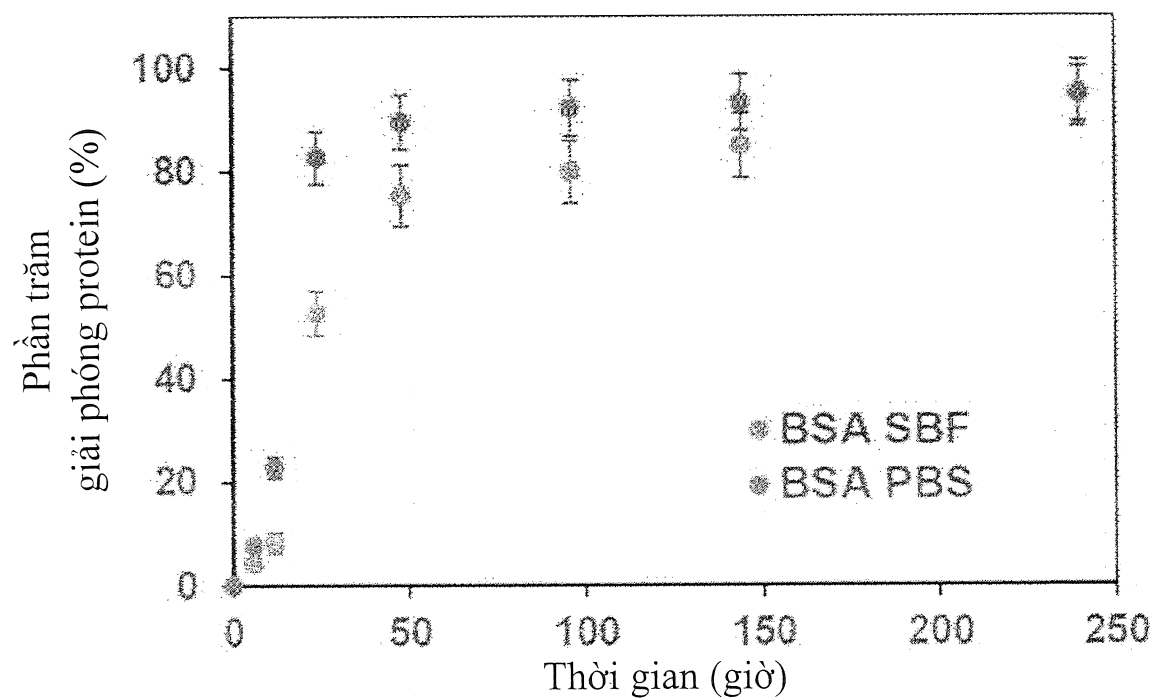


Fig.23



17/19

Fig.24

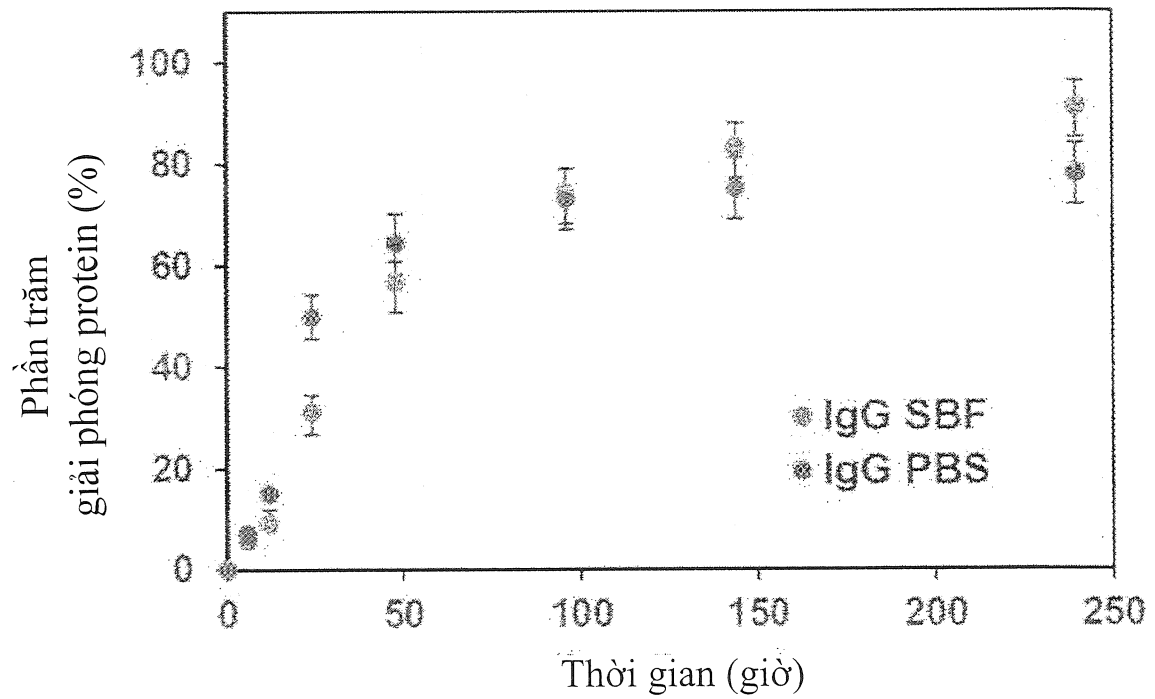


Fig.25

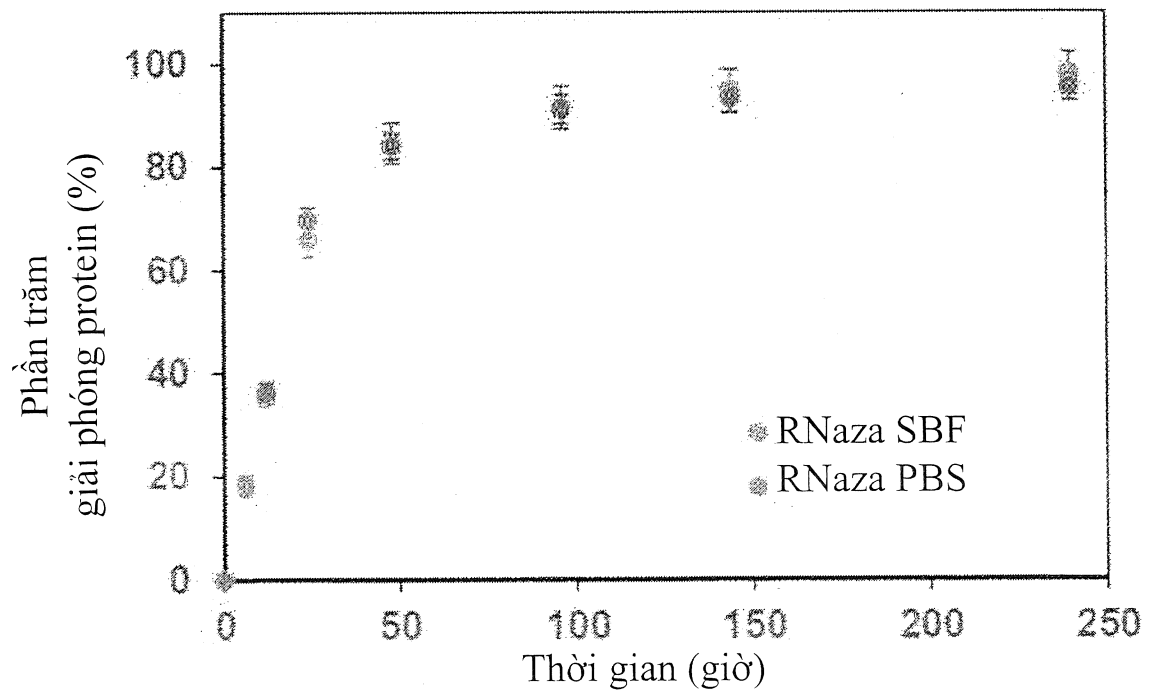
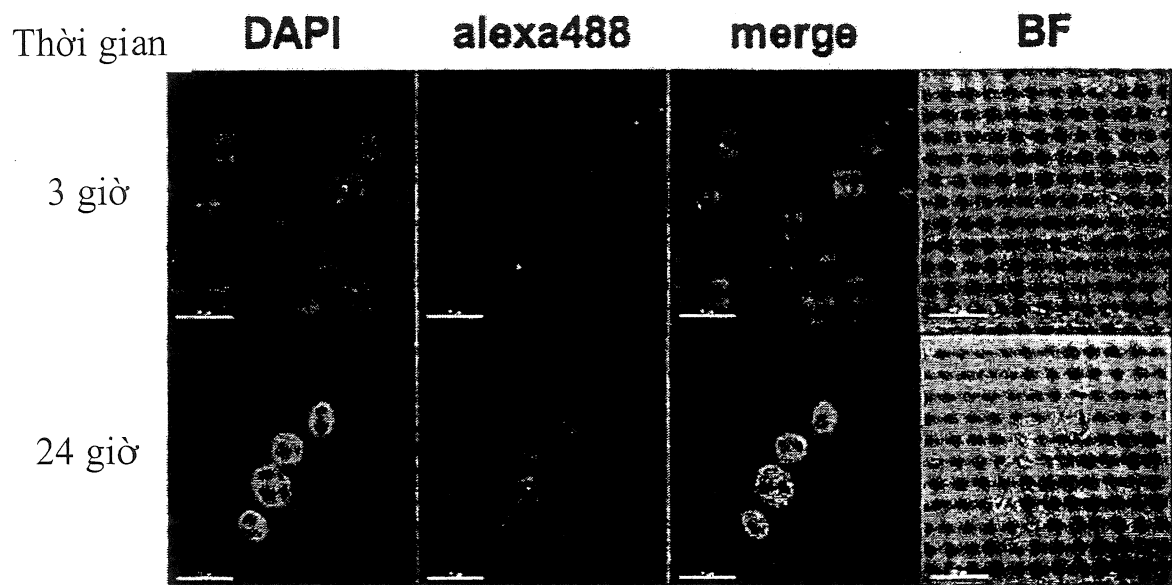


Fig.26



19/19

Fig.27

