



(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)



1-0052502

(51)^{2020.01} A61K 9/51; A61K 8/11; A61Q 19/00; (13) B
A23L 33/10; A61K 8/73

(21) 1-2021-04466

(22) 20/12/2019

(86) PCT/KR2019/018154 20/12/2019

(87) WO2020/130699 25/06/2020

(30) 10-2018-0166093 20/12/2018 KR; 10-2019-0169396 18/12/2019 KR

(45) 27/10/2025 451

(43) 25/05/2022 410A

(73) SKINMED CO., LTD. (KR)

272-36, Munji-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34050, Republic of Korea

(72) CHOI, Won Il (KR); KIM, Sung Hyun (KR); SHIN, Yong Chul (KR); LEE, Jeung Hoon (KR); KIM, Jin Hwa (KR); YUN, Young Sung (KR).

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

(54) VIÊN NANG NANO, HỆ PHÂN PHỐI DƯỢC CHẤT, MỸ PHẨM, THỰC PHẨM CHỨC NĂNG, CHẾ PHẨM DÙNG CHO THIẾT BỊ Y TẾ VÀ CHẾ PHẨM DÙNG CHO NHU CẦU THIẾT YẾU HÀNG NGÀY CHỨA VIÊN NANG NANO NÀY

(21) 1-2021-04466

(57) Sáng chế đề cập đến các viên nang nano được bao chitosan, và ứng dụng của nó. Phương pháp điều chế các viên nang nano có kích thước hạt 500 nm hoặc nhỏ hơn, hoặc 300 nm, đặc biệt, 100 nm hoặc nhỏ hơn, và độ ổn định vượt trội được thiết lập, và xác định được rằng dược chất có độ tan thấp được tải trong các viên nang nano điều chế được bằng phương pháp này, sao cho tỷ lệ thấm qua da vượt trội của các viên nang nano chứa dược chất, phân phối dược chất vào da nhờ đó đạt được, và hiệu quả do dược chất tạo ra được thể hiện. Ngoài ra, gia tăng độ sinh khả dụng của hoạt chất in vivo bằng cách dùng qua đường miệng các viên nang nano điều chế được được xác nhận, và do đó dự tính rằng các viên nang nano được bao chitosan của sáng chế được sử dụng để phát triển hệ phân phối dược chất vượt trội, trong đó hiệu quả phân phối của dược chất có độ tan thấp hoặc hoạt chất cho động vật như người, gia súc, và động vật cung gia tăng đáng kể, trong lĩnh vực dược phẩm, công nghiệp mỹ phẩm, công nghiệp thực phẩm, và dạng tương tự.

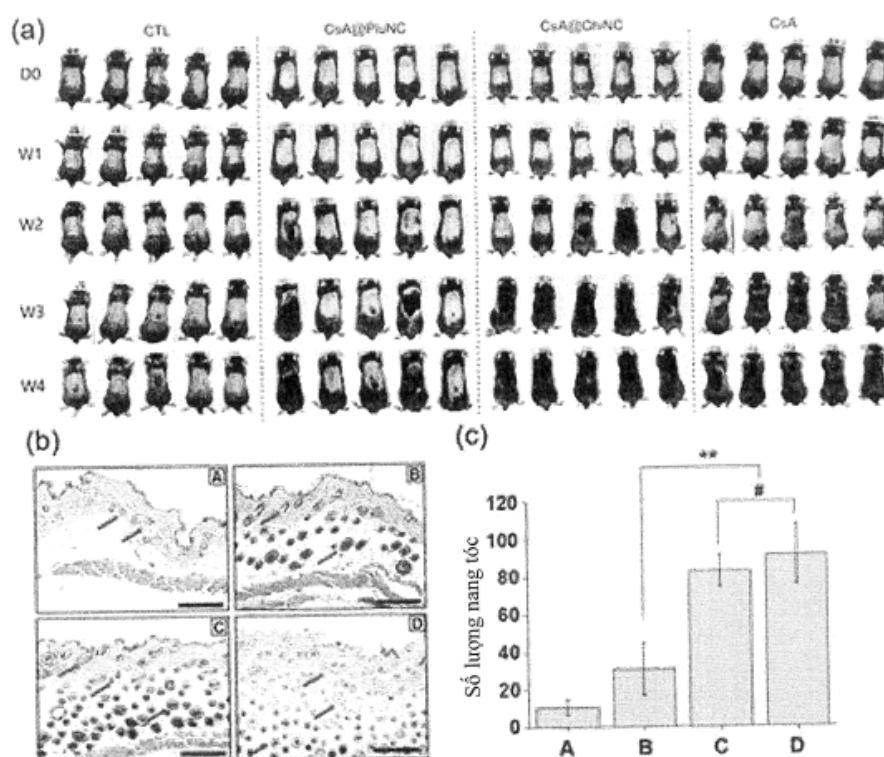


FIG. 21

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nang nano được bao chitosan và ứng dụng của nó và, cụ thể hơn, đề cập đến viên nang nano trong đó hạt nano bao gồm pluronic được bao chitosan và ứng dụng của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hạt nano thường được định nghĩa là hạt vật chất có đường kính nằm trong khoảng từ 1 đến 1.000 nm, nghĩa là lớn hơn nguyên tử và nhỏ hơn tế bào, và được biết là chất có thể tạo ra các ứng dụng mới bằng cách tận dụng diện tích bề mặt hoặc tính thấm gia tăng với kích thước giảm của nó. Cụ thể, nó ngày càng có nhiều ứng dụng trong công nghiệp linh kiện điện tử sử dụng tính chất điện từ, công nghiệp dược phẩm và mỹ phẩm sử dụng tính chất hấp thụ được chất, công nghiệp quang xúc tác, công nghiệp ắc-quy, v.v..

Nói chung, hạt nano có thể được làm bằng vật liệu trơ, như vàng, thiếc oxit, vật liệu polyme, ví dụ, albumin, v.v.. Khi áp dụng cho hệ sinh học, các hạt như vậy có các đặc điểm vật lý, hóa học và sinh học khác biệt, như gia tăng tính thấm qua màng, quang hoạt, kiểm soát kết tụ ở cấp độ phân tử, v.v., so với các hạt có đường kính lớn hơn.

Viên nang nano là vỏ dạng cầu, kích thước nano có phía trong rỗng mà nhiều chất có thể được chứa trong đó. Liposom, một loại viên nang nano tiêu biểu, là túi hình cầu có ít nhất một lớp kép gồm các phospholipit lưỡng tính và các thành phần khác. Do khả năng chứa được chất tan trong nước trong khoang rỗng bên trong

-, liposom được sử dụng trong phân phối dược chất. Tuy nhiên, các lĩnh vực ứng dụng của các liposom như vậy bị hạn chế bởi vì chúng không ổn định về cấu trúc và tính thẩm kém. Do đó, nhiều thử nghiệm đã được thực hiện để cải thiện tính ổn định và tính thẩm trong các viên nang rỗng, dẫn đến thành công trong việc tạo ra các viên nang nano làm bằng polyme.

Trong lĩnh vực dược phẩm, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện trong việc ứng dụng chất mang nano chứa các dược chất trong đó để phân phối dược chất qua màng tế bào để biểu hiện tác dụng làm thuốc của dược chất. Tham khảo được thực hiện đối với các chất mang dược chất tiêu biểu. Trước hết, liposom là chất mang làm bằng phospholipit và có thể chứa cả hai dược chất ưa lipid và ưa nước. Liposom được làm bằng vật liệu tương thích sinh học và không có độc tính và bề mặt của chúng có thể được biến đổi một cách thích hợp theo mục đích. Tuy nhiên, liposom có thể bị giữ lại bởi hệ lưới nội mô trong tế bào gan hoặc tế bào lách để trải qua quá trình thanh thải nhanh khỏi máu và quá trình phân hủy, vậy nên chỉ có lượng nhỏ liposom là tới được đích. Để khắc phục nhược điểm này, liposom được biến đổi bề mặt nhờ polyetylen glycol (PEG) để kéo dài thời gian lưu giữ trong máu in vivo hoặc cho điều trị bằng các kháng thể hoặc phối tử khác nhau để gia tăng khả năng hướng đích. Mixen đóng vai trò chất mang và được làm bằng copolyme có các chuỗi ưa nước và kỵ nước. Mixen trong nước tạo ra kết tụ hình cầu với các vùng kỵ nước được cô lập trong tâm mixen. Các nghiên cứu về việc gia tăng độ tan và độ sinh khả dụng của các dược chất không tan bằng cách kết hợp các dược chất không tan vào lõi mixen vẫn đang phát triển (KWON, Ik Chan, 2010).

Ngoài việc phát triển các vật liệu mới có tác dụng làm đẹp để làm trắng da, giảm nếp nhăn, chống oxy hóa, và chống lão hóa, việc phát triển công nghệ để gia tăng tỷ lệ hấp thụ qua da khi được dùng cho da là công việc quan trọng trong công nghiệp mỹ phẩm. Da đóng vai trò hàng rào bảo vệ đối với hoạt chất, cho nên hoạt chất, cho dù có hiệu quả vượt trội, không thể thể hiện hiệu quả của chúng khi dùng cho da. Do đó, một trong những vấn đề lớn nhất trong công nghiệp mỹ phẩm là thúc đẩy sự hấp thụ của hoạt chất và tối đa hóa hiệu quả của chúng mà không gây kích

. Nhằm mục đích này, nhiều phương pháp đã được đề xuất để thúc đẩy sự hấp thụ của hoạt chất. Hiện nay, nghiên cứu tích cực để bao quát từ tác dụng khu trú đến tác dụng toàn thân vẫn đang phát triển, chứng tỏ rằng các chế phẩm dầu trong nước (O/W) với kích thước 500 nm hoặc nhỏ hơn là dễ có khả năng thấm vào da (KIM, Eun Ju et al., 2010).

Phương án công thức hóa chủ yếu được nghiên cứu so với các phương pháp khác để thúc đẩy tỷ lệ hấp thụ qua da. Phương án công thức hóa có thể chủ yếu được chia thành năm dạng. Phương án thứ nhất là gel nước polyme đáp ứng với pH. Nghĩa là, mỹ phẩm điều chế thành dạng gel nước polyme có tính đáp ứng với pH có thể có lợi từ hệ này là bảo quản ổn định hoạt chất không ổn định đối với các môi trường ngoài và cho phép hoạt chất nhanh chóng được giải phóng và hấp thụ vào da khi dùng cho da. Phương án thứ hai là mixen polyme mà có polyme ưa nước và polyme kỵ nước liên hợp với nhau ở dạng copolyme khối và do đó có hiệu quả phân tán hoạt chất kỵ nước trong pha lỏng chứa nước. Thứ ba, nhũ tương nano, là một loại nhũ tương, có kích thước hạt nằm trong khoảng từ 100 đến 500 nm và không trải qua quá trình kết tụ hoặc quá trình hợp nhất giữa các hạt ngược với các nhũ tương chung, do đó vẫn giữ độ ổn định dài hạn ngay cả trong điều kiện độ nhớt thấp. Đề xuất thứ tư là liposom, gồm lớp kép lipid giống cấu trúc màng tế bào, hoặc các lipid gian bào của lớp sừng và do đó dung hợp với màng tế bào để phân phối có hiệu quả hoạt chất vào tế bào. Cuối cùng, etosom và liposom đàn hồi được đề xuất. Do được thiết kế để gia tăng độ thấm qua da, so với liposom, etosom và liposom đàn hồi có các màng linh động hơn và dễ biến dạng hơn (Chung, J.Y., et al., 2014).

Trong công nghiệp thực phẩm, hạt nano hoặc viên nang chủ yếu được sử dụng. Chúng bảo vệ thành phần dinh dưỡng khỏi các yếu tố bên ngoài, như ánh sáng, oxy, độ ẩm, nhiệt độ, v.v., làm giảm hao hụt thành phần dinh dưỡng và có các ưu điểm bao gồm gia tăng tiện ích, hoạt tính sinh lý, độ ổn định, và kiểm soát đích, do đó có nhiều ứng dụng ngay cả trong các sản phẩm giá trị cao trong tương lai. Do có kích thước nhỏ và diện tích bề mặt lớn, so với dưỡng chất thông thường, dưỡng chất mà được áp dụng công nghệ nano có tính thấm và thời gian lưu giữ của hạt và viên

nang được cải thiện và do đó được cho là gia tăng độ hấp thụ và độ sinh khả dụng in-vivo. Ngoài độ tan và độ phân tán được cải thiện, các chất này còn có khả năng đi qua lớp kép lipid khó vượt qua của tế bào và do đó có thể được dùng cho việc sử dụng hữu hiệu các vật liệu chức năng (KIM, Sae Hoon et al., 2014).

Để dẫn đến sáng chế, nghiên cứu chuyên sâu và kỹ lưỡng, do các tác giả sáng chế thực hiện, trong việc phát triển hệ phân phối các chất có hiệu quả sinh lý, dẫn đến việc thiết lập được phương pháp sản xuất các viên nang nano có độ ổn định vượt trội và có kích thước hạt 500 nm hoặc nhỏ hơn, và đặc biệt 200 nm hoặc nhỏ hơn, và dẫn đến việc phát hiện ra rằng khi được sản xuất bằng phương pháp này, các viên nang nano có các dược chất không tan được tải nạp trong đó có độ thấm qua da cao và đảm bảo phân phối dược chất qua da và tác dụng của dược chất trong cơ thể. Cũng phát hiện ra rằng khi các viên nang nano sản xuất được được dùng qua đường miệng, các hoạt chất này có độ sinh khả dụng gia tăng.

Về tình trạng kỹ thuật liên quan, Patent Hàn Quốc số 1698809 bộc lộ hạt nano nhiều lớp bao gồm dược chất không tan, pluronic, và chitosan, có bổ sung hợp chất trên cơ sở glycol trong lõi thứ nhất chứa dược chất và hợp chất polyoxyete hoặc hợp chất dầu thầu dầu polyoxy trong lớp thứ hai chứa poloxame, có cấu hình khác với hạt nano chỉ gồm dược chất không tan và pluronic theo sáng chế. Ngoài ra, Patent Hàn Quốc số 1748127 bộc lộ hạt nano được bao chitosan bao gồm dược chất và pluronic (poloxame), được điều chế bằng cách thêm pluronic và PLGA vào dược chất thu được hạt nano và bao hạt nano bằng chitosan. Hạt nano này có cấu hình khác với viên nang nano thu được bằng cách bao hạt nano chỉ gồm dược chất và pluronic bằng chitosan. Không thấy tác dụng thấm qua da vượt trội của viên nang nano của sáng chế được mô tả trong tài liệu này.

Tài liệu phi sáng chế Escobar-Chavesz, J.J., et al., (2006) bộc lộ dược phẩm, hạt nano, độ nhạy với nhiệt độ, và phân phối qua da liên quan đến gel pluronic, đề cập đến độ thấm qua da của chitosan. Tuy nhiên, viên nang nano trong đó hạt nano bao gồm dược chất và pluronic được bao chitosan, và hiệu quả thấm qua da gia tăng

của chúng không hề được mô tả trong tài liệu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Một khía cạnh của sáng chế là đề xuất viên nang nano được bao chitosan và phương pháp sản xuất viên nang này.

Khía cạnh khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm bao gồm viên nang nano để sử dụng cho các mục đích khác nhau.

Giải quyết vấn đề

Sáng chế đề cập đến viên nang nano, trong đó hạt nano bao gồm hoạt chất và pluronic được bao chitosan.

Viên nang nano có thể được sản xuất qua bước thứ nhất là điều chế dung dịch phản ứng bằng cách hòa tan hoạt chất và pluronic trong dung môi hữu cơ và cho hỗn hợp thu được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng; bước thứ hai là điều chế hạt nano bằng cách thêm nhỏ giọt dung dịch phản ứng của bước thứ nhất vào nước cất, khuấy liên tục hỗn hợp thu được, và loại bỏ dung môi hữu cơ của dung dịch phản ứng nhờ bay hơi tự nhiên; và bước thứ ba là bao hạt nano của bước thứ hai bằng cách thêm chitosan vào.

Hoạt chất có thể được sử dụng với lượng từ 0 (không bao gồm) đến 20 phần trọng lượng (bao gồm), tính trên 100 phần trọng lượng của pluronic.

Hoạt chất có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm chất chống ung thư, chất ức chế miễn dịch, chất chống oxy hóa, chất chống viêm, chất chống nấm, chế phẩm chống rụng tóc, chất làm lành vết thương, chất làm trắng da, chất dinh dưỡng bổ sung, chất sinh miễn dịch, protein dưới dạng chất điều trị, chất tái tạo mạch, chất kháng nấm, chất kháng sinh, chất kháng virus, thuốc an thần, thuốc giảm đau, chất chống lão hóa, chất chống nhăn, chất làm trắng da, chất khử sắc tố da, chất chặn tia cực tím, thuốc nhuộm, chất màu, chất khử mùi, và chất làm sạch không khí.

Hoạt chất có thể là được chất tan hoặc không tan trong chất béo. Dược chất

tan hoặc không tan trong chất béo có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm chất chống ung thư tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm paclitaxel, docetaxel, và tetradrin, chất ức chế miễn dịch tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm xyclosporin A và dexamethason, chất chống oxy hóa tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm tocopheryl axetat, astaxanthin, curcumin, và ascorbyl palmitat, chất chống viêm tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm dexpanthenol và este phenetyl của axit cafeic (CAPE), chất chống nhăn tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm retinyl palmitat, chế phẩm chống rụng tóc tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm minoxidil và finasteride, chất làm lành vết thương tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm phần chiết rau má và beta-sitosterol, chất làm trắng da tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm ascorbyl tetraisopalmitat, và chất dinh dưỡng bổ sung tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm tripeptit collagen.

Hoạt chất có thể là được chất tan trong nước mà có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm: chất chống ung thư tan trong nước bao gồm doxorubixin; chất chống viêm tan trong nước bao gồm phospholipaza A2 (PLA2); chất sinh miễn dịch tan trong nước bao gồm ovalbumin; protein tan trong nước dưới dạng chất điều trị bao gồm albumin huyết thanh bò; chất làm lành vết thương tan trong nước bao gồm yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (b-FGF); và chất tái tạo mạch tan trong nước bao gồm yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (VEGF).

Pluronic có thể là ít nhất một pluronic được chọn từ nhóm gồm pluronic L35, pluronic L43, pluronic L44, pluronic L64, pluronic F68, pluronic P84, pluronic P85, pluronic F87, pluronic F88, pluronic F98, pluronic P103, pluronic P104, pluronic P105, pluronic F108, pluronic P123, và pluronic F127.

Hạt nano có kích thước nằm trong khoảng từ 5 đến 80 nm và tốt hơn là từ 5 đến 50 nm khi đo ở nhiệt độ từ 32,5 đến 37°C.

Chitosan có thể có trọng lượng phân tử từ 3 đến 100 kDa.

Chitosan có thể được chứa với lượng từ 0,001 đến 200 phần trọng lượng, tính trên 100 phần trọng lượng của pluronic.

Viên nang nano có thể có kích thước hạt 700 nm hoặc nhỏ hơn khi đo ở nhiệt độ từ 32,5 đến 37°C. Kích thước hạt của viên nang nano có thể tốt hơn là từ 30 đến 500 nm, tốt hơn nữa là từ 30 đến 300 nm, và tốt nhất là từ 30 đến 100 nm ở nhiệt độ từ 32,5 đến 37°C.

Dung môi hữu cơ trong bước thứ nhất có thể là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm gồm axeton, DMSO (dimetyl sulfoxit), etanol, axetonitril, tetrahydrofuran, clorofom, và diclometan.

Trong bước thứ hai, nước cất có thể được sử dụng với thể tích gấp 4 lần thể tích của dung môi hữu cơ của bước thứ nhất.

Viên nang nano có thể gia tăng độ thấm qua da lên 2 lần, tốt hơn là lên 5 lần, tốt hơn nữa là lên 10 lần, và tốt hơn nữa là lên 14 lần, so với hoạt chất đơn độc.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hệ phân phối dược chất, mỹ phẩm, thực phẩm chức năng, chế phẩm dùng cho thiết bị y tế, và chế phẩm dùng cho nhu cầu thiết yếu hàng ngày, mỗi chế phẩm này bao gồm viên nang nano.

Dưới đây, việc mô tả chi tiết sáng chế sẽ được đưa ra.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện đường kính của hạt nano được điều chế theo loại pluronic và nhiệt độ.

FIG. 2 thể hiện các đặc trưng của các viên nang nano được bao chitosan theo loại pluronic, khi phân tích về (a) tính chất hình thái, (b) kích thước, (c) độ đa phân tán, và (d) điện tích bề mặt.

FIG. 3 thể hiện các đặc trưng của các viên nang nano được bao chitosan theo trọng lượng phân tử của chitosan, khi phân tích về (a) kích thước, (b) độ đa phân tán, (c) điện tích bề mặt, và (d) hình thái học.

FIG. 4 thể hiện các đặc trưng của các viên nang nano được bao chitosan theo loại dung môi, khi phân tích về (a) kích thước, (b) độ đa phân tán, và (c) điện tích bề mặt.

FIG. 5 thể hiện kích thước hạt theo các quy trình điều chế đối với các viên nang nano được bao chitosan có các dược chất được tải nạp trong đó của sáng chế.

FIG. 6 thể hiện kích thước hạt của các viên nang nano được bao chitosan có các dược chất được tải nạp trong đó theo tỷ lệ trộn của dung môi và nước khử ion khi chúng được sản xuất sử dụng phương pháp kết tủa nano.

FIG. 7 thể hiện độ tinh tế bào của các viên nang nano được bao chitosan theo sáng chế.

FIG. 8 thể hiện các đặc trưng của các viên nang nano được bao chitosan có paclitaxel và docetaxel được tải nạp trong đó theo các tải lượng của dược chất, khi phân tích về (a) kích thước, (b) độ đa phân tán, và (c) diện tích bề mặt.

FIG. 9 thể hiện các đặc trưng của các viên nang nano được bao chitosan có (a) xyclosporin A và (b) dexamethason được tải nạp trong đó theo các tải lượng của dược chất, khi phân tích về kích thước, độ đa phân tán, và diện tích bề mặt.

FIG. 10 thể hiện các đặc trưng của các viên nang nano được bao chitosan có (a) retinyl palmitat và (b) tocopheryl axetat được tải nạp trong đó theo các tải lượng của dược chất, khi phân tích về kích thước, độ đa phân tán, và diện tích bề mặt.

FIG. 11 thể hiện các đặc trưng của các viên nang nano được bao chitosan có (a) minoxidil và (b) finasteride được tải nạp trong đó theo các tải lượng của dược chất, khi phân tích về kích thước, độ đa phân tán, và diện tích bề mặt.

FIG. 12 thể hiện các đặc trưng về kích thước và độ phân tán của các viên nang nano theo nhiệt độ.

FIG. 13 thể hiện các đặc trưng của các viên nang nano được bao chitosan có doxorubixin được tải nạp trong đó theo các tải lượng của dược chất.

FIG. 14 thể hiện các đặc trưng của các viên nang nano được bao chitosan có ovalbumin được tải nạp trong đó theo các tải lượng của dược chất.

FIG. 15 thể hiện các đặc trưng của các viên nang nano được bao chitosan

có albumin huyết thanh bò được tải nạp trong đó theo các tải lượng của dược chất.

FIG. 16 thể hiện rằng liệu các viên nang nano được bao chitosan chứa xyclosporin A (CsA@ChiNC), Nile red (Nile red@ChiNC), hoặc pyren (pyren@ChiNC) có kết tủa hay không.

FIG. 17 thể hiện các đặc trưng của các viên nang nano được bao chitosan có dược chất (CsA và RP) được tải nạp trong đó trước và sau khi làm khô ở nhiệt độ thấp.

FIG. 18 thể hiện độ thấm qua da của dược chất theo loại chitosan.

FIG. 19 thể hiện độ thấm qua da của các viên nang nano được bao chitosan có dược chất (Nile red) được tải nạp trong đó theo sáng chế.

FIG. 20 thể hiện tác dụng của các viên nang nano được bao chitosan có dược chất (Nile red) được tải nạp trong đó của sáng chế đến sự phân phối dược chất vào da.

FIG. 21 thể hiện tác dụng mọc tóc theo sự phân phối qua da của dược chất (xyclosporin A, CsA) bởi viên nang nano được bao chitosan có dược chất được tải nạp trong đó của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến viên nang nano được bao chitosan và cụ thể là viên nang nano trong đó hạt nano bao gồm hoạt chất và pluronic được bao chitosan.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "viên nang nano" chỉ viên nang hình cầu rỗng có kích thước nano, có thể tải được các chất khác nhau, ví dụ, hoạt chất, trong lõi rỗng của nó.

Viên nang nano của sáng chế có thể điều chế được sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, tốt hơn là phương pháp kết tủa nano và tái tạo huyền phù màng, và tốt hơn nữa là phương pháp kết tủa nano.

Tốt nhất nếu viên nang nano có thể được sản xuất sử dụng quy trình bao

gồm: bước thứ nhất là điều chế dung dịch phản ứng bằng cách hòa tan hoạt chất và pluronic trong dung môi hữu cơ và phản ứng của chúng ở nhiệt độ trong phòng tạo ra dung dịch phản ứng; bước thứ hai là điều chế hạt nano bằng cách thêm nhỏ giọt dung dịch phản ứng của bước thứ nhất vào nước cất, khuấy liên tục hỗn hợp thu được, và loại bỏ dung môi hữu cơ của dung dịch phản ứng nhờ bay hơi tự nhiên; và bước thứ ba là bao hạt nano của bước thứ hai bằng cách thêm chitosan vào.

Dung môi hữu cơ trong bước thứ nhất có thể là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm gồm axeton, DMSO (dimetyl sulfoxit), etanol, axetonitril, tetrahydrofuran, clorofom, và diclometan, nhưng không giới hạn ở đó. Dung môi hữu cơ tốt hơn là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm gồm axeton, tetrahydrofuran, etanol, và axetonitril và tốt hơn nữa là axeton.

Trong bước thứ hai, nước cất có thể được sử dụng với thể tích từ 2 đến 10 lần, tốt hơn là từ 2 đến 5 lần, và tốt hơn nữa là 4 lần so với thể tích của dung môi hữu cơ của bước thứ nhất. Nếu nước cất được sử dụng ở mức nhỏ hơn hai lần thể tích của dung môi hữu cơ, kết tủa có thể xảy ra một phần, và nếu nó lớn hơn 10 lần, lớp bao chitosan có thể không ổn định hoặc nồng độ của các viên nang nano có thể bị pha loãng, cần đến quy trình làm giàu bổ sung không mong muốn.

Hoạt chất là chất có hiệu quả với khả năng tan trong nước hoặc tan trong chất béo và có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm chất chống ung thư, chất ức chế miễn dịch, chất chống oxy hóa, chất chống viêm, chất chống nhăn, chế phẩm chống rụng tóc, chất làm lành vết thương, chất làm trắng da, chất dinh dưỡng bổ sung, chất sinh miễn dịch, protein dưới dạng chất điều trị, chất tái tạo mạch, chất kháng nấm, chất kháng sinh, chất kháng virus, thuốc an thần, thuốc giảm đau, chất chống lão hóa, chất chống nhăn, chất làm trắng da, chất khử sắc tố da, chất chặn tia cực tím, thuốc nhuộm, chất màu, chất khử mùi, và chất làm sạch không khí, nhưng không giới hạn ở đó.

Hoạt chất có thể được chứa với lượng tối thiểu cần để đảm bảo hiệu quả và tác dụng của nó đến 20 phần trọng lượng, nghĩa là, với lượng 0 phần trọng lượng

(không bao gồm) đến 20 phần trọng lượng, tính trên 100 phần trọng lượng của pluronic. Tốt hơn nếu hoạt chất có thể được chứa với lượng từ 0 phần trọng lượng (không bao gồm) đến 10 phần trọng lượng. Khi lượng hoạt chất vượt quá 20 phần trọng lượng, hạt nano trở nên có kích thước quá lớn hoặc không thể mang toàn bộ hoạt chất, không chuyển tải được lượng có hiệu quả chính xác của hoạt chất.

Theo sáng chế "pluronic" (poloxame) là polyme ưa nước được đặc trưng bởi độ nhạy với nhiệt độ, và hiện có các dẫn xuất có giá trị HLB (cân bằng ưa nước-ưa lipid) khác nhau. Pluronic có thể là ít nhất một chất được chọn từ pluronic với HLB là từ 8 đến 29, ví dụ, từ nhóm gồm pluronic L35, pluronic L43, pluronic L44, pluronic L64, pluronic F68, pluronic P84, pluronic P85, pluronic F87, pluronic F88, pluronic F98, pluronic P103, pluronic P104, pluronic P105, pluronic F108, pluronic P123, và pluronic F127, và tốt hơn là từ pluronic với HLB là từ 15 đến 29, ví dụ, từ nhóm gồm pluronic L35, pluronic L44, pluronic L64, pluronic F68, pluronic P85, pluronic F87, pluronic F88, pluronic F98, pluronic P105, pluronic F108, và pluronic F127, nhưng không giới hạn ở đó.

Hạt nano bao gồm hoạt chất và pluronic và nhạy với nhiệt độ, do đó việc thay đổi kích thước hạt phụ thuộc vào nhiệt độ mà tại đó phép đo được thực hiện. Cụ thể, kích thước hạt có thể gia tăng khi giảm nhiệt độ.

Hạt nano có thể có kích thước là từ 5 đến 80 nm và tốt hơn là từ 5 đến 50 nm khi đo ở nhiệt độ từ 32,5 đến 37°C.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chitosan" chỉ polysaccharit được tạo ra bằng cách khử axetyl hóa một phần chitin. Chitosan là polyme không độc, tương thích sinh học, và khả năng được vi sinh vật phân hủy cao với độ ưa nước và độ bám dính niêm mạc cao. Do xu hướng trở nên dễ hòa tan và tích điện dương trong môi trường có tính axit, chitosan dễ có khả năng gắn với các vị trí giống như niêm mạc. Ngoài ra, chitosan có hoạt tính kháng vi sinh vật và có tác dụng cầm máu. Nói chung, chitosan dễ hòa tan trong dung dịch có tính axit như axit axetic, axit lactic, v.v. Khi được dùng cho cơ thể người, dung dịch chứa chitosan

trong axit có thể gây kích ứng da hoặc rối loạn do thay đổi pH trong cơ thể người.

Ngược lại, chitosan của sáng chế, dễ hòa tan trong nước, có thể khắc phục các vấn đề gặp phải bằng cách sử dụng chitosan được hòa tan trong dung dịch có tính axit. Chitosan có thể có trọng lượng phân tử từ 3 đến 100 kDa, tốt hơn là từ 3 đến 20 kDa, và tốt hơn nữa là từ 3 đến 10 kDa. Chitosan có trọng lượng phân tử vượt quá 100 kDa là không mong muốn do nó có độ tan trong nước thấp.

Chitosan có thể được chứa với lượng 200 phần trọng lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là với lượng từ 0,001 đến 200 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là với lượng từ 0,001 đến 100 phần trọng lượng, tính trên 100 phần trọng lượng của pluronic. Nhỏ hơn 0,001 phần trọng lượng của chitosan là quá nhỏ để bao phủ đáng hạt nano, sao cho khó biểu hiện điện tích dương trên bề mặt của hạt nano. Khi chitosan được sử dụng với lượng lớn hơn 200 phần trọng lượng, viên nang nano trở nên quá lớn hoặc trải qua kết tủa một phần.

Viên nang nano có độ nhạy nhiệt độ và kích thước hạt gia tăng khi giảm nhiệt độ. Viên nang nano có kích thước hạt 1.000 nm hoặc nhỏ hơn khi đo ở 10°C và kích thước hạt giảm ở nhiệt độ cao hơn 10°C.

Viên nang nano tốt hơn là có kích thước hạt 700 nm hoặc nhỏ hơn ở nhiệt độ từ 32,5 đến 37°C, tốt hơn nữa là có kích thước hạt từ 30 đến 500 nm, tốt hơn nữa là có kích thước hạt từ 30 đến 300 nm, và tốt nhất là có kích thước hạt từ 30 đến 100 nm. Khi kích thước hạt vượt quá 700 nm, viên nang nano có độ thấm qua da kém khi được dùng cho da.

Viên nang nano có thể tải các hoạt chất khác nhau trong lõi rỗng của nó. Ngoài ra, viên nang nano trương nở ở nhiệt độ thấp do độ nhạy nhiệt độ của nó cho phép chèn hoạt chất giữa vật liệu pluronic có chức năng cấu thành viên nang nano, nhờ đó các hoạt chất tan trong chất béo và tan trong nước đều có thể được giữ lại.

Khi được bao chitosan, các viên nang nano được tích điện dương trên bề mặt của nó và do đó có thể gia tăng độ thấm qua da và độ bám dính niêm mạc.

Độ thấm qua da của viên nang nano được bao chitosan lớn hơn đáng kể so với độ thấm qua da của viên nang polyme (PluNC) không có chitosan và cao gấp sáu lần hoặc hơn so với độ thấm qua da của hầu hết các chế phẩm liposom có bán trên thị trường và có thể gia tăng gấp hai lần hoặc hơn, tốt hơn là gấp năm lần hoặc hơn, tốt hơn nữa là gấp 10 lần hoặc hơn, và tốt hơn nữa là gấp 14 lần hoặc hơn, so với các viên nang nano được xử lý bằng hoạt chất đơn độc.

Viên nang nano được tạo ra bởi liên kết vật lý giữa pluronic cấu thành hạt nano và chitosan bao phủ hạt nano và không cần đến quy trình sản xuất polyme riêng, không giống hạt nano được sản xuất sử dụng polyme pluronic-chitosan điều chế được nhờ các liên kết hóa học giữa pluronic và chitosan, và do đó độc tính của chất liên kết dùng để điều chế polyme không cần phải tính đến.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hệ phân phối dược chất bao gồm viên nang nano.

Theo sáng chế, "hệ phân phối dược chất" chỉ hệ phân phối dược chất hữu hiệu điều trị đến vị trí in-vivo có nhu cầu này. Dược thiết kế để chuyển tải có hiệu quả lượng yêu cầu của dược chất đến mô có nhu cầu này, hệ phân phối dược chất có thể được hiểu là bố trí dược chất, phương thức dùng dược chất, phương pháp lập công thức, hoặc lập công thức dược chất.

Hệ phân phối dược chất có thể là viên nang nano chứa dược chất hữu hiệu điều trị trong đó.

Dược chất có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm chất chống ung thư, chất ức chế miễn dịch, chất chống oxy hóa, chất chống viêm, chất chống nhăn, chế phẩm chống rụng tóc, chất làm lành vết thương, chất làm trắng da, chất dinh dưỡng bổ sung, chất sinh miễn dịch, protein dưới dạng chất điều trị, chất tái tạo mạch, chất kháng nấm, chất kháng sinh, chất kháng virus, thuốc an thần, thuốc giảm đau, chất chống lão hóa, chất chống nhăn, chất làm trắng da, chất khử sắc tố da, chất chặn tia cực tím, thuốc nhuộm, chất màu, chất khử mùi, và chất làm sạch không khí, nhưng không giới hạn ở đó.

Ví dụ về chất kháng nấm bao gồm các polyen như amphotericin B, nystatin, fungixidin, v.v., các azol như ketoconazol, itraconazol, v.v., các allylamin như butenafin, terbinafin, naftifin, v.v., các echinocandin như anidulafungin, caspofungin, v.v., và các chất kháng nấm khác như auron, axit benzoic, ciclopirox, flucytosin, griseofulvin, v.v., nhưng không giới hạn ở đó.

Chất kháng sinh có thể là được chọn từ penicilin, cephalosporin, polymyxin, sulfonamid, quinolin, rifampixin, aminoglycosit, chất kháng sinh phân tử vòng lớn, tetracyclin, nhưng không giới hạn ở đó.

Chất kháng virus có thể là: chất kháng virus cúm, ví dụ, amantadin, rimantadin, oseltamivir, zanamivir, v.v.; chất kháng virus herpes, ví dụ, vidarabin, acyclovir, foscarnet, v.v.; chất kháng virus viêm gan B, ví dụ, lamivudin, entecavir, tenofovir, v.v.; hoặc chất kháng HIV, ví dụ, zidovudin, didanosin, zalcitabin, efavirenz, rilpivirin, saquinavir, ritonavir, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, enfuvirtide, v.v., nhưng không giới hạn ở đó.

Thuốc an thần có thể là zolpidem, diazepam, hoặc morphin, nhưng không giới hạn ở đó.

Thuốc giảm đau bao gồm được chất acetaminophen, được chất chống viêm không steroid, morphin, fentanyl, oxycodon, và hydromorphon, nhưng không giới hạn ở đó.

Ví dụ về chất làm lành vết thương bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rau má (*centella asiatica*), collagen, và yếu tố sinh trưởng biểu mô (EGF).

Chất chống viêm có thể là meloxicam, silibinin, indomethacin, propolis, este phenetyl của axit caffeic, v.v., nhưng không giới hạn ở đó.

Chất chống ung thư có thể được lấy làm ví dụ bằng paclitaxel, estrogen, doxorubicin, 5-fluorouracil, popinavir, nimusulide, progesteron, repaglinide, tetracyclin, axit retinoic toàn liên kết trans, luteolin, chất ức chế Thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (VEGFR), chất điều biến Wnt/ β -catenin, chất ức chế hedgehog,

và chất điều biến PI3K/Akt/mTOR, nhưng không giới hạn ở đó.

Chất ức chế miễn dịch có thể là cyclosporin A, tacrolimus, methotrexat, rapamycin, hoặc sirolimus, nhưng không giới hạn ở đó.

Chế phẩm chống rụng tóc, mà chỉ chất có tác dụng ngăn ngừa rụng tóc hoặc kích thích mọc tóc, có thể bao gồm finasteride, minoxidil, cyclosporin A, chế phẩm chống rụng tóc tự nhiên, ví dụ, phần chiết *Coicis semen*, phần chiết *Rubus coreanus*, phần chiết *Glycyrrhiza radix*, phần chiết *Thuja orientalis*, phần chiết *Angelical radix*, phần chiết *Cornus officinalis*, v.v., hoặc peptit mà có tác dụng kích thích mọc tóc, nhưng không giới hạn ở đó.

Hoạt chất có thể là dược chất tan hoặc không tan trong chất béo mà có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm chất chống ung thư tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm paclitaxel, docetaxel, và tetradin, chất ức chế miễn dịch tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm cyclosporin A và dexamethason, chất chống oxy hóa tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm tocopheryl axetat, astaxanthin, curcumin, và ascorbyl palmitat, chất chống viêm tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm dexpanthenol và este phenetyl của axit cafeic (CAPE), chất chống nhăn tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm retinyl palmitat, chế phẩm chống rụng tóc tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm minoxidil và finasteride, chất làm lành vết thương tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm phần chiết rau má và beta-sitosterol, chất làm trắng da tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm ascorbyl tetraisoalmitat, và chất dinh dưỡng bổ sung tan hoặc không tan trong chất béo bao gồm tripeptit collagen.

Hoạt chất có thể là dược chất tan trong nước mà có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm: chất chống ung thư tan trong nước bao gồm doxorubicin; chất chống viêm tan trong nước bao gồm phospholipaza A2 (PLA2); chất sinh miễn dịch tan trong nước bao gồm ovalbumin; protein tan trong nước dưới dạng chất điều trị bao gồm albumin huyết thanh bò; chất làm lành vết thương tan trong nước bao gồm yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (b-FGF); và chất tái tạo mạch tan trong nước

bao gồm yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (VEGF).

Hệ phân phối dược chất có thể bao gồm viên nang nano và tá dược được dụng.

Theo các phương pháp thông thường, hệ phân phối dược chất có thể được bào chế thành: chế phẩm dùng qua đường miệng như bột, hạt, viên nén, viên nang, huyền phù, nhũ tương, si-rô, sol khí (khí dung), v.v.; thuốc để dùng ngoài da; thuốc đạn; và dung dịch tiêm vô trùng. Ví dụ về chất mang, tá dược, và chất pha loãng được chứa trong dược phẩm có thể bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, xylitol, erythritol, maltitol, tinh bột, cao su acacia, alginat, gelatin, canxi phosphat, canxi silicat, xenluloza, metyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, polyvinyl pyrrolidon, nước, metylhydroxybenzoat, propylhydroxybenzoat, bột talc, magie stearat, và dầu khoáng. Để bào chế, chất làm đầy được sử dụng phổ biến, chất độn, chất liên kết, chất giữ ẩm, chất gây rã, chất pha loãng như chất hoạt động bề mặt hoặc tá dược có thể được sử dụng. Ví dụ về chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng có thể bao gồm viên nén, viên tròn, bột, hạt, viên nang, v.v. Các chế phẩm rắn này được điều chế, ví dụ, bằng cách thêm ít nhất một tá dược, ví dụ, tinh bột, canxi cacbonat, sucroza, lactoza, gelatin, v.v., vào viên nang nano. Ngoài ra, chất làm trơn như magie stearat, bột talc, v.v., có thể được sử dụng ngoài tá dược đơn giản. Ví dụ về chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm huyền phù, dung dịch dùng qua đường miệng, nhũ tương, si-rô, v.v., và các loại tá dược, ví dụ, chất giữ ẩm (chất gây ẩm), chất làm ngọt, chất tạo hương, chất bảo quản, v.v., có thể được sử dụng ngoài chất pha loãng đơn giản như nước và parafin lỏng. Các chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước vô trùng, dung môi không chứa nước, huyền phù, nhũ tương, chế phẩm đông khô, và thuốc đạn. Ví dụ về dung môi không chứa nước dùng cho huyền phù có thể bao gồm propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu ôliu, este tiêm được như etylolat, v.v.. Ví dụ về chất nền thuốc đạn bao gồm Witepsol, Macrogol, Tween 61, bơ cacao, laurinum, glyxerogelatin, v.v.

Ngoài ra, chế phẩm dùng ngoài da có thể được điều chế ở dạng thuốc mỡ, thuốc xức ngoài da, thuốc xịt, miếng dán, kem, chất tạo gel, hoặc gel, nhưng không được giới hạn cụ thể ở đó. Chế phẩm dùng ngoài da có thể chứa chất tăng cường tính thấm, ví dụ, cụ thể, dimetyl sulfoxit, dimetylaxetamit, dimetylformamit, chất hoạt động bề mặt, rượu, axeton, propylen glycol, hoặc polyetylen glycol, theo nghĩa không giới hạn. Tần suất dùng chế phẩm dùng ngoài da có thể thay đổi đáng kể phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm độ tuổi, giới tính, và thể trọng của đối tượng được điều trị, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, đường dùng, và phán đoán của bác sỹ kê đơn. Chế phẩm dùng ngoài da được đề xuất là dùng mười lần mỗi ngày đến mỗi tháng, tốt hơn là bốn lần mỗi ngày đến mỗi tuần, tốt hơn nữa là ba lần mỗi ngày đến mỗi tuần, thậm chí tốt hơn nữa là một lần hoặc hai lần mỗi ngày.

Hệ phân phối được chất của sáng chế có thể được dùng cho động vật có vú như chuột nhắt, động vật nuôi, người, động vật cưng, v.v., thông qua các đường khác nhau. Tất cả các phương thức dùng đều có thể được bao hàm. Ví dụ, việc dùng có thể được thực hiện qua đường miệng, qua trực tràng, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, qua da, qua màng cứng, hoặc trong não thất, với ưu tiên là dùng qua da.

Sáng chế đề cập đến mỹ phẩm bao gồm viên nang nano.

Viên nang nano có thể chứa chất có tác dụng làm đẹp mà có chức năng làm trắng da, giảm nếp nhăn, chống oxy hóa, chống lão hóa, chống viêm, chặn tia UV, v.v..

Ví dụ về chất làm trắng da bao gồm phần chiết cây dương, arbutin, ete etyl ascorbyl, phần chiết cam thảo tan trong dầu, ascorbyl glucosit, niaxinamit, α -bisabolol, và ascorbyl tetraisopalmitat, nhưng không giới hạn ở đó.

Ví dụ về chất có chức năng chống nhăn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vitamin A, dẫn xuất vitamin A (retinyl palmitat, retinyl axetat, và dạng tương tự), adenosin, và retinamit được polyetoxyl hóa.

Chất có chức năng chống oxy hóa có thể được lấy làm ví dụ bằng vitamin

A, dẫn xuất vitamin A, vitamin E, dẫn xuất vitamin E, caroten, lycopene, lutein, coenzym Q10, và astaxanthin, nhưng không giới hạn ở đó.

Mỹ phẩm có thể bao gồm chất phụ trợ được sử dụng phổ biến trong lĩnh vực mỹ phẩm, như chất tạo gel ưa nước hoặc ưa lipid, hoạt chất ưa nước hoặc ưa lipid, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, dung môi, chất tạo hương, chất làm đầy, chất ngăn chặn, chất màu, chất khử mùi, thuốc nhuộm, và dạng tương tự ngoài các viên nang nano.

Lượng chất phụ trợ có mặt với lượng chấp nhận được trong lĩnh vực này. Trong trường hợp bất kỳ, chất phụ trợ và tỷ lệ của chúng có thể được chọn sao cho không ảnh hưởng bất lợi đến các tính chất mong muốn của mỹ phẩm theo sáng chế.

Mỹ phẩm có thể được điều chế thành ít nhất một chế phẩm được chọn từ nhóm gồm thuốc xức ngoài da, chế phẩm làm mềm da, nước cân bằng da, ampun, chất làm se, kem, kem nền, nước hoa (tinh dầu), miếng đắp dưỡng da, mặt nạ dưỡng da, xà phòng, sữa tắm, bột làm sạch, dầu gội đầu, nước rửa, kem ủ tóc, dầu dưỡng tóc, dầu dưỡng thể, và sữa dưỡng thể, nhưng không giới hạn ở đó.

Mỹ phẩm có thể được sử dụng mỗi ngày, và cũng có thể được sử dụng trong khoảng thời gian không xác định. Tốt hơn nếu lượng, tần suất và khoảng thời gian sử dụng có thể được điều chỉnh theo độ tuổi, tình trạng da, hoặc loại da của người dùng.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến thực phẩm chức năng bao gồm viên nang nano.

Viên nang nano có thể bao gồm thực phẩm chức năng.

Thực phẩm chức năng có thể là vitamin, chất khoáng, probiotic, peptit có hoạt tính sinh học, chất chống oxy hóa, sterol thực vật, phần chiết thực vật, coenzym Q10, omega-3, astaxanthin, và dạng tương tự. Tốt hơn nếu nó có thể là collagen tripeptit, dầu hồng sâm, astaxanthin, và omega-3, mà không giới hạn ở đó.

Thực phẩm chức năng có thể bao gồm viên nang nano và chất phụ gia bổ

sung chấp nhận được về mặt dinh dưỡng.

Thực phẩm chức năng của sáng chế có thể ở dạng viên nén, viên nang, viên tròn, hoặc dạng lỏng, và ví dụ ở dạng mà các viên nang nano của sáng chế có thể được thêm vào bao gồm các loại thực phẩm, đồ uống, gôm, trà, phức hợp Vitamin, thực phẩm chức năng, v.v..

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất thiết bị y tế bao gồm viên nang nano của sáng chế.

Thiết bị y tế có thể là chất làm đầy (chất độn), chất phủ vết thương, vật liệu ghép xương, chất bao thể cấy, vật liệu nút mạch, chất chẩn đoán, hoặc dạng tương tự.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho nhu cầu thiết yếu hằng ngày, bao gồm viên nang nano của sáng chế.

Chế phẩm dùng cho nhu cầu thiết yếu hằng ngày có thể là thuốc nhuộm, chất màu, chất khử mùi, và chất làm sạch không khí, nhưng không giới hạn ở đó.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Sáng chế đề cập đến viên nang nano được bao chitosan và ứng dụng của nó. Theo sáng chế, phương pháp sản xuất viên nang nano có kích thước hạt 500 nm hoặc nhỏ hơn, và cụ thể là 200 nm hoặc nhỏ hơn, và độ ổn định vượt trội được thiết lập, và khi được sản xuất bằng phương pháp này, các viên nang nano có các dược chất không tan được tải nạp trong đó có độ thấm qua da cao và đảm bảo phân phối dược chất qua da và hiệu quả dược chất trong cơ thể. Cũng phát hiện ra rằng khi các viên nang nano sản xuất được được dùng qua đường miệng, các hoạt chất này có độ sinh khả dụng gia tăng.

Vì vậy, các viên nang nano được bao chitosan của sáng chế dự tính là có ứng dụng trong việc phát triển hệ phân phối mà có thể phân phối các dược chất không tan hoặc các thành phần tác dụng ở mức hiệu quả gia tăng đáng kể đến cơ thể người và động vật như gia súc, động vật cưng, v.v., trong các ngành công nghiệp dược

phẩm, mỹ phẩm và thực phẩm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các phương án ưu tiên của sáng chế sẽ được giải thích chi tiết. Tuy nhiên, sáng chế không được giới hạn ở các phương án được mô tả trong bản mô tả này và có thể được bao hàm ở các dạng khác. Đúng hơn, các phương án được đề xuất để làm cho phần bộc lộ đưa vào trong bản mô tả này trở nên kỹ lưỡng và đầy đủ và để giải thích thỏa đáng dự tính của sáng chế cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

VÍ DỤ 1: Điều chế viên nang nano được bao chitosan

Ví dụ 1-1. Tối ưu hóa điều chế hạt nano theo loại pluronic

Pluronic (poloxame) là copolyme ba khối không ion gồm chuỗi kỵ nước trung tâm poly(propylen oxit) (PPO) kẹp hai bên là hai chuỗi ưa nước poly(etylen oxit) (PEO), nghĩa là, PEO-PPO-PEO, đây là polyme đáp ứng với nhiệt độ tiêu biểu được đặc trưng bởi chuyển hóa thuận nghịch phụ thuộc vào nhiệt độ của các cấu trúc bên trong. Các dẫn xuất pluronic với các giá trị HLB (cân bằng ưa nước-ưa lipid) khác nhau tồn tại phụ thuộc vào số lượng mol của các khối PEO và PPO trong đó. HLB trong pluronic có thể có ảnh hưởng đến việc điều chế hạt nano từ pluronic. Do đó, kích thước của hạt nano được đo theo loại pluronic.

Hạt nano được điều chế sử dụng pluronic với HLB là từ 2 đến 29. Cụ thể, 20 mg pluronic được hòa tan trong 1 ml axeton thu được dung dịch phản ứng. Các giọt dung dịch phản ứng từ từ được thêm vào 4 ml nước khử ion mà đang được khuấy ở 530 rpm (vòng/phút). Sau phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ hoặc lâu hơn, axeton được loại bỏ bằng bay hơi tự nhiên thu được hạt nano gồm pluronic. Hạt nano thu được theo cách đó được phân tích về kích thước, sử dụng máy phân tích kích thước hạt (Zetasizer, Nono-Zs, Malvern) và soi dưới kính hiển vi điện tử truyền qua. Kết quả được mô tả trên FIG. 1.

Như có thể thấy trên FIG. 1, hạt nano gồm pluronic F127 được đo có đường

kính 200 nm hoặc nhỏ hơn ở 25°C và đường kính nằm trong khoảng từ 5 nm đến 80 nm ở nhiệt độ từ 32,5°C đến 37°C, với đường kính trung bình 50 nm. Đối với pluronic F68, đường kính của nó được đo là 300 nm hoặc nhỏ hơn ở 25°C và 200 nm hoặc nhỏ hơn ở nhiệt độ từ 32,5°C đến 37°C.

Ngoài pluronic F127 và pluronic F68, hạt nano gồm pluronic với HLB từ 2 đến 29 được phát hiện là có đường kính 200 nm ở nhiệt độ từ 32,5°C đến 37°C.

Như được mô tả trên đây, lưu ý rằng kích thước hạt có thể kiểm soát được theo nhiệt độ sử dụng pluronic. Các viên nang nano với đường kính 100 nm hoặc nhỏ hơn được cấu trúc. Nhằm mục đích này, đường kính của hạt nano được tối ưu hóa đến nằm trong khoảng từ 5 đến 80 nm và tốt hơn là từ 5 đến 50 nm, sử dụng pluronic với HLB từ 2 đến 29.

VÍ DỤ 1-2. Tối ưu hóa điều chế viên nang nano theo loại pluronic

Điều kiện tối ưu cho điều chế các viên nang nano được kiểm tra theo loại pluronic. Trong trường hợp này, hạt nano được điều chế sử dụng pluronic tương ứng với HLB từ 2 đến 29 trong Bảng 1 dưới đây và được bao chitosan thu được các viên nang nano.

Nói vắn tắt, 20 mg mỗi pluronic được hòa tan trong 1 ml axeton và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiếp theo, dung dịch polyme này từ từ được nhỏ giọt vào 4 ml nước khử ion mà đang được khuấy ở 400 rpm. Từ hạt nano polyme thu được theo cách đó, axeton được loại bỏ trong 6 giờ trong tủ thông gió. Cuối cùng, 20 mg chitosan có độ khử axetyl 90% và trọng lượng phân tử 10 kDa được thêm vào mỗi hạt nano polyme, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ thu được các viên nang nano được bao chitosan. Các viên nang nano được bao chitosan (ChiNC) được cấu trúc theo loại pluronic, được phân tích về kích thước, độ phân tán, và điện tích bề mặt, sử dụng quang phổ kế tán xạ ánh sáng điện di (ELS-Z2, Otsuka), và kết quả được mô tả trên FIG. 2.

Bảng 1

Pluronic	Mw (Da)	Giá trị HLB
F68(P188)	8.400	29
F127(P407)	12.600	22
L35	1.900	19
P123	5.750	8
L81	2.750	2

Như có thể thấy FIG. 2, các viên nang nano được bao chitosan (ChiNC) được cấu trúc từ năm pluronic có chỉ số HLB (Cân bằng ưa nước và ưa lipid: Hydrophilic and Lipophilic Balance) khác nhau (F127, P123, P188, L35, và L81) bằng kết tủa nano được ghi nhận là ổn định, mà không có kết tủa tạo ra, đối với tất cả các loại pluronic.

Khi điều chế từ F127 và P123, các viên nang nano được bao chitosan được đo có đường kính ổn định 100 nm hoặc nhỏ hơn, ví dụ, đường kính nằm trong khoảng từ 30 nm đến 80 nm, với đường kính trung bình 60 nm, ở 32,5°C đến 37°C. Các viên nang nano được bao chitosan điều chế từ P188 và L35 có đường kính nằm trong khoảng từ 209 nm đến 688 nm, với đường kính trung bình 500 nm. Các viên nang nano được bao chitosan điều chế từ L81 có đường kính lên đến 1,4 μm . Các viên nang nano được bao chitosan điều chế từ F127, P123, P188, và L35 có độ phân tán 0,3 hoặc nhỏ hơn, thường có độ phân tán đơn nhất. Các viên nang nano được bao chitosan điều chế từ L81 có kích thước micro, cho thấy độ phân tán lớn nhất định. Về điện tích bề mặt, đo được trung bình là khoảng +20 mV bởi vì viên nang pluronic được bao ổn định chitosan.

Từ kết quả này, lưu ý rằng pluronic có HLB nằm trong khoảng từ 8 đến 29

đều thích hợp cho việc tối ưu hóa các chế phẩm viên nang nano được bao chitosan. Phụ thuộc vào loại pluronic và nhiệt độ, các viên nang nano được bao chitosan có thể được tạo ra có đường kính 700 nm hoặc nhỏ hơn, từ 30 đến 500 nm, từ 30 đến 300 nm, hoặc từ 30 đến 100 nm.

Mặc dù không có kích thước nano, viên vi nang có thể được cấu trúc ngay cả ở chỉ số HLB 8 hoặc nhỏ hơn, chứng tỏ rằng các viên nang được bao chitosan có kích thước nano và micro có thể được cấu trúc nếu cần để, ví dụ, dùng cho vị trí khu trú.

Ví dụ 1-3. Tối ưu hóa điều chế viên nang nano được bao chitosan theo trọng lượng phân tử của chitosan

Trên cơ sở kết quả của Ví dụ 1-1 và 1-2, các điều kiện tối ưu được thiết lập có xét đến điều kiện pluronic để điều chế các viên nang nano được bao chitosan theo trọng lượng phân tử chitosan (3 kDa đến 100 kDa).

Để điều chế các viên nang nano được bao chitosan của sáng chế, vật liệu tương thích sinh học pluronic F127 (poloxame 407), mà đã được FDA chấp thuận, được sử dụng. Các viên nang nano được bao chitosan được điều chế sử dụng phương pháp kết tủa nano. Nói vắn tắt, 20 mg pluronic F127 được hòa tan trong 1 ml axeton thu được dung dịch phản ứng mà tiếp theo từ từ được nhỏ giọt vào 4 ml nước khử ion có khuấy ở 530 rpm. Trong khi phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, axeton được loại bỏ bằng cách cho bay hơi tự nhiên thu được hạt nano gồm pluronic (PluNC). Chitosan được thêm vào PluNC và được trộn ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ hoặc lâu hơn thu được các viên nang nano được bao chitosan (ChiNC) của sáng chế. Trong trường hợp này, PluNC được bao chitosan có trọng lượng phân tử là 3, 10, 20, 50, và 100 kDa. ChiNC điều chế được theo trọng lượng phân tử của chitosan được phân tích về hình thái học, kích thước, chỉ số đa phân tán (PDI), và điện tích bề mặt bằng máy phân tích kích thước hạt (Zetasizer, Nono-Zs, Malvern) và soi dưới kính hiển vi điện tử truyền qua. Kết quả được mô tả trên FIG. 3.

Chitosan được trộn với lượng từ 0,001 đến 200 phần trọng lượng với

pluronic. Khi lượng chitosan nhỏ hơn 0,001 phần trọng lượng, hạt nano không được bao chitosan thỏa đáng, khiến nó khó có điện tích dương trên bề mặt. Lớn hơn 200 phần trọng lượng của chitosan khiến cho các viên nang nano có kích thước quá lớn hoặc kết tủa một phần. Trong các thí nghiệm tiếp theo, pluronic được trộn với chitosan với các lượng bằng nhau.

Như được thể hiện trên FIG. 3, đối với kích thước hạt (a), khi được bao chitosan có trọng lượng phân tử 20 kDa, hạt nano được tạo ra trong các viên nang nano được bao chitosan ChiNC (ChiNC 3K, ChiNC 10K, và ChiNC 20K) có đường kính 100 nm hoặc nhỏ hơn trong khi việc dùng chitosan có trọng lượng phân tử 50 kDa và 100 kDa tạo ra các viên nang nano được bao chitosan ChiNC (ChiNC 50K và ChiNC 100K) có đường kính khoảng 200 nm. Về độ đa phân tán (b), các viên nang nano được bao chitosan có trọng lượng phân tử 20 kDa hoặc nhỏ hơn, ChiNC (ChiNC 3K, ChiNC 10K, và ChiNC 20K) được ghi nhận là có chỉ số đa phân tán 0,2 hoặc nhỏ hơn trong khi trong các viên nang nano được bao chitosan có trọng lượng phân tử 50 kDa và 100 kDa, ChiNC (ChiNC 50K và ChiNC 100K), và chỉ số đa phân tán khoảng 0,2 đến 0,3 được đo. Về điện tích bề mặt (c), PluNC đơn độc, không được bao chitosan, được ghi nhận là nhận điện tích âm khoảng -5 mV trong đó, khi được bao chitosan, các viên nang là tích điện dương bất kể trọng lượng phân tử của chúng. Ngoài ra, quan sát hình thái cho thấy các cấu trúc hình cầu trong các viên nang nano, chỉ ra rằng viên nang nano gia tăng kích thước với gia tăng trọng lượng phân tử trong chitosan (d).

Mặc dù không được thể hiện trong bản mô tả này, chitosan với trọng lượng phân tử lớn hơn 100 kDa cần được hòa tan trong axit axetic trước khi được dùng cho hạt. Tuy nhiên, khi chitosan lớn như vậy được hòa tan trong axit axetic để bao, kết tủa xảy ra, làm giảm độ ổn định trong chế phẩm.

Từ kết quả này, lưu ý rằng trong các viên nang nano được bao chitosan của sáng chế, chitosan có thể được bao ổn định trên hạt nano gồm pluronic theo phương pháp điều chế và rằng trọng lượng phân tử của chitosan được áp dụng có ảnh hưởng

đến kích thước và độ phân tán của các viên nang nano. Hơn thế nữa, chitosan có trọng lượng phân tử từ 3 đến 20 kDa cho phép việc cấu trúc các viên nang nano có kích thước nhỏ và đồng nhất và đáp ứng độ ổn định của chế phẩm.

Ví dụ 1-4. Tối ưu hóa điều chế viên nang nano được bao chitosan theo dung môi

Tối ưu hóa được thiết lập đối với các dung môi dùng trong phương pháp điều chế các viên nang nano được bao chitosan.

Về dung môi được chọn, axeton (ACE), etanol (ETH), tetrahydrofuran (THF), clorofom (CHL), và diclometan (DCM) được thử nghiệm. Bằng cách sử dụng các dung môi như vậy, các nền có thể được thiết lập để tải nạp các dược chất (hoạt chất) khác nhau về độ tan trong các dung môi.

Trước hết, 20 mg pluronic F127 được hòa tan trong 1 ml mỗi dung môi axeton, etanol, và tetrahydrofuran theo kết tủa nano, tiếp theo là phản ứng trong 2 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng từ từ được nhỏ giọt vào 4 ml nước khử ion có khuấy ở 400 rpm thu được các viên nang nano polyme mà từ đó dung môi tiếp theo được loại bỏ trong 6 giờ trong tủ thông gió. Cuối cùng, 20 mg chitosan (khử axetyl 90%, trọng lượng phân tử 10 kDa) được thêm vào các viên nang nano từ mỗi dung môi và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ thu được các viên nang nano được bao chitosan.

Đối với clorofom, nhũ tương duy nhất được sử dụng. Dung dịch chứa 20 mg pluronic F127 trong 1 ml clorofom được cho phản ứng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng từ từ được nhỏ giọt vào 4 ml nước khử ion có khuấy ở 400 rpm thu được hạt nano mà tiếp theo được phân tán sử dụng máy đồng nhất hóa trước khi dung môi được loại bỏ trong 2 giờ bằng cách làm khô trong chân không. Cuối cùng, 20 mg chitosan (khử axetyl 90%, trọng lượng phân tử 10 kDa) được thêm vào các viên nang nano polyme và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ thu được các viên nang nano được bao chitosan.

Các viên nang nano được bao chitosan 10 kDa (ChiNC 10K) điều chế được

theo kết tủa nano và nhũ tương duy nhất được phân tích về kích thước, độ phân tán, và điện tích bề mặt, sử dụng quang phổ kế tán xạ ánh sáng điện di (ELS-Z2, Otsuka).

Như có thể thấy trên FIG. 4, các viên nang nano chitosan (ChiNC 10K), điều chế được bằng kết tủa nano sử dụng các dung môi hữu cơ axeton (ACE), etanol (ETH), và tetrahydrofuran (THF), chúng đều có khả năng trộn lẫn với nước cao, đều được ghi nhận là có kích thước 60 nm và có chỉ số đa phân tán (PDI) 0,3 hoặc nhỏ hơn, có độ phân tán đơn nhất.

Ngược lại, các viên nang nano được bao chitosan (ChiNC 10K) điều chế được bằng nhũ tương duy nhất sử dụng clorofom (CHL), là dung môi hữu cơ với khả năng trộn lẫn với nước thấp, có kích thước khoảng 750 nm (giống như diclometan) và có chỉ số đa phân tán (PDI) lớn, so với các viên nang nano được bao chitosan điều chế được bằng kết tủa nano sử dụng axeton (ACE), etanol (ETH), và tetrahydrofuran (THF). Tuy nhiên, tất cả các nhóm viên nang nano được bao chitosan đều có điện tích bề mặt khoảng 20 mV, chứng tỏ rằng viên nang polyme được bao chitosan, nghĩa là, các viên nang nano được bao chitosan có thể được cấu trúc ổn định sử dụng các dung môi và quy trình khác nhau.

Ví dụ 1-5. Thiết lập phương pháp điều chế viên nang nano được tải nạp được chất

Các viên nang nano được bao chitosan tải nạp được chất trong đó được điều chế bằng kết tủa nano và tái tạo huyền phù màng và được xác định theo phương pháp điều chế. Trong trường hợp này, được chất là chất không tan cyclosporin (sau đây gọi là “CsA”).

Trong phương pháp tái tạo huyền phù màng, 0,2 mg (2% trọng lượng) hoặc 0,6 mg (6% trọng lượng) của CsA được hòa tan, cùng với 10 mg pluronic F126, trong 1 ml axeton và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ thu được dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng được để trong 2 giờ trong tủ thông gió để tạo ra màng có bay hơi axeton. Màng tạo ra được thêm 5 ml nước khử ion, được khuấy trong 30 phút hoặc lâu hơn, và được trộn với cùng trọng lượng chitosan 10 kDa như

trọng lượng của pluronic thu được viên nang nano.

Trong phương pháp kết tủa nano khác, 0,2 mg hoặc 0,6 mg CsA được khuấy, cùng với 10 mg pluronic F126, trong 1 ml axeton ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ thu được dung dịch phản ứng mà tiếp theo từ từ được nhỏ giọt vào 4 ml nước khử ion có khuấy ở 530 rpm. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ trong tủ thông gió sao cho axeton tự bay hơi. Nước khử ion chứa hạt nano đã loại axeton gồm pluronic được thêm chitosan 10 kDa với lượng giống như pluronic, tiếp theo là khuấy thu được các viên nang nano. Các viên nang nano được đo về kích thước hạt, sử dụng máy phân tích kích thước hạt và soi dưới kính hiển vi điện tử truyền qua. Kết quả được mô tả trên FIG. 5.

Như có thể thấy trên FIG. 5, các viên nang nano không chứa CsA có kích thước nhỏ hơn khoảng 2 lần khi điều chế được bằng kết tủa nano so với bằng tái tạo huyền phù màng. Các viên nang nano chứa CsA, khi điều chế được bằng tái tạo huyền phù màng, khác biệt lớn về kích thước hạt phụ thuộc vào hàm lượng của CsA. Các viên nang nano kết tụ một phần ở hàm lượng CsA 6% trọng lượng. Ngược lại, khác biệt về kích thước hạt theo hàm lượng CsA trong số các viên nang nano chứa CsA điều chế được bằng kết tủa nano là không lớn, so với khác biệt trong số các hạt nano điều chế được bằng tái tạo huyền phù màng, nhờ đó các viên nang nano có thể được cấu trúc ổn định trong giới hạn kích thước nhất định, mà không có kết tụ. Các viên nang được đo có kích thước 100 nm hoặc nhỏ hơn ở hàm lượng CsA 2% trọng lượng và kích thước 200 nm hoặc nhỏ hơn ở hàm lượng CsA 6% trọng lượng.

Số liệu này chỉ ra rằng kết tủa nano tốt hơn là được dùng cho việc cấu trúc các viên nang nano được bao chitosan có được chất được tải nạp trong đó theo sáng chế để cải thiện độ ổn định của chế phẩm.

Ví dụ 1-6. Tỷ lệ dung môi và nước cất trong kết tủa nano

Các viên nang nano điều chế được bằng kết tủa nano được đo kích thước theo tỷ lệ giữa dung môi axeton của dung dịch phản ứng và nước khử ion được sử dụng trong điều chế hạt nano trong quy trình của Ví dụ 1-5.

Các viên nang nano được bao chitosan có được chất được tải nạp trong đó được điều chế theo cách giống như kết tủa nano trong Ví dụ 1-5, với ngoại trừ là được chất được tải nạp ở mức 6% trọng lượng, với axeton và nước khử ion được trộn ở tỷ lệ 1:5 hoặc 1:4. Các viên nang nano được phân tích về kích thước hạt và kết quả được mô tả trên FIG. 6. Trong trường hợp này, kích thước của các viên nang nano trước và sau khi bao chitosan được đo.

Như được thể hiện trên FIG. 6, các viên nang nano được tạo ra có kích thước 100 nm hoặc nhỏ hơn cả trước và sau khi thêm chitosan khi axeton được trộn ở tỷ lệ 1:4 với nước khử ion, trái ngược với các viên nang nano được tạo ra ở tỷ lệ axeton: nước khử ion là 1:5.

Kết quả chỉ ra rằng các viên nang nano được bao chitosan có được chất được tải nạp trong đó theo sáng chế có thể điều chế được có kích thước ổn định bằng kết tủa nano sử dụng dung môi và nước khử ion ở tỷ lệ 1:4.

Mặc dù không được thể hiện trong bản mô tả này, các dung môi DMSO (dimetyl sulfoxit), etanol, axetonitril, tetrahydrofuran, clorofom, và diclometan cũng có thể cho phép cấu trúc các viên nang nano theo kích thước ổn định khi chúng được sử dụng ở tỷ lệ 1:4 với nước khử ion (xem Ví dụ 1-4).

VÍ DỤ 2. Thử nghiệm về độc tính tế bào của viên nang nano được bao chitosan

Các viên nang nano được bao chitosan (ChiNC) điều chế được trong Ví dụ 1-3 được thử nghiệm về độc tính tế bào.

Tế bào NIH3T3 được cấy ở mật độ 10.000 tế bào/lỗ vào đĩa 96 lỗ và được ủ trong thời gian từ 8 đến 12 giờ. Tiếp theo, tế bào được xử lý bằng 10 µg/ml, 20 µg/ml, 50 µg/ml, hoặc 100 µg/ml PluNC hoặc ChiNC, cả hai chế phẩm đều được điều chế trong Ví dụ 1-3, trong 24 giờ và được phân tích về khả năng sống của tế bào sử dụng CCK8 (kit đếm tế bào-8) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Kết quả được mô tả trên FIG. 7. Trong trường hợp này, khả năng sống của tế bào đối với mỗi nhóm điều trị được thể hiện so với 100% đối với tế bào NIH3T3 không điều trị làm

đối chứng.

Như được thể hiện trên FIG. 7, PluNC hoặc ChiNC cho phép khả năng sống của tế bào 90% hoặc cao hơn ở tất cả các nồng độ.

Số liệu chứng minh rằng các viên nang nano được bao chitosan của sáng chế là tương thích sinh học cao mà không có độc tính tế bào.

VÍ DỤ 3. Điều kiện điều chế đối với viên nang nano được bao chitosan có hoạt chất không tan (tan trong chất béo) được tải nạp trong đó

Theo sáng chế, điều kiện điều chế được thiết lập cho các viên nang nano được bao chitosan chứa hoạt chất, đặc biệt, chất chống ung thư tan trong chất béo (paclitaxel, docetaxel), chất chống viêm (dexamethason), chất ức chế miễn dịch (xyclosporin A), chất chống oxy hóa (tocopheryl axetat), chất chống nhăn (retinyl palmitat), chế phẩm chống rụng tóc (minoxidil, finasteride), và chất chống lão hóa (tocopheryl axetat, retinyl palmitat).

Dung dịch chứa docetaxel, paclitaxel, dexamethason, tocopheryl axetat, xyclosporin A, hoặc retinyl palmitat trong 1 ml axeton được trộn và phản ứng với 20 mg pluronic F127 trong 2 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng từ từ được nhỏ giọt vào 4 ml nước khử ion có khuấy ở 400 rpm để điều chế các viên nang nano polyme được tải nạp được chất mà từ đó axeton tiếp theo được loại bỏ trong 6 giờ trong tủ thông gió. Cuối cùng, 20 mg chitosan (khử axetyl 90%, trọng lượng phân tử 10 kDa) được thêm vào các viên nang nano polyme và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng thu được các viên nang nano được bao chitosan có được chất được tải nạp trong đó. Dược chất không được tải nạp được loại bỏ bằng siêu lọc (Bộ lọc Amicon Ultra-15).

Một cách riêng rẽ, dung dịch chứa finasteride, minoxidil, tocopheryl axetat, hoặc retinyl palmitat trong 1 ml etanol được trộn và phản ứng với 20 mg pluronic F127 trong 2 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng từ từ được nhỏ giọt vào 4 ml nước khử ion có khuấy ở 400 rpm (vòng/phút) để điều chế các viên nang nano polyme được tải nạp được chất mà từ đó etanol tiếp theo được loại bỏ trong 6 giờ trong tủ

thông gió. Cuối cùng, 20 mg chitosan (khử axetyl 90%, trọng lượng phân tử 10 kDa) được thêm vào các viên nang nano polyme và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng thu được các viên nang nano được bao chitosan có được chất được tải nạp trong đó. Dược chất không được tải nạp được loại bỏ bằng siêu lọc (Bộ lọc Amicon Ultra-15).

ChiNC 10K được tải nạp được chất điều chế được theo cách đó được phân tích về kích thước, độ phân tán, và điện tích bề mặt sử dụng quang phổ kế tán xạ ánh sáng điện di (ELS-Z2, Otsuka).

Ví dụ 3-1. Điều chế các viên nang nano được bao chitosan có paclitaxel và docetaxel được tải nạp trong đó

Như được thể hiện trên FIG. 8, các viên nang nano được tải nạp paclitaxel (PTX) có thể được điều chế và tải nạp này không có ảnh hưởng đáng kể đến kích thước, độ phân tán, và điện tích bề mặt cho đến khi đạt tới mức lên đến 0,1% trọng lượng. Ở hàm lượng tải nạp 0,2% trọng lượng, các viên nang nano được mở rộng đến đường kính lên đến 3 μm , nhưng không kết tủa. Do đó, phát hiện ra rằng vi nang được bao chitosan có được chất được tải nạp trong đó ở hàm lượng này có thể điều chế được cho ứng dụng khu trú. Tuy nhiên, kết tủa một phần xảy ra khi được chất được tải nạp ở mức 0,5% trọng lượng.

Docetaxel (DOC) được ghi nhận là được tải nạp ổn định ở mức lên đến 2% trọng lượng vào các viên nang nano được bao chitosan. Ngoài ra, các điều kiện điều chế đảm bảo tải lượng của dược chất ở mức lên đến 3% trọng lượng mà không kết tủa đã được tính toán. Do đó, các viên nang nano được bao chitosan và vi nang được bao chitosan, mỗi loại đều có chất chống ung thư được tải nạp trong đó, có thể được điều chế.

Ví dụ 3-2. Điều chế viên nang nano được bao chitosan có cyclosporin A và dexamethason được tải nạp trong đó

Như có thể thấy trên FIG. 9, Cyclosporin A (CsA) được tải nạp ổn định ở mức lên đến 5% trọng lượng trong các viên nang nano được bao chitosan. Ngoài ra,

các điều kiện điều chế đảm bảo tải lượng của dược chất ở mức lên đến 10% trọng lượng mà không kết tủa đã được tính toán. Ở hàm lượng tải nạp 5% trọng lượng, các viên nang nano được bao chitosan được thu. Xét về khả năng ứng dụng của các viên nang nano được bao chitosan lớn hơn đôi chút cho liệu pháp khu trú, dược chất có thể được tải nạp ở mức lên đến 10% trọng lượng. Ngoài ra, thử nghiệm về độ nhạy nhiệt độ chỉ ra rằng các viên nang nano được bao chitosan có kích thước hạt 700 nm hoặc lớn hơn ở 10°C và 100 nm hoặc nhỏ hơn (30 đến 100 nm) ở 32,5°C hoặc 37°C.

Dexamethason (DEX) có thể được tải nạp tối ưu ở mức lên đến 3% trọng lượng và không có kết tủa ở hàm lượng tải nạp lên đến 5% trọng lượng, sao cho các viên nang nano được bao chitosan với kích thước 900 nm có thể được điều chế.

Ví dụ 3-3. Điều chế viên nang nano được bao chitosan có retinyl palmitat và tocopheryl axetat được tải nạp trong đó

Như được thể hiện trên FIG. 10, retinyl palmitat (RP) được ghi nhận là được tải nạp ổn định ở mức lên đến 5% trọng lượng trong các viên nang nano được bao chitosan. Ngoài ra, ở hàm lượng tải nạp 10% trọng lượng, các viên nang nano được bao chitosan có kích thước lớn tới mức 100 nm, nhưng vẫn không thay đổi về độ phân tán và diện tích bề mặt. Do đó, chúng được điều chế ổn định ở hàm lượng tải nạp này, mà không kết tủa.

Như có thể thấy từ số liệu của Bảng 2, dưới đây, retinyl palmitat có thể được tải nạp làm hoạt chất ở hàm lượng cao bằng 20% trọng lượng bởi vì các viên nang nano, mặc dù có kích thước gia tăng, không khác biệt nhiều về độ phân tán và diện tích bề mặt ở hàm lượng tải nạp này.

Bảng 2

Hàm lượng tải nạp (% trọng lượng)	Kích thước (nm)	PDI	Diện tích
0	52	0,18	25,3

2	53	0,20	22,8
5	67	0,28	23,6
10	104	0,25	20,8
20	254	0,31	17,5

Về tocopheryl axetat (TA), tải lượng tối ưu của nó lên đến 2% trọng lượng, mà không xảy ra kết tủa ở mức lên đến 5% trọng lượng. Do đó, các viên nang nano được bao chitosan có kích thước 90 nm có thể được điều chế, với dược chất được tải nạp trong đó.

Ví dụ 3-4. Điều chế viên nang nano được bao chitosan có minoxidil và finasteride được tải nạp trong đó

Như có thể thấy trên FIG. 11, minoxidil (MX) không ảnh hưởng đáng kể đến kích thước, độ phân tán, và diện tích bề mặt của các viên nang nano được bao chitosan cho đến khi tải lượng của nó đạt đến 5% trọng lượng và do đó có thể tùy ý được nạp vào các viên nang nano được bao chitosan.

Ngoài ra, finasteride (FS) có thể được tải nạp tối ưu ở mức lên đến 0,1% trọng lượng và không gây kết tủa ở mức lên đến 2% trọng lượng, nhờ đó cho phép điều chế vi nang được bao chitosan có kích thước lớn tới mức 4 μm . Ngoài ra, các viên nang nano được bao chitosan có dược chất được tải nạp vào đó ở mức 5% trọng lượng là rất khác biệt về độ phân tán và diện tích bề mặt so với các viên nang nano được bao chitosan không có dược chất được tải nạp trong đó. Do đó, điều kiện tối ưu đối với dược chất là lên đến 0,1% trọng lượng. Để sử dụng trong phân phối khu trú thông qua viên vi nang, dược chất cần được tải nạp ở mức lớn tới mức 2% trọng lượng.

Như được đề cập trên đây, điều kiện điều chế được thiết lập cho các viên nang nano được bao chitosan có kích thước 100 nm hoặc nhỏ hơn mà hoạt chất không tan (tan trong chất béo) được tải nạp vào đó ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1%

trọng lượng đến 20% trọng lượng. Do đó, chúng có thể được áp dụng cho việc tối ưu hóa đối với điều kiện điều chế của các viên nang nano được bao chitosan mà hoạt chất như tetradrin, astaxanthin, curcumin, ascorbyl palmitat, este phenetyl của axit cafeic (CAPE), rau má, beta-sitosterol, ascorbyl tetraisopalmitat, tripeptit collagen, và dạng tương tự, được tải nạp vào đó.

VÍ DỤ 4. Điều kiện điều chế đối với viên nang nano được bao chitosan có hoạt chất tan trong nước được tải nạp trong đó

Theo sáng chế, điều kiện điều chế được thiết lập cho các viên nang nano được bao chitosan mà được chất tan trong nước bao gồm chất chống ung thư (doxorubixin), chất sinh miễn dịch (ovalbumin), protein dưới dạng chất điều trị, và thuốc (albumin huyết thanh bò, BSA) được tải nạp trong đó.

Dung dịch chứa 20 mg pluronic F127 trong 1 ml axeton được cho phản ứng trong 2 giờ. Tiếp theo, dung dịch phản ứng từ từ được nhỏ giọt vào 4 ml nước khử ion có khuấy ở 400 rpm thu được hạt nano polyme mà từ đó axeton được loại bỏ trong 6 giờ trong tủ thông gió. Cuối cùng, 20 mg chitosan (khử axetyl 90%, trọng lượng phân tử 10 kDa) được thêm vào hạt nano polyme và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ thu được các viên nang nano được bao chitosan.

Dược chất tan trong nước (doxorubixin, BSA, hoặc ovalbumin) được thêm vào các viên nang nano được bao chitosan thu được theo cách đó, và tiếp theo được ủ ở 4°C trong 2 giờ. Dược chất không được tải nạp được loại bỏ bằng siêu lọc (Bộ lọc Amicon Ultra-15), tiếp theo là tối ưu hóa điều kiện tải nạp.

Dược chất không được tải nạp được phân tích bằng độ hấp thụ (480 nm) đối với doxorubixin và bằng độ hấp thụ (580 nm) thông qua thử nghiệm xanh Coomassie đối với BSA và ovalbumin.

Các viên nang nano được bao chitosan (ChiNC 10K) có được chất tan trong nước được tải nạp vào đó được phân tích về kích thước, độ phân tán, và điện tích bề mặt bằng quang phổ kế tán xạ ánh sáng điện di (ELS-Z2, Otsuka).

Ví dụ 4-1. Điều chế viên nang nano được bao chitosan có doxorubicin được tải nạp vào đó

Không giống được chất tan trong chất béo, được chất tan trong nước được tải nạp ở nhiệt độ thấp (4°C) sử dụng các đặc trưng đáp ứng với nhiệt độ của các viên nang nano được bao chitosan (mở rộng thể tích đến kích thước 1 μm ở 4°C) như được thể hiện trên FIG. 12.

Các viên nang nano được bao chitosan có doxorubicin (DOX) được tải nạp vào đó là giống nhau về tất cả các đặc điểm là kích thước, độ phân tán, và điện tích bề mặt, như được thể hiện trên FIG. 13. Cụ thể, được chất có thể được tải nạp ổn định ở mức lên đến 10% trọng lượng. Mặc dù không được thể hiện trên FIG. 13, viên vi nang có thể được tạo ra ngay cả ở hàm lượng tải nạp 20% trọng lượng.

Hàm lượng tải nạp tối ưu được ghi nhận là 6% trọng lượng khi đo bằng thử nghiệm hấp thụ.

Ví dụ 4-2. Điều chế các viên nang nano được bao chitosan có ovalbumin được tải nạp trong đó

Như được thể hiện trên FIG. 14, các viên nang nano được bao chitosan có ovalbumin (OVA) được tải nạp vào đó là giống nhau về kích thước, độ phân tán, và điện tích bề mặt, mà không kết tủa, cho đến khi hàm lượng tải nạp là 5% trọng lượng. Thử nghiệm hấp thụ chỉ ra rằng hàm lượng tải nạp 3% trọng lượng là tối ưu.

Ví dụ 4-3. Điều chế viên nang nano được bao chitosan có albumin huyết thanh bò (BSA) được tải nạp vào đó

Như được thể hiện trên FIG. 15, các viên nang nano được bao chitosan giống nhau về kích thước, độ phân tán, và điện tích bề mặt cho đến khi BSA (67 kDa), là được chất mẫu cho các protein khác nhau dưới dạng chất điều trị, được tải nạp ở mức lên đến 5% trọng lượng. Các viên nang nano cho phép được chất được tải nạp ổn định vào đó, mà không kết tủa. Hàm lượng tải nạp tối ưu được ghi nhận là 4% trọng lượng khi đo bằng thử nghiệm hấp thụ.

Như được đề cập trên đây, điều kiện điều chế được thiết lập cho các viên nang nano được bao chitosan có kích thước 100 nm hoặc nhỏ hơn mà hoạt chất tan trong nước được tải nạp vào đó ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng đến 20% trọng lượng. Do đó, chúng có thể được áp dụng cho việc tối ưu hóa đối với điều kiện điều chế của các viên nang nano được bao chitosan mà hoạt chất như phospholipaza A2 (PLA2), yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi cơ bản (b-FGF), yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (VEGF) và dạng tương tự được tải nạp vào đó.

VÍ DỤ 5. Độ ổn định bào chế của viên nang nano được bao chitosan có được chất được tải nạp vào đó

Ví dụ 5-1. Độ ổn định bào chế của viên nang nano được bao chitosan có được chất được tải nạp trong đó

Trên cơ sở phương pháp và điều kiện điều chế đã thiết lập đối với các viên nang nano được bao chitosan trong Ví dụ 4, các viên nang nano được bao chitosan có các dược chất được tải nạp trong đó được điều chế trong đó cyclosporin A (CsA) không tan được sử dụng làm dược chất không tan và các dược chất có bán trên thị trường Nile red và pyren được sử dụng làm các dược chất không tan mẫu.

Cùng với 10 mg pluronic F126, 0,2 mg hoặc 0,5 mg CsA, Nile red, hoặc pyren được thêm vào 1 ml axeton và được trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ tạo ra hỗn hợp phản ứng mà tiếp theo từ từ được nhỏ giọt vào 4 ml nước khử ion có khuấy ở 530 rpm. Tiếp tục khuấy trong 4 giờ trong tủ thông gió cho phép axeton tự bay hơi. Sau khi loại bỏ axeton, hạt nano gồm pluronic trong nước khử ion được trộn với cùng trọng lượng chitosan 10 kDa với trọng lượng của pluronic thu được các viên nang nano được bao chitosan có dược chất được tải nạp trong đó (CsA@ChiNC, Nile red@ChiNC, và Pyren@ChiNC, respectively). CsA@ChiNC, Nile red@ChiNC, và Pyren@ChiNC được phân tích về độ ổn định bằng cách theo dõi kết tủa trong khi chúng được để ở nhiệt độ trong phòng. Kết quả được thể hiện trên FIG. 16.

Như có thể thấy trên FIG. 16, tất cả CsA@ChiNC, Nile red@ChiNC, và

Pyren@ChiNC đều không kết tủa.

Từ số liệu này, lưu ý rằng các viên nang nano được bao chitosan có các dược chất được tải nạp trong đó theo sáng chế là ổn định về bào chế.

Ví dụ 5-2. Độ ổn định đông khô của viên nang nano được bao chitosan có dược chất được tải nạp trong đó

Các chế phẩm viên nang nano được bao chitosan được thử nghiệm về độ ổn định, đặc biệt độ ổn định trong nước khử ion và PBS và trước và sau khi làm đông khô.

FIG. 17 thể hiện độ ổn định của các viên nang nano được bao chitosan có cyclosporin A và retinyl palmitat (RP) được tải nạp trong đó khi đo trong các điều kiện 37°C và 100 rpm. Như có thể thấy, các kích thước tương tự được phát hiện trong cả nước khử ion (DIW) và PBS sau 4 tuần, chứng tỏ rằng các viên nang nano có thể được duy trì một cách ổn định.

Độ ổn định cao của các viên nang nano được bao chitosan cũng được xác nhận khi chúng được ghi nhận là không trải qua quá trình thay đổi kích thước cũng như không kết tủa trước và sau khi làm đông khô (trước khi FD hoặc B.F: trước khi làm khô ở nhiệt độ thấp và sau khi FD hoặc A.F: sau khi làm khô ở nhiệt độ thấp). Cụ thể, các viên nang nano dễ dàng tạo huyền phù lại ngay cả khi không có mặt của chất bảo vệ đông lạnh trong quá trình làm đông khô.

VÍ DỤ 6. Hiệu quả phân phối dược chất qua da của viên nang nano được bao chitosan có dược chất được tải nạp trong đó

Các chế phẩm phân phối qua da đối với dược chất hoặc hoạt chất luôn là các món thu hút trong các lĩnh vực dược phẩm và mỹ phẩm. Các viên nang nano được bao chitosan có các dược chất được tải nạp trong đó theo sáng chế được phân tích về hiệu quả phân phối dược chất.

Ví dụ 6-1. Tối ưu hóa loại chitosan cho việc thẩm qua da bằng hệ tế bào khuếch tán Franz

Trong Ví dụ 1-3, hạt nano được bao chitosan có trọng lượng phân tử 20 kDa hoặc nhỏ hơn (ChiNC 3K, ChiNC 10K, và ChiNC 20K) được phát hiện là tạo ổn định hạt nano chitosan có kích thước 100 nm hoặc nhỏ hơn. Để xác định liệu hạt nano được bao chitosan có được tối ưu hóa về độ thấm qua da hay không, hệ tế bào khuếch tán Franz được sử dụng.

Trong hệ tế bào khuếch tán Franz, chế phẩm bao gồm dược chất được đặt vào buồng cho trong khi buồng nhận được nạp nước muối sinh lý như PBS (nước muối đệm phosphat), với lớp thấm, như màng thấm, da động vật hoặc da nuôi cấy tế bào, được cố định giữa buồng cho và buồng nhận. Độ thấm qua da có thể được xác định bằng cách đo lượng dược chất khuếch tán từ buồng cho sang buồng nhận.

Trong hệ tế bào khuếch tán Franz, 5 ml PBS (pH 7,4 chứa 0,05% polysorbate 80) được thêm vào buồng nhận, da chết của người với kích thước 1,5 x 1,5 cm được cố định giữa buồng nhận và buồng cho, và mỗi mẫu được đặt vào buồng cho. Điều kiện 37°C và 600 rpm được đặt trong buồng nhận và 500 μ l của mẫu được thu hồi mỗi lần ở các lần mẫu 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 18, và 24 giờ. Dược chất đi qua da được định lượng theo thời gian bằng HPLC. Kết quả được mô tả trên FIG. 18.

Như được thể hiện trên FIG. 18, CsA có độ thấm qua da cao nhất khi được dùng cho các viên nang nano được bao chitosan điều chế từ chitosan 10 kDa (ChiNC 10K). Khác biệt có ý nghĩa thống kê từ chitosan 3kDa được đánh giá là do điện tích bề mặt cao hơn của ChiNC 10K so với ChiNC 3K như được thể hiện trên FIG. 3.

Các viên nang nano chitosan (ChiNC 10K) điều chế từ chitosan 10 kDa có độ thấm qua da gia tăng đáng kể so với viên nang polyme mà không có lớp bao chitosan (PluNC), và có độ thấm qua da cao hơn 6 lần hoặc hơn so với chế phẩm liposom được sử dụng phổ biến nhất.

Theo kết quả đánh giá việc sử dụng RP làm dược chất, RP có độ thấm qua da cao hơn 14 lần hoặc hơn khi được tải nạp theo điều kiện tối ưu ChiNC 10K so với khi RP đơn độc được thử làm đối chứng, chứng tỏ rằng chitosan 10 kDa có thể cải thiện độ thấm qua da của dược chất.

Ví dụ 6-2. Đo độ thấm qua da của viên nang nano được bao chitosan bằng cách sử dụng hệ tế bào khuếch tán Franz

Tính thấm qua da của các viên nang nano và các viên nang nano được bao chitosan được đo sử dụng hệ tế bào khuếch tán Franz theo cách giống như trong Ví dụ 6-1.

Các viên nang nano được bao chitosan chứa 2% trọng lượng Nile red (Nile red@ChiNC) được thêm vào buồng cho với lượng 2 mg/ml. Về đối chứng, Nile red đơn độc, hoặc các viên nang nano chứa Nile red mà không có lớp bao chitosan (Nile red@PluNC) được sử dụng. Sau khi các điều kiện 37°C và 600 rpm được đặt cho buồng nhận, 500 µl của mẫu được lấy từ buồng nhận mỗi lần ở các thời điểm lấy mẫu 0,5, 1, 2, 3, 8, 12, và 24 giờ. Mức huỳnh quang trong các mẫu lấy tại các thời điểm định trước được đo. Kết quả được mô tả trên FIG. 19.

Như được thể hiện trên FIG. 19, Nile red đơn độc hầu như không thấm vào da trong khi độ thấm qua da được gia tăng đối với sử dụng Nile red@PluNC và Nile red@ChiNC. Cụ thể, Nile red@ChiNC làm tăng độ thấm qua da bốn lần hoặc hơn so với Nile red@PluNC.

Kết quả chứng tỏ độ thấm qua da vượt trội của các viên nang nano được bao chitosan có các dược chất được tải nạp trong đó theo sáng chế.

VÍ DỤ 7. Sự phân phối qua da trong mô hình động vật

Ví dụ 7-1. Sự phân phối qua da của Nile red thông qua viên nang nano được bao chitosan trong mô hình động vật

Các viên nang nano được bao chitosan chứa 2% trọng lượng thuốc nhuộm Nile red (Nile red@ChiNC) điều chế được trong Ví dụ 4 được kiểm soát để có nồng độ 2 mg/ml và được dùng ở liều 300 µl trong 5 ngày cho vị trí lưng được cạo của mỗi chuột nhắt. Sau đó, da lưng được lấy mẫu và cố định trong 12 giờ trong 10% formalin trung tính. Da đã cố định được nhúng vào hỗn hợp OCT (nhiệt độ cắt tối ưu) và được kết đông nhanh bằng nitơ lỏng ở -20°C hoặc thấp hơn, tiếp theo là cắt

thành các khối dày 20 μm bằng máy cắt lạnh. Các khối được gắn với lam kính để thu được các mẫu mô da. Chúng được rửa bằng nước khử ion và phân bố của Nile red trong da được ghi nhận dưới kính hiển vi huỳnh quang. Kết quả được mô tả trên FIG. 20.

Như được thể hiện trên FIG. 20, khi Nile red@ChiNC được dùng cho da, Nile red được tìm thấy bên trong mô da.

Từ số liệu này, có thể thấy rằng các viên nang nano được bao chitosan có các dược chất được tải nạp trong đó theo sáng chế có thể phân phối dược chất qua da.

Ví dụ 7-2. Hiệu quả của dược chất khi phân phối qua da

Xyclosporin A được sử dụng làm chất điều trị đối với bệnh vẩy nến và dị ứng và được thông báo là có hiệu quả đối với sự mọc tóc. Tuy nhiên, xyclosporin A được phân phối giới hạn vào da bởi vì nó không tan trong nước do tính kỵ nước cao của nó. Do đó, xyclosporin A cần được hòa tan trong dung môi hữu cơ như axeton trước khi dùng cho da. Khi được dùng cho da, tuy nhiên, dung môi hữu cơ như vậy có thể kích ứng da và làm mất hàng rào bảo vệ da.

Do đó, sự thâm có hiệu quả của xyclosporin A vào da mà không gây kích ứng hoặc tổn thương da có thể gia tăng hiệu quả mọc tóc của nó, dẫn đến hiệu quả điều trị vượt trội đối với chứng rụng tóc. Do đó, các viên nang nano được bao chitosan theo sáng chế được kiểm tra về sự phân phối qua da của xyclosporin A về hiệu quả mọc tóc của nó.

Thí nghiệm mọc tóc (lông) được thực hiện. Trong trường hợp này, chuột nhắt cái C57B/6 đen ở 7 tuần tuổi có lưng được cạo theo hướng dẫn của nền tảng Bộ An toàn Dược phẩm và Thực phẩm. Các chuột nhắt được cạo được chia thành các nhóm được xử lý (điều trị) bằng: nước muối (đối chứng (CTL)); xyclosporin A trong axeton (CsA); và các viên nang nano được bao chitosan chứa 5% trọng lượng xyclosporin A điều chế được trong Ví dụ 4 (CsA@ChiNC). Mỗi mẫu được dùng năm lần mỗi tuần trong 4 tuần (ở liều duy nhất 50 mg/kg đối với CsA). Hiệu quả

mọc lông tóc được kiểm tra bằng mắt thường, và kết quả được mô tả trên FIG. 21.

Như được thể hiện trên FIG. 21, khi được xử lý bằng xyclosporin A trong axeton (CsA), năm chuột nhất đều được ghi nhận là mọc lông vào tuần 4 tại đó hiệu quả mọc lông tối đa có thể thu được, trong khi lông mọc tự nhiên ở tỷ lệ nhỏ hơn 5 % trong nhóm đối chứng (CTL). Đối với nhóm được xử lý bằng CsA đơn độc, xét thấy rằng mô da và hàng rào bảo vệ da bị tổn thương bởi axeton trong đó CsA được hòa tan sao cho được chất CsA thấm vào da tổn thương.

Mọc lông được ghi nhận ở bốn trong số năm chuột nhất trong nhóm CsA@ChiNC. CsA@ChiNC có hiệu quả mọc lông cao bằng 80% hiệu quả của CsA đơn độc.

Ngoài ra, các mẫu da lưng được lấy từ chuột nhất trong mỗi nhóm và được phân tích về số lượng và kích thước của nang, và kết quả được mô tả trên các FIG. 21 (b) và (c).

Như được thể hiện trên các FIG. 21 (b) và (c), số lượng và kích thước tương tự của nang lông (nang tóc) được phát hiện giữa các nhóm được xử lý bằng CsA trong axeton (D) và CsA@ChiNC (C).

Số liệu này chỉ ra rằng các viên nang nano được bao chitosan có các dược chất được tải nạp trong đó theo sáng chế là vượt trội về độ thấm qua da và hiệu quả phân phối dược chất qua da và có thể được sử dụng làm công nghệ nền tảng để chuyển các dược chất không tan vào cơ thể người và động vật.

VÍ DỤ 8. Gia tăng độ sinh khả dụng của hoạt chất bằng cách dùng qua đường miệng viên nang nano

Các viên nang nano có xyclosporin A (CsA) được tải nạp trong đó được dùng qua đường miệng cho chuột cống Sprague-Dawley đực (200 đến 250 g). Trong trường hợp này, các viên nang nano có CsA được nạp vào đó ở mức 5% trọng lượng (1 ml nước khử ion, 50 mg/kg) được dùng sử dụng kim tiêm cấp thức ăn. Máu được lấy mẫu 2, 4, 6, 8, 12, và 24 giờ sau khi dùng, và được phân tích định lượng bằng

HPLC.

Thời gian bán thải trong máu và độ sinh khả dụng của CsA được gia tăng trong nhóm được xử lý bằng các viên nang nano được bao chitosan, so với nhóm được xử lý bằng các viên nang nano không có chitosan.

Ngoài ra, để sử dụng trong thí nghiệm mọc lông tóc, chuột nhắt cái C57B/6 đen ở 7 tuần tuổi có vị trí lưng được cạo theo hướng dẫn của Bộ An toàn Dược phẩm và Thực phẩm theo cách giống như trong Ví dụ 7. Các dung dịch CsA và CsA@ChiNC được dùng qua đường miệng ba lần mỗi tuần trong 4 tuần như được mô tả trên đây. Hiệu quả mọc lông tóc cao hơn được ghi nhận trong nhóm dùng CsA@ChiNC so với trong nhóm dùng CsA. Kết quả này đạt được là nhờ độ sinh khả dụng được cải thiện bởi các viên nang nano được bao chitosan, chứng tỏ rằng hệ phân phối được chất sử dụng các viên nang nano được bao chitosan của sáng chế có hiệu quả phân phối được chất vượt trội.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nang nano có kích thước hạt từ 30 đến 100 nm, trong đó hạt nano có kích thước hạt từ 5 đến 50 nm bao gồm hoạt chất và Pluronic™ được bao chitosan với trọng lượng phân tử từ 3 đến 20 KDa, trong đó

hoạt chất là một thuốc được chọn từ nhóm gồm paclitaxel, docetaxel, tetradrin, xyclosporin A, dexamethason, tocopheryl axetat, astaxanthin, curcumin, ascorbyl palmitat, este phenetyl của axit cafeic (CAPE), retinyl palmitat, minoxidil, finasteride, rau má, beta-sitosterol, ascorbyl tetraisopalmitat, và tripeptit collagen, doxorubixin, phospholipaza A2 (PLA2), ovalbumin, albumin huyết thanh bò, yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi cơ bản (b-FGF), và yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (VEGF),

Pluronic™ có cân bằng ưa nước-ưa lipid (HLB) từ 8 đến 29,

Pluronic™ là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm Pluronic™ L35, Pluronic™ L43, Pluronic™ L44, Pluronic™ L64, Pluronic™ F68, Pluronic™ P84, Pluronic™ P85, Pluronic™ F87, Pluronic™ F88, Pluronic™ F98, Pluronic™ P103, Pluronic™ P104, Pluronic™ P105, Pluronic™ F108, Pluronic™ P123, và Pluronic™ F127, và

hạt nano được bao chitosan qua liên kết vật lý.

2. Phương pháp sản xuất viên nang nano, phương pháp này bao gồm:

bước thứ nhất là điều chế dung dịch phản ứng bằng cách hòa tan hoạt chất và Pluronic™ có HLB từ 8 đến 29 trong dung môi hữu cơ và cho hỗn hợp thu được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng;

bước thứ hai là điều chế hạt nano có kích thước hạt từ 5 đến 50 nm theo phương pháp kết tủa nano bằng cách thêm nhỏ giọt dung dịch phản ứng trong bước thứ nhất vào nước cất và khuấy liên tục hỗn hợp thu được để loại bỏ dung môi hữu cơ của dung dịch phản ứng nhờ bay hơi tự nhiên; và

bước thứ ba là bao hạt nano trong bước thứ hai bằng chitosan qua liên kết

vật lý bằng cách thêm chitosan với trọng lượng phân tử từ 3 đến 20 KDa vào hạt nano trong nước cất và khuấy hỗn hợp thu được,

trong đó Pluronic™ là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm Pluronic™ L35, Pluronic™ L43, Pluronic™ L44, Pluronic™ L64, Pluronic™ F68, Pluronic™ P84, Pluronic™ P85, Pluronic™ F87, Pluronic™ F88, Pluronic™ F98, Pluronic™ P103, Pluronic™ P104, Pluronic™ P105, Pluronic™ F108, Pluronic™ P123, và Pluronic™ F127.

3. Viên nang nano theo điểm 1, trong đó hoạt chất được sử dụng với lượng lớn hơn 0 phần trọng lượng đến 20 phần trọng lượng, tính trên 100 phần trọng lượng của Pluronic™.
4. Viên nang nano theo điểm 1, trong đó dung môi hữu cơ trong bước thứ nhất ít nhất là một dung môi được chọn từ nhóm gồm axeton, DMSO (dimethyl sulfoxit), etanol, axetonitril, tetrahydrofuran, clorofom, và diclometan.
5. Viên nang nano theo điểm 1, trong đó nước cất trong bước thứ hai có thể tích lớn hơn 4 lần thể tích của dung môi hữu cơ trong bước thứ nhất.
6. Viên nang nano theo điểm 1, trong đó viên nang nano gia tăng độ thấm qua da lên hai lần hoặc lớn hơn, so với hoạt chất đơn độc.
7. Hệ phân phối dược chất, bao gồm viên nang nano theo điểm 1.
8. Hệ phân phối dược chất theo điểm 7, trong đó hệ phân phối dược chất là chế phẩm dùng ngoài da hoặc chế phẩm dùng qua đường miệng.
9. Mỹ phẩm, bao gồm viên nang nano theo điểm 1.
10. Thực phẩm chức năng, bao gồm viên nang nano theo điểm 1.
11. Chế phẩm dùng cho thiết bị y tế, bao gồm viên nang nano theo điểm 1.
12. Chế phẩm dùng cho nhu cầu thiết yếu hằng ngày, bao gồm viên nang nano theo điểm 1.

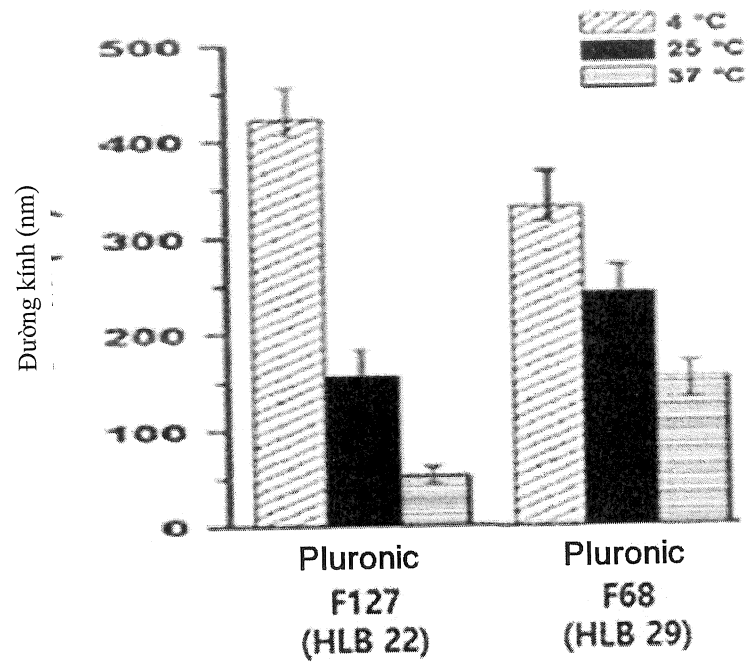


FIG. 1

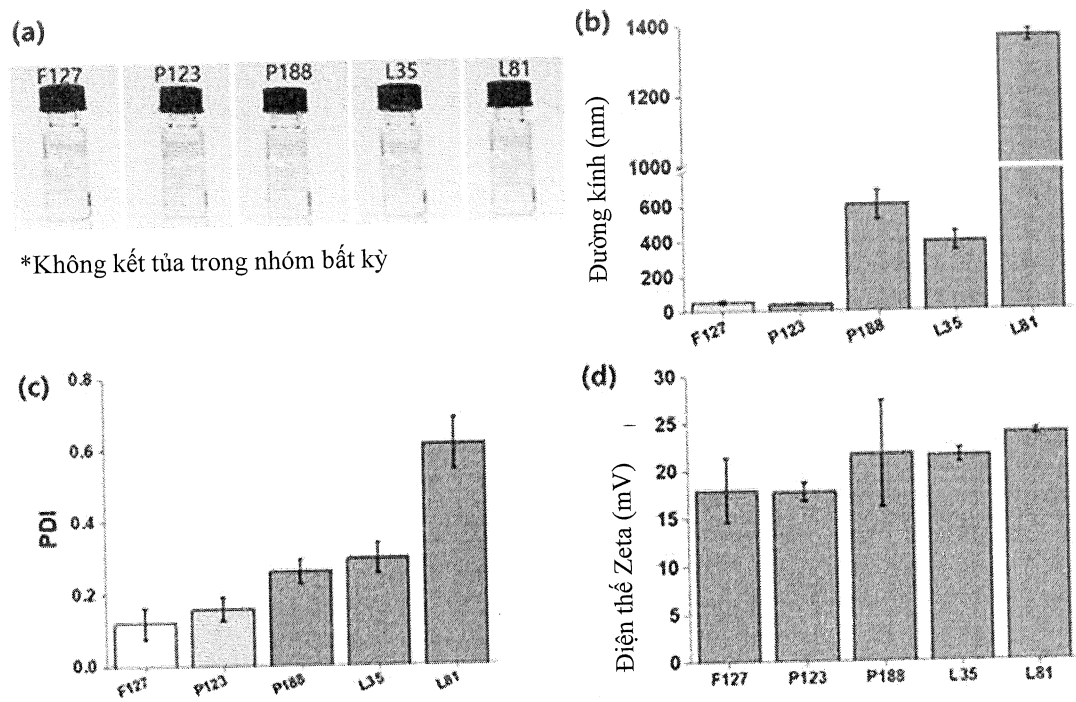


FIG. 2

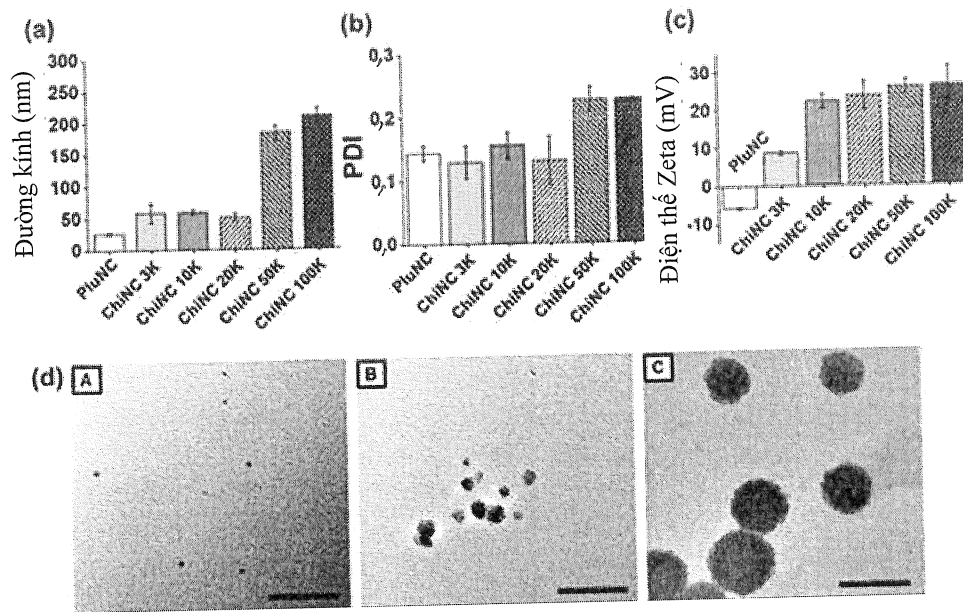


FIG. 3

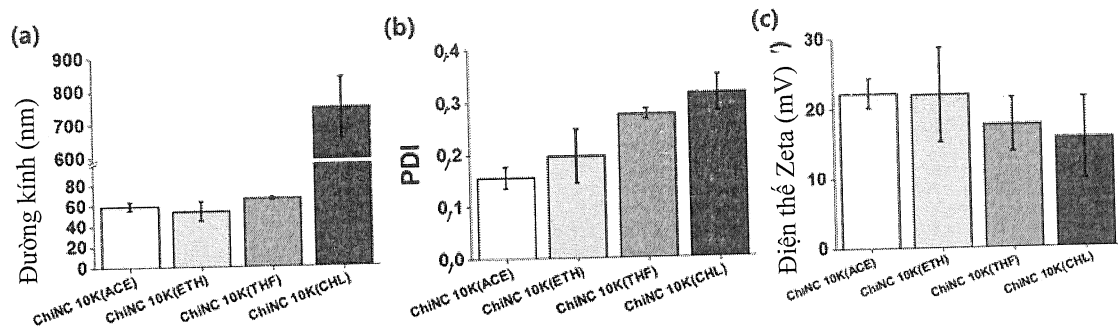


FIG. 4

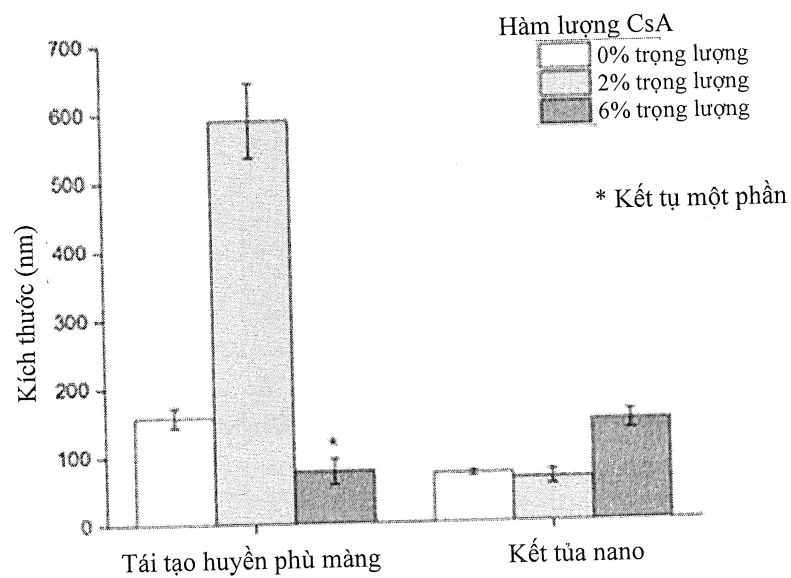


FIG. 5

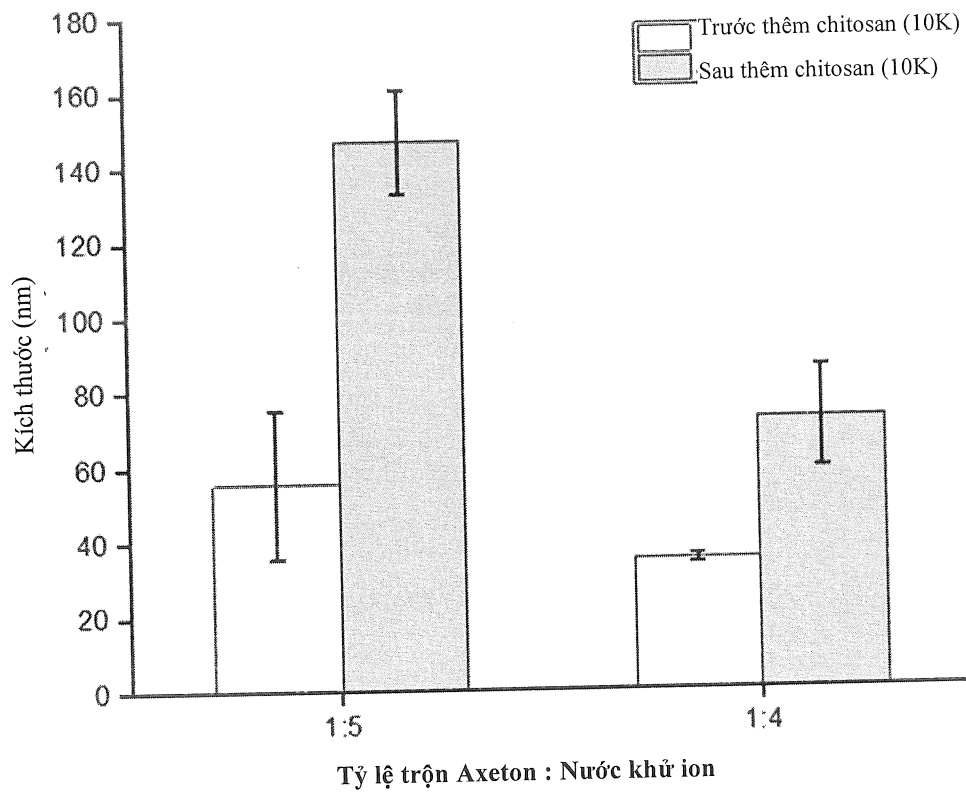


FIG. 6

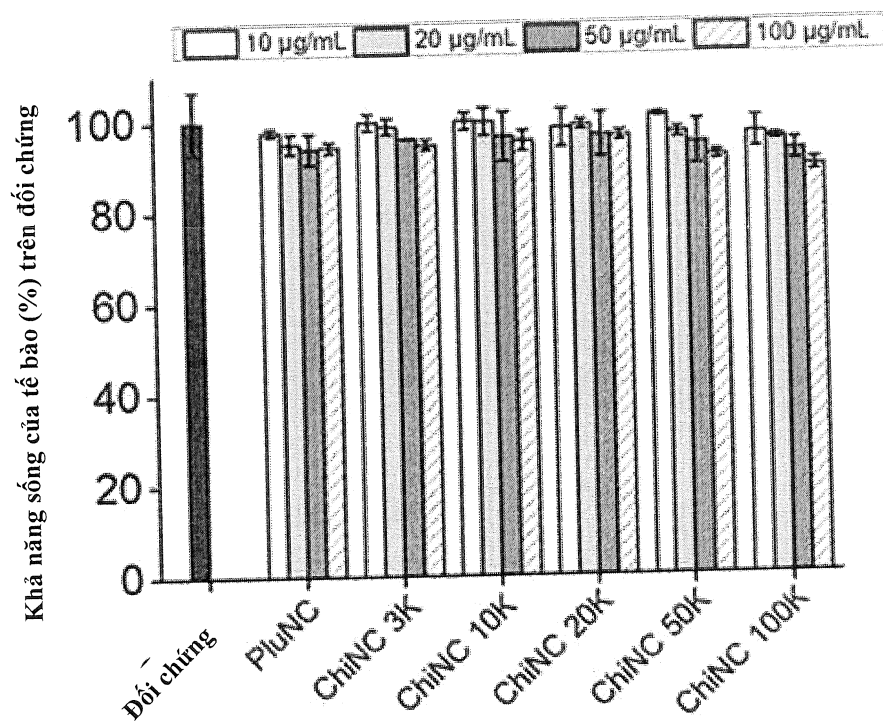


FIG. 7

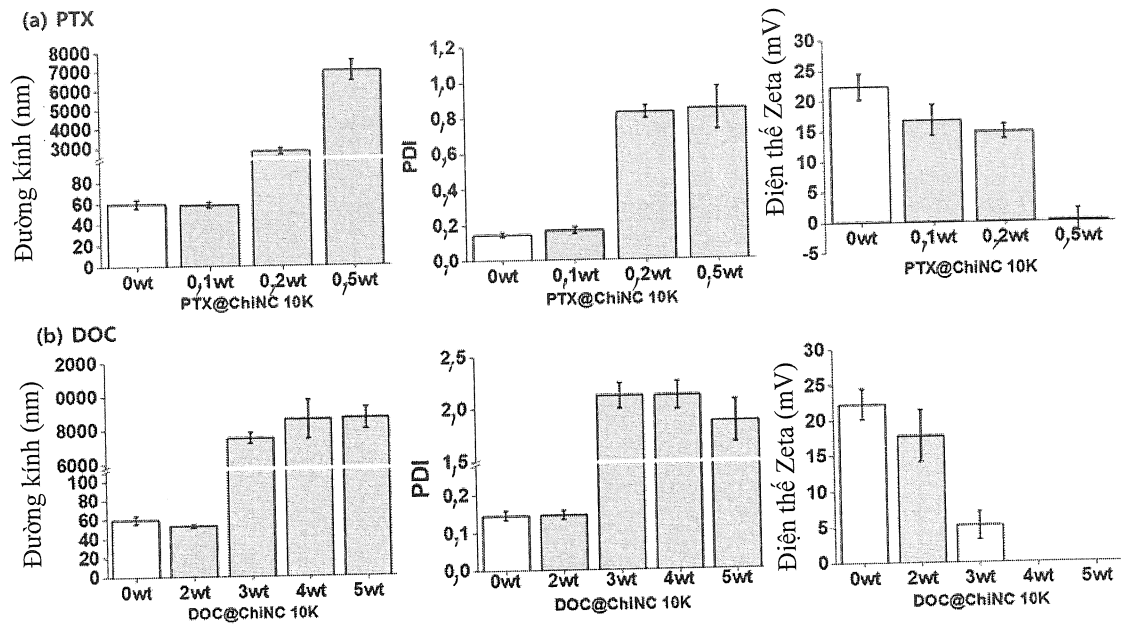


FIG. 8

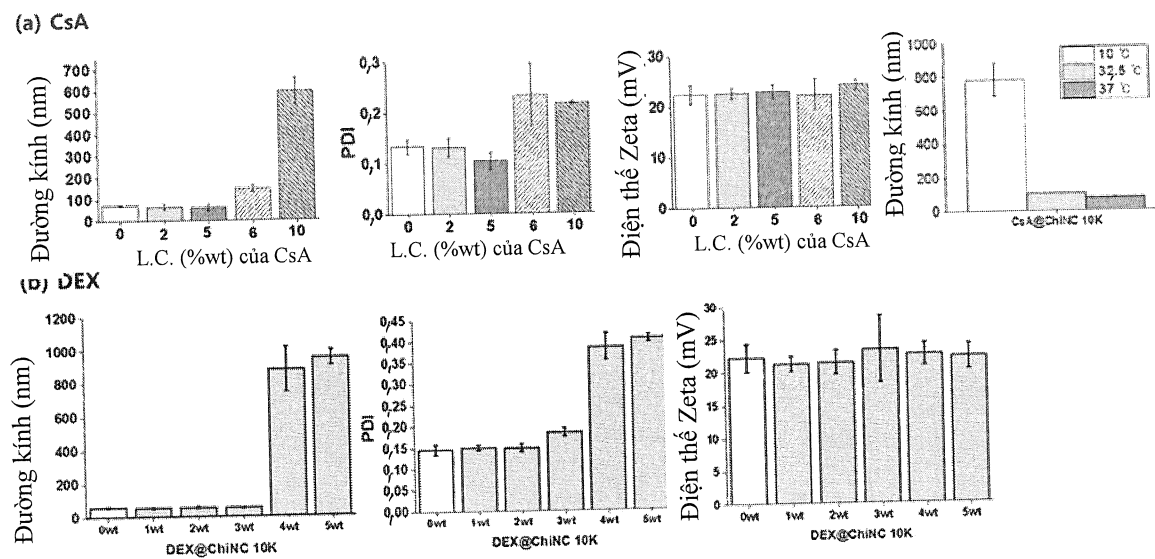


FIG. 9

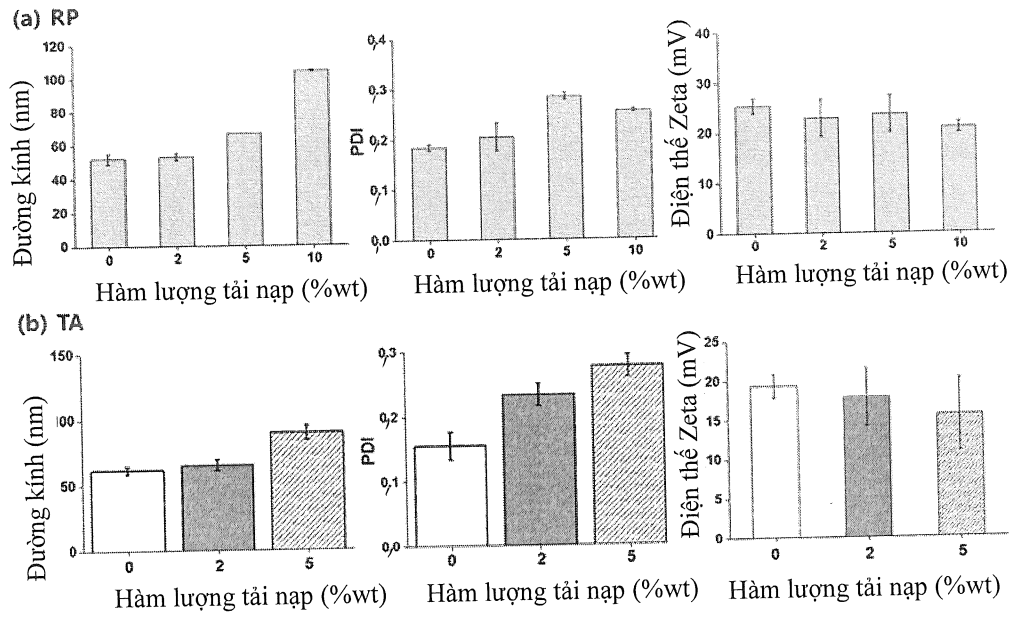


FIG. 10

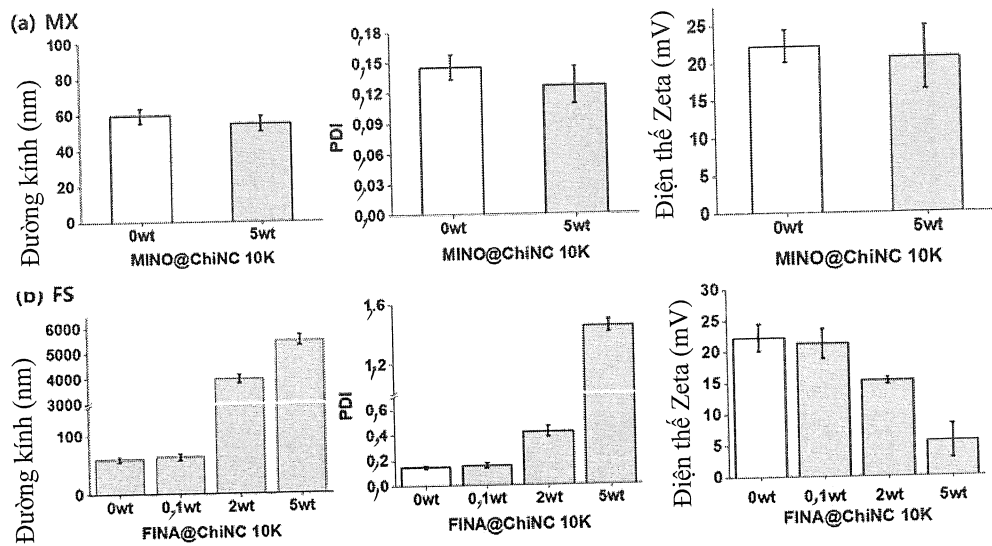


FIG. 11

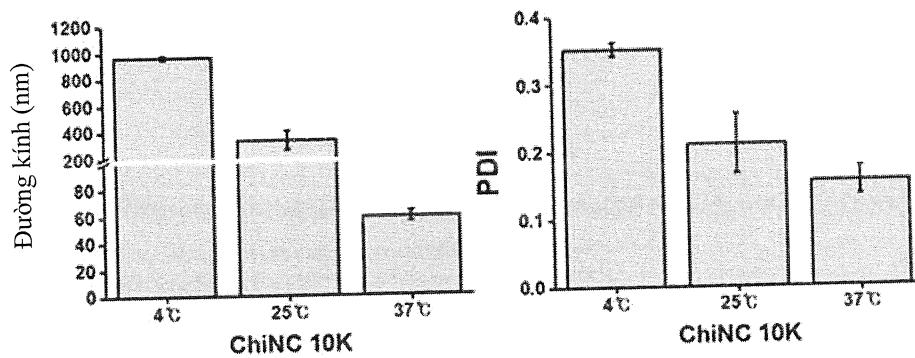


FIG. 12

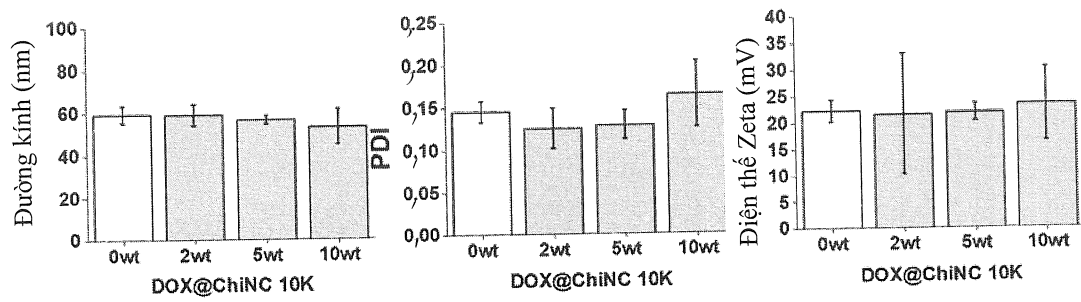


FIG. 13

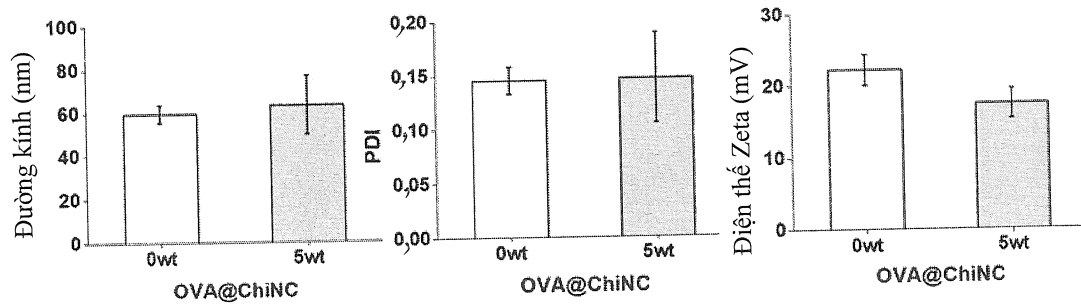


FIG. 14

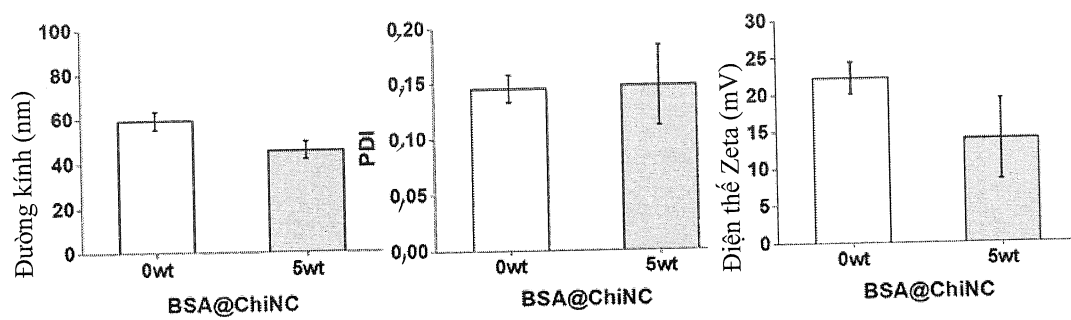


FIG. 15

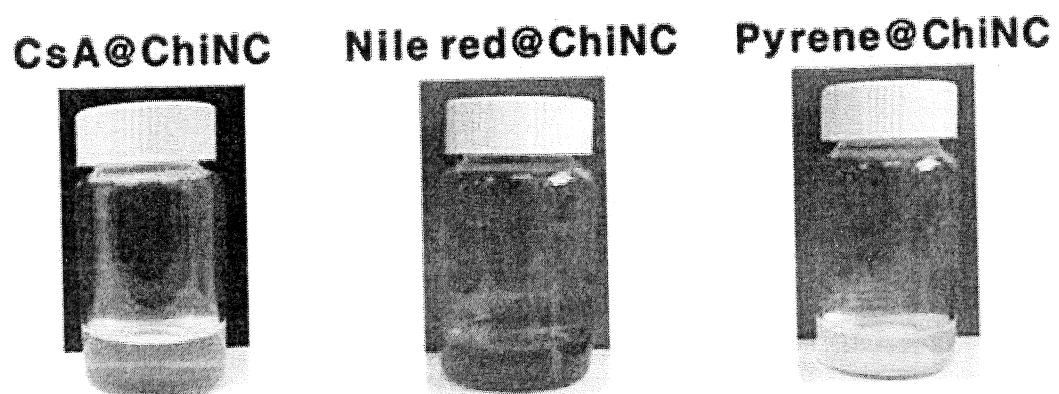
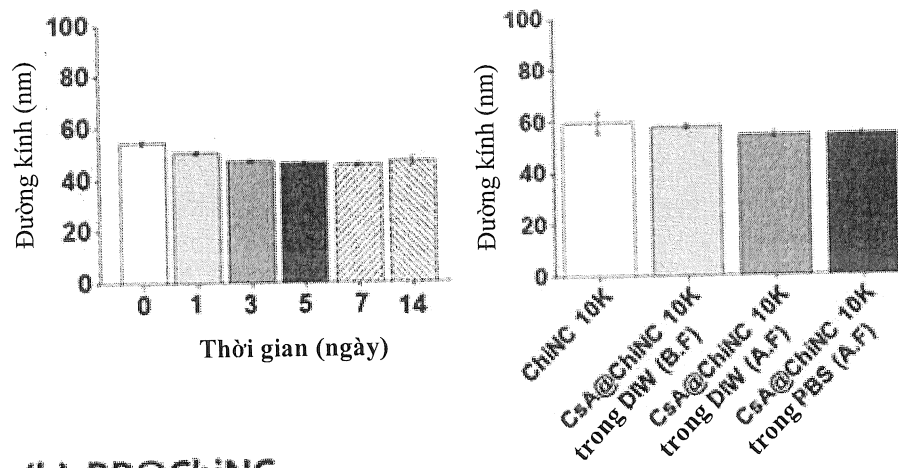


FIG. 16

(a) CsA@ChiNC



(b) RP@ChiNC

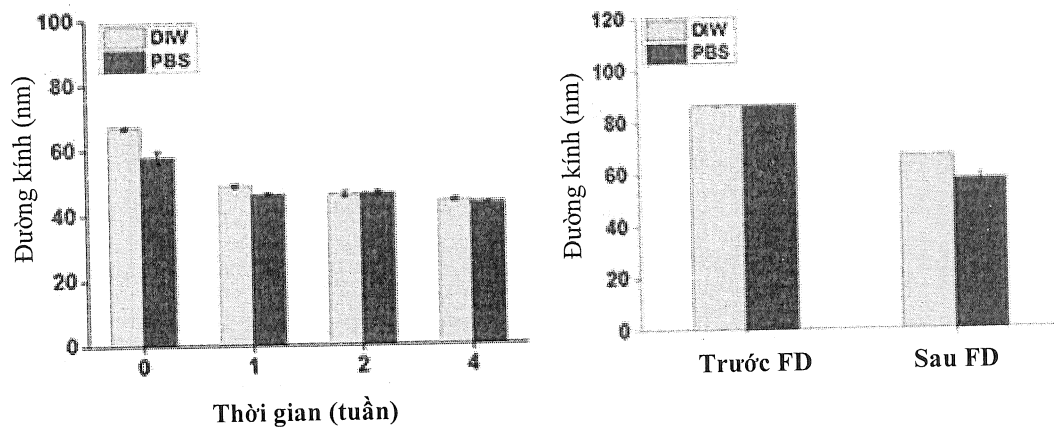


FIG. 17

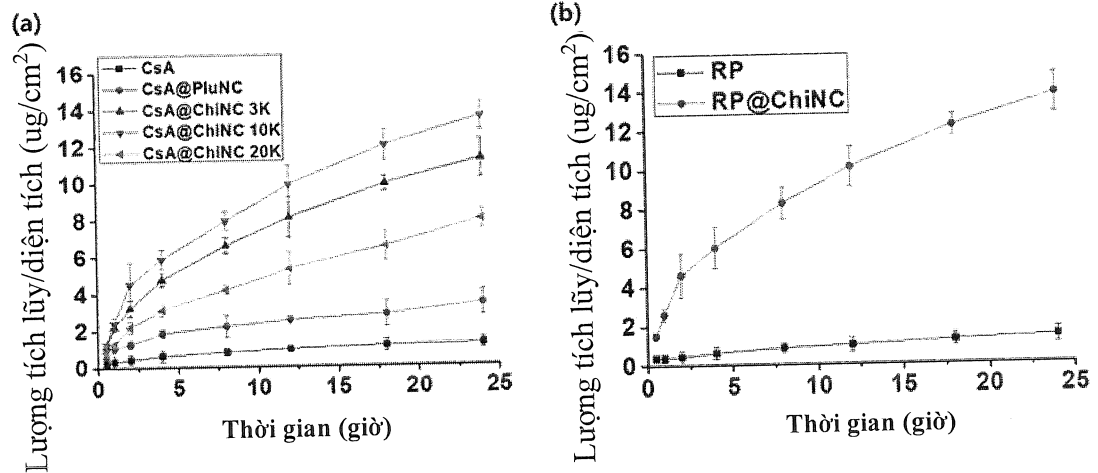


FIG. 18

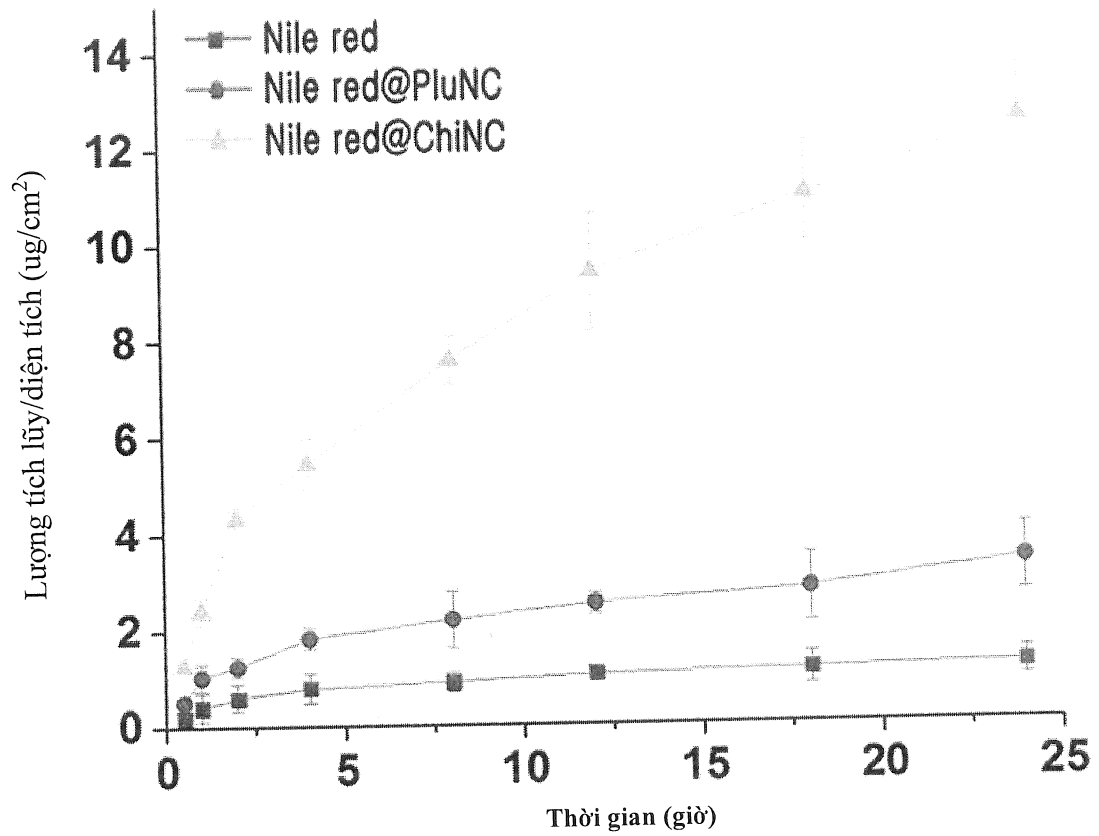


FIG. 19

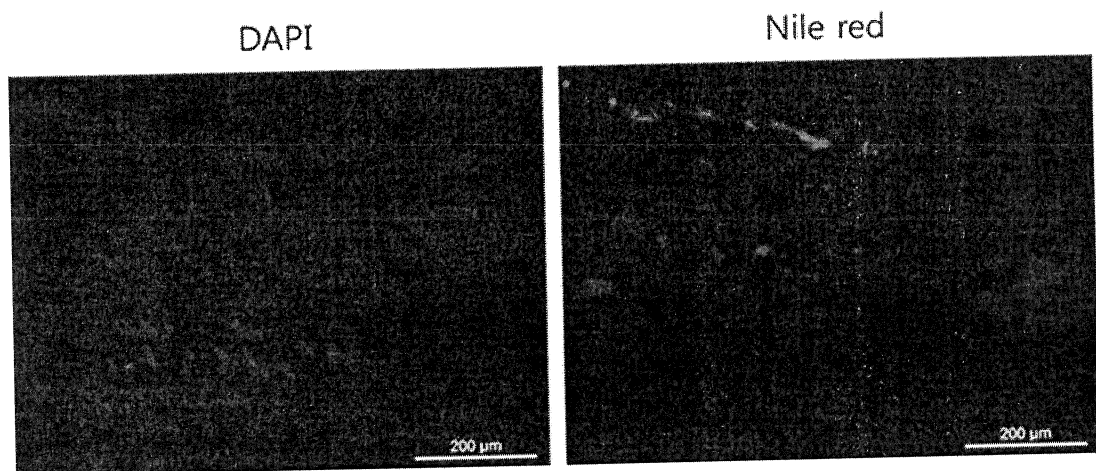


FIG. 20

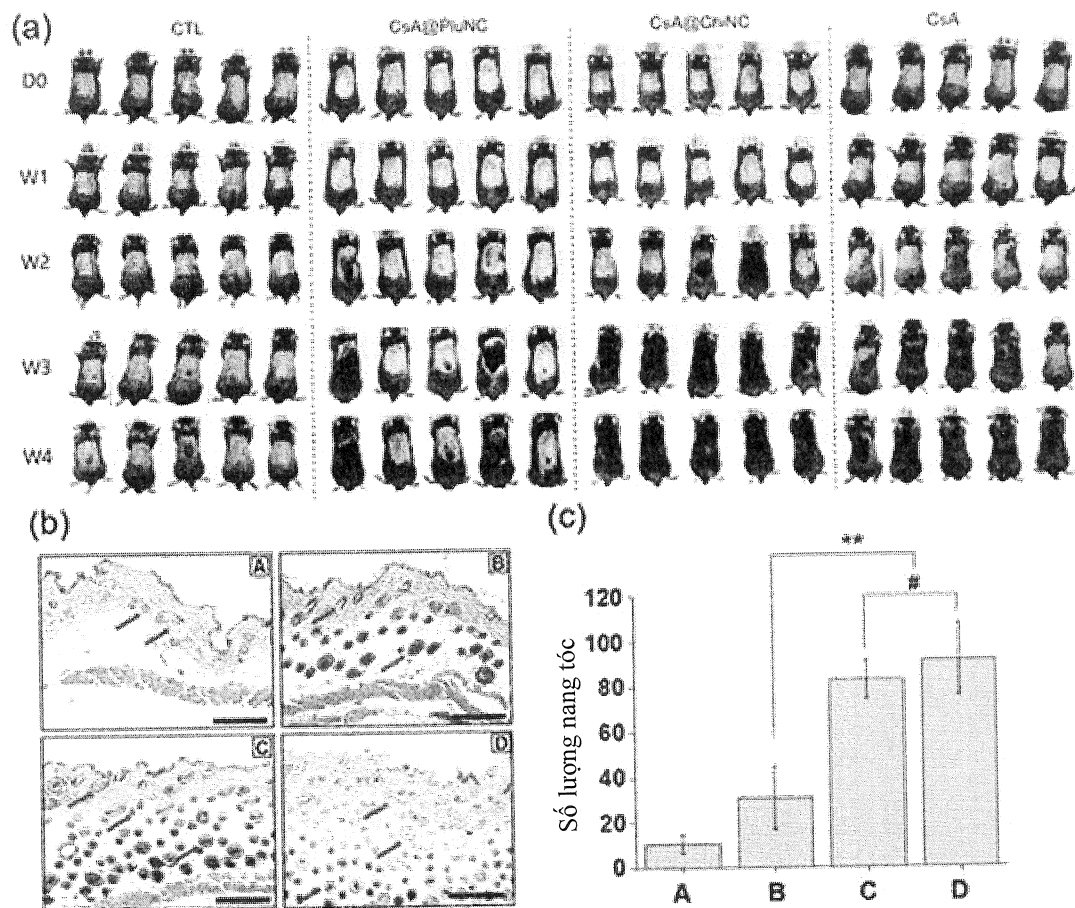


FIG. 21