



(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) 
1-0021616

(51)⁷ **A61K 9/51, 31/506, 47/12, A61P 31/00** (13) **B**

(21) 1-2015-01340

(22) 16.09.2013

(86) PCT/US2013/059936 16.09.2013

(87) WO2014/043618 20.03.2014

(30) 61/702,037 17.09.2012 US

(45) 25.09.2019 378

(43) 26.10.2015 331

(73) PFIZER INC., (US)

235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America

(72) FIGUEIREDO, Maria (US), PEEKE, Erick (US), DEWITT, David (US), VAN GEEN HOVEN, Christina (US), TROIANO, Greg (US), WRIGHT, James (US), SONG, Young-Ho (KR), WANG, Hong (CN)

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

(54) **PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ HẠT NANO TRỊ LIỆU**

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế các hạt nano trị liệu, phương pháp này bao gồm bước kết hợp chất trị liệu với axit hữu cơ. Các hạt nano trị liệu có thể có, ví dụ, tính tải trọng thuốc và/hoặc tính chất giải phóng thuốc được cải thiện.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế hạt nano trị liệu, phương pháp này bao gồm việc kết hợp chất trị liệu với axit hữu cơ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ phân phối các thuốc nhất định đến bệnh nhân (ví dụ, đích đến là mô hoặc loại tế bào cụ thể hoặc đích đến là mô mắc bệnh riêng mà không phải là mô bình thường) hoặc kiểm soát sự giải phóng thuốc lâu nay đã được công nhận là có ích.

Ví dụ, các phương pháp điều trị bệnh bao gồm thuốc đích và là, ví dụ, đích đến là mô hoặc loại tế bào cụ thể hoặc đích đến là mô mắc bệnh riêng mà không phải là mô bình thường, có thể giảm lượng thuốc trong các mô của cơ thể không nhằm đích đến. Điều này đặc biệt quan trọng khi điều trị tình trạng bệnh như ung thư nơi mong muốn là liều thuốc gây độc tế bào được phân phối đến các tế bào ung thư mà không gây chết mô không bị ung thư xung quanh. Điều trị đích cho thuốc hiệu quả có thể giảm các tác dụng phụ không mong muốn và đôi khi đe dọa mạng sống thường trong trị liệu chống ung thư. Ngoài ra, các phương pháp điều trị bệnh này có thể cho phép thuốc đạt đến các mô nhất định mà theo cách khác chúng không thể đạt đến.

Các phương pháp điều trị bệnh đưa ra sự giải phóng có kiểm soát và/hoặc điều trị đích cũng phải phân phối hiệu quả lượng thuốc, là giới hạn đã biết trong các hệ phân phối hạt nano khác. Ví dụ, đây có thể là thách thức để bào chế các hệ hạt nano có lượng thuốc thích hợp liên kết với từng hạt nano, trong lúc duy trì kích cỡ hạt nano đủ nhỏ để có các tính chất phân phối có lợi. Tuy nhiên, trong lúc mong muốn tải hạt nano với lượng chất trị liệu cao, việc bào chế hạt nano mà sử dụng tính tải trọng thuốc quá cao sẽ dẫn đến các hạt nano quá lớn để sử dụng trong điều trị thực tế.

Do đó, có nhu cầu về các phương pháp điều trị bệnh bằng hạt nano và phương pháp bào chế các hạt nano có khả năng phân phối mức chất trị liệu bệnh để điều trị các bệnh như bệnh ung thư, trong lúc cũng giảm các tác dụng phụ lên bệnh nhân.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Phương pháp bào chế các hạt nano trị liệu được mô tả trong bản mô tả, phương pháp này bao gồm việc kết hợp chất trị liệu với axit hữu cơ.

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp bào chế các hạt nano trị liệu. Phương pháp này bao gồm bước kết hợp chất trị liệu, polyme thứ nhất, và axit hữu cơ có dung môi hữu cơ để tạo ra pha hữu cơ thứ nhất chứa chất rắn chiếm khoảng từ 1 đến 50%, kết hợp pha hữu cơ thứ nhất với dung dịch nước thứ nhất để tạo ra các hạt nano trị liệu, và thu hồi các hạt nano trị liệu bằng cách lọc.

Theo một số phương án, axit hữu cơ có thể có pK_a ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn khoảng 3,5. Theo các phương án khác, axit hữu cơ có thể có pK_a ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn khoảng 2,0. Theo các phương án khác nữa, axit hữu cơ có thể có pK_a ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn khoảng 1. Theo các phương án khác hơn nữa, axit hữu cơ có thể có pK_a ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn khoảng 0.

Trong một số trường hợp, axit hữu cơ có thể có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 110°C. Theo một số phương án, axit hữu cơ có thể có điểm nóng chảy nằm trong khoảng từ -30°C đến 0°C.

Trong một số trường hợp nhất định, các hạt nano trị liệu có thể chứa chất trị liệu với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 35% trọng lượng. Ở các thời điểm khác, các hạt nano trị liệu có thể chứa chất trị liệu với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng.

Theo một số phương án, phương pháp có thể là phương pháp thứ nhất và các hạt nano trị liệu có thể có tính tải trọng chất trị liệu cao hơn ít nhất khoảng 2 lần so với các hạt nano trị liệu được bào chế bằng phương pháp thứ hai, trong đó phương pháp thứ hai giống như phương pháp thứ nhất chỉ khác là phương pháp thứ hai không bao gồm axit hữu cơ. Trong một số trường hợp, các hạt nano trị liệu có thể có tính tải trọng chất trị liệu cao hơn ít nhất khoảng 5 lần. Trong các trường hợp khác, các hạt nano trị liệu có thể có tính tải trọng chất trị liệu cao hơn ít nhất khoảng 10 lần.

Trong một số trường hợp, chất trị liệu có thể có độ hòa tan trong dung dịch thứ nhất gồm chất trị liệu, dung môi hữu cơ, và axit hữu cơ cao hơn ít nhất 5 lần so với dung dịch thứ hai chứa chất trị liệu và dung môi hữu cơ. Trong các trường hợp khác, chất trị liệu có thể có độ hòa tan trong dung dịch thứ nhất gồm chất trị liệu, dung môi hữu cơ, và axit hữu cơ cao hơn từ 2 đến 20 lần so với dung dịch thứ hai chứa chất trị liệu và dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, nồng độ của axit hữu cơ có thể ít nhất là khoảng 1% trọng lượng, ít nhất là khoảng 2% trọng lượng hoặc ít nhất là khoảng 3% trọng lượng. Theo các phương án khác, nồng độ của axit hữu cơ có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng.

Theo một số phương án, axit hữu cơ có thể là axit carboxylic đã được halogen hóa. Ví dụ, axit carboxylic đã được halogen hóa có thể là axit trifloaxetic.

Trong một số trường hợp nhất định, các hạt nano trị liệu về cơ bản có thể ngay lập tức giải phóng nhỏ hơn khoảng 5% chất trị liệu khi được đặt trong dung dịch đệm phosphat ở nhiệt độ 37°C. Ở các thời điểm khác, các hạt nano trị liệu có thể giải phóng khoảng từ 0,01 đến 25% chất trị liệu trong khoảng 1 giờ khi được đặt trong dung dịch đệm phosphat ở nhiệt độ 37°C. Tại thời điểm khác nữa, các hạt nano trị liệu có thể giải phóng khoảng từ 10 đến 45% chất trị liệu trong khoảng 4 giờ khi được đặt trong dung dịch đệm phosphat ở nhiệt độ 37°C.

Theo một số phương án, các hạt nano trị liệu có thể có đường kính nằm trong khoảng từ 60nm đến 150nm, từ 80nm đến 150nm hoặc từ 90nm đến 140nm.

Trong một số trường hợp, bước kết hợp pha hữu cơ thứ nhất với dung dịch nước thứ nhất có thể bao gồm việc nhũ tương hóa pha thứ hai, được tạo ra từ bước kết hợp pha hữu cơ thứ nhất với dung dịch nước thứ nhất, để tạo ra pha nhũ tương.

Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước dập tắt pha nhũ tương để tạo ra pha dập tắt. Ví dụ, phương pháp này có thể còn bao gồm bước bổ sung chất hòa tan được chất vào pha dập tắt để tạo ra pha hòa tan của chất trị liệu không được bao nang.

Trong một số trường hợp, bước nhũ tương hóa pha thứ hai có thể bao gồm việc nhũ tương hóa pha thứ hai để tạo ra nhũ tương thô và nhũ tương hóa nhũ tương thô để tạo ra pha nhũ tương tinh.

Theo phương án nhất định, dung môi hữu cơ có thể chứa dung môi được chọn từ nhóm bao gồm etyl axetat, rượu benzylic, metylen clorua, clorofom, toluen, metyl etyl keton, dimetyl formamit, dimetyl sulfoxit, axeton, axetonitril, axit axetic, Tween 80 và Span 80, và hỗn hợp của hai dung môi này hoặc nhiều hơn.

Theo một số phương án, dung dịch nước có thể chứa thuốc thử được chọn từ nhóm bao gồm natri cholat, etyl axetat, rượu benzylic hoặc hỗn hợp của chúng.

Bước nhũ tương hóa pha thứ hai, theo một số phương án, có thể bao gồm việc sử dụng máy trộn đều rôto stato, máy siêu âm thăm dò, thanh khuấy hoặc máy trộn đều áp suất cao. Trong một số trường hợp, bước nhũ tương hóa nhũ tương thô có thể bao gồm việc sử dụng máy trộn đều áp suất cao. Theo một số phương án, bước nhũ tương hóa nhũ tương sơ cấp có thể bao gồm khoảng 2 đến 3 lần đi qua máy trộn đều. Trong một số trường hợp nhất định, áp suất trong máy trộn đều có thể nằm trong khoảng từ 2000 đến 8000psi mỗi buồng tương tác. Máy trộn đều, trong một số trường hợp nhất định, có thể chứa các buồng đa tương tác.

Theo một số phương án, sự dừng có thể được tiến hành ít nhất một phần ở nhiệt độ khoảng 5°C hoặc nhỏ hơn. Theo các phương án khác, bước dập tắt có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C.

Trong một số trường hợp, tỷ lệ chất dập tắt: tạo nhũ có thể nằm trong khoảng từ 2:1 đến 40:1 hoặc từ 5:1 đến 15:1.

Theo một số phương án, chất hòa tan được chất có thể được chọn từ nhóm bao gồm Tween 80, Tween 20, polyvinyl pyrrolidon, xyclodextran, natri dodexyl sulfat, và natri cholat. Theo các phương án khác, chất hòa tan được chất có thể được chọn từ nhóm bao gồm dietylnitrosamin, natri axetat, urê, glyxerin, propylen glycol, glycofurol, poly(etylen)-glycol, bris(polyoxyetylenglycoldodexyl ete, natri benzoat, và natri salixylat. Tỷ lệ của chất hòa tan được chất với chất trị liệu, theo một số phương án, có thể nằm trong khoảng từ 200:1 đến 10:1.

Trong một số trường hợp nhất định, bước lọc có thể bao gồm việc lọc dòng chảy tiếp tuyến. Theo một số phương án, bước lọc có thể bao gồm việc lọc ở nhiệt độ thứ nhất nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Trong một số trường hợp, bước lọc có thể còn bao gồm

việc lọc ở nhiệt độ thứ hai nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C. Theo một số phương án, bước lọc có thể bao gồm việc xử lý khoảng 1 đến 30 thể tích lọc màng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C và xử lý ít nhất một thể tích lọc màng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C. Theo ví dụ khác, việc lọc có thể bao gồm việc xử lý khoảng 1 đến 30 thể tích lọc màng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C và việc xử lý khoảng 1 đến 15 thể tích lọc màng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C. Trong một số trường hợp nhất định, phương pháp lọc có thể bao gồm việc xử lý có các thể tích lọc màng khác nhau ở các nhiệt độ phân biệt khác nhau.

Theo một số phương án, phương pháp có thể còn bao gồm bước tinh chế pha hòa tan trước khi lọc để loại cơ bản dung môi hữu cơ, chất trị liệu không được bao nang và/hoặc chất hòa tan được chất.

Trong một số trường hợp, bước lọc có thể bao gồm việc lọc tiết trùng. Ví dụ, việc lọc tiết trùng có thể bao gồm lọc các hạt nano trị liệu sử dụng chuỗi lọc ở tốc độ được kiểm soát. Chuỗi lọc, trong một số trường hợp nhất định, có thể bao gồm màng lọc sâu và màng lọc tiết trùng.

Theo một số phương án, polyme thứ nhất có thể là copolyme axit poly(lactic)-poly(etylen)glycol khối đôi. Theo các phương án khác, polyme thứ nhất có thể là copolyme poly(lactic)-co-axit poly(glycolic)-poly(etylen)glycol khối đôi. Trong một số trường hợp nhất định, phương pháp này còn bao gồm bước kết hợp polyme thứ hai với dung môi hữu cơ, trong đó polyme thứ hai là copolyme axit poly(lactic)-poly(etylen)glycol được tạo chức với phối tử đích. Trong một số trường hợp, phương pháp còn bao gồm bước kết hợp polyme thứ hai với dung môi hữu cơ, trong đó polyme thứ hai là copolyme axit poly(lactic)-co-axit poly(glycolic)-poly(etylen)glycol được tạo chức với phối tử đích. Phối tử đích, theo một số phương án, có thể được liên kết cộng hóa trị với poly(etylen)glycol.

Theo phương án nhất định, axit hữu cơ bao gồm hỗn hợp của hai axit hữu cơ hoặc nhiều hơn. Ví dụ, theo một số phương án, axit hữu cơ bao gồm hỗn hợp của hai axit hữu cơ, hỗn hợp của ba axit hữu cơ, hỗn hợp của bốn axit hữu cơ hoặc hỗn hợp của năm axit hữu cơ.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế các hạt nano trị liệu. Phương pháp này bao gồm bước kết hợp chất trị liệu, polyme thứ nhất, và axit hữu cơ, với dung môi hữu cơ để tạo ra pha hữu cơ thứ nhất có khoảng 1 đến 50% chất rắn, kết hợp pha hữu cơ thứ nhất với dung dịch nước thứ nhất để tạo ra pha thứ hai, nhũ tương hóa pha thứ hai để tạo ra pha nhũ tương, dùng pha nhũ tương để tạo ra pha dập tắt, và lọc pha hòa tan để thu hồi các hạt nano trị liệu.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hạt nano trị liệu. Hạt nano trị liệu được bào chế bằng cách nhũ tương hóa pha hữu cơ thứ nhất chứa polyme thứ nhất, chất trị liệu, và axit hữu cơ do đó tạo thành pha nhũ tương, dùng pha nhũ tương do đó tạo thành pha dập tắt, và lọc pha dập tắt để thu hồi các hạt nano trị liệu.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hạt nano trị liệu. Hạt nano trị liệu chứa chất ức chế tyrosin-kinaza Bcr-Abl với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,2 đến 35% trọng lượng, copolyme axit poly(lactic)-poly(etylen)glycol hai khối hoặc copolyme poly(lactic)-co-axit poly(glycolic)-poly(etylen)glycol khối đôi với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 99,8% trọng lượng, trong đó hạt nano trị liệu chứa poly(etylen)glycol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng.

Theo một số phương án, hạt nano trị liệu có thể còn chứa axit hữu cơ có pK_a ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn khoảng 3,5. Theo phương án khác, axit hữu cơ có thể có pK_a ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng từ -1 đến 2.

Trong một số trường hợp, axit hữu cơ có thể là axit trifloaxetic.

Theo một số phương án, đường kính thủy động lực học của hạt nano trị liệu có thể nằm trong khoảng từ 60 đến 150nm. Theo phương án khác, đường kính thủy động lực học của hạt nano trị liệu có thể nằm trong khoảng từ 90 đến 140nm.

Trong một số trường hợp nhất định, hạt nano trị liệu có thể chứa chất ức chế tyrosin-kinaza Bcr-Abl với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng. Ở các thời điểm khác, hạt nano trị liệu có thể chứa chất ức chế tyrosin-kinaza Bcr-Abl với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 5% trọng lượng.

Theo một số phương án, hạt nano trị liệu có thể cơ bản giữ chất ức chế tyrosin-kinaza Bcr-Abl trong ít nhất 1 phút khi được đặt trong dung dịch đệm phosphat ở nhiệt độ 37°C. Theo các phương án khác, hạt nano trị liệu có thể về cơ bản giải phóng tức thì nhỏ hơn khoảng 5% chất ức chế tyrosin-kinaza Bcr-Abl khi được đặt trong dung dịch đệm phosphat ở nhiệt độ 37°C. Theo các phương án khác nữa, hạt nano trị liệu có thể giải phóng khoảng từ 0,01 đến 25% chất ức chế tyrosin-kinaza Bcr-Abl trong khoảng 1 giờ khi được đặt trong dung dịch đệm phosphat ở nhiệt độ 37°C. Theo các phương án khác nữa, hạt nano trị liệu có thể giải phóng khoảng từ 10 đến 45% chất ức chế tyrosin-kinaza Bcr-Abl trong khoảng 4 giờ khi được đặt trong dung dịch đệm phosphat ở nhiệt độ 37°C.

Trong một số trường hợp, chất ức chế tyrosin-kinaza Bcr-Abl có thể là dasatinib hoặc muối dược dụng của nó. Trong các trường hợp khác, chất ức chế tyrosin-kinaza Bcr-Abl có thể được chọn từ nhóm bao gồm imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, bafetinib, và các muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, hạt nano trị liệu là poly(etylen)glycol copolyme của axit poly(lactic) có thể có đoạn có phân tử lượng trung bình số của axit poly(lactic) nằm trong khoảng từ 0,6 đến 0,95, từ 0,6 đến 0,8, từ 0,75 đến 0,85 hoặc từ 0,7 đến 0,9.

Theo phương án nhất định, hạt nano trị liệu có thể chứa poly(etylen)glycol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 25% trọng lượng, poly(etylen)glycol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 20% trọng lượng, poly(etylen)glycol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 15 đến 25% trọng lượng hoặc poly(etylen)glycol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20 đến 30% trọng lượng.

Trong một số trường hợp, hạt nano trị liệu có thể còn chứa poly(etylen)glycol copolyme của axit poly(lactic) được tạo chức với phối tử đích với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 30% trọng lượng. Theo một số phương án, hạt nano trị liệu có thể còn chứa poly(etylen)glycol copolyme của axit poly(lactic)-axit co-poly(glycolic) được tạo chức với phối tử đích với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 30% trọng lượng. Phối tử đích có thể được liên kết cộng hóa trị với poly(etylen)glycol.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hạt nano trị liệu. Hạt nano trị liệu chứa dasatinib hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 35% trọng

lượng, poly(etylen)glycol copolyme của axit poly(lactic) hoặc poly(etylen)glycol copolyme của axit poly(lactic)-co-poly(glycolic) với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 99,5% trọng lượng, và tùy ý axit hữu cơ với lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5% trọng lượng có pK_a ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn khoảng 3,5, trong đó hạt nano trị liệu bao gồm poly(etylen)glycol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 25% trọng lượng.

Theo phương án nhất định, hạt nano trị liệu dự tính còn chứa hỗn hợp hai axit hữu cơ hoặc nhiều hơn. Ví dụ, theo một số phương án, hạt nano trị liệu dự tính chứa hỗn hợp của hai axit hữu cơ, hỗn hợp của ba axit hữu cơ, hỗn hợp của bốn axit hữu cơ hoặc hỗn hợp của năm axit hữu cơ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hạt nano trị liệu. Hạt nano trị liệu được bào chế bằng cách nhũ tương hóa pha hữu cơ thứ nhất chứa polyme thứ nhất, chất ức chế tyrosin-kinaza Bcr-Abl, và axit hữu cơ có pK_a ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn khoảng 3,5 do đó tạo thành pha nhũ tương, dùng pha nhũ tương do đó tạo thành pha đập tắt, và lọc pha đập tắt để thu hồi các hạt nano trị liệu.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm dược dụng. Chế phẩm dược dụng có thể chứa các hạt nano trị liệu được mô tả trong bản mô tả và tá dược dược dụng.

Theo một số phương án, chế phẩm dược dụng có thể còn chứa sacarit. Trong một số trường hợp nhất định, sacarit có thể là disacarit được chọn từ nhóm bao gồm sucroza hoặc trehaloza hoặc hỗn hợp của nó. Theo phương án khác, chế phẩm dược dụng có thể còn chứa cyclodextrin. Trong một số trường hợp, cyclodextrin có thể được chọn từ nhóm bao gồm α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hạt nano trị liệu để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân có nhu cầu. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng lượng chế phẩm có tác dụng trị liệu chứa hạt nano trị liệu được mô tả trong bản mô tả. Theo một số phương án, bệnh ung thư có thể là bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính. Theo các phương án khác, bệnh ung thư có thể được chọn từ nhóm bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào đơn nhân mạn tính, hội chứng tăng eosinophil, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào cấp tính

duyệt tính với nhiễm sắc thể Philadelphia, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư vú, u rốn, và u lymphô tế bào vỏ não.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hạt nano trị liệu để sử dụng trong phương pháp điều trị u thể nền dạ dày-ruột non ở bệnh nhân có nhu cầu. Phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng lượng trị liệu hữu hiệu của chế phẩm chứa hạt nano trị liệu như được mô tả trong bản mô tả.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hạt nano trị liệu được mô tả trong bản mô tả để sử dụng làm thuốc cho động vật máu nóng như người.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hạt nano trị liệu được mô tả trong bản mô tả để sử dụng trong việc tạo ra hiệu quả chống tăng sinh ở động vật máu nóng như người.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hạt nano trị liệu được mô tả trong bản mô tả để sử dụng ở động vật máu nóng như người làm tác nhân chống xâm lấn trong liệu pháp phòng và/hoặc điều trị bệnh u rốn.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hạt nano trị liệu được mô tả trong bản mô tả để sử dụng trong phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng như người.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hạt nano trị liệu được mô tả trong bản mô tả để sử dụng trong phòng hoặc điều trị bệnh u rốn ở động vật máu nóng như người.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ minh họa hạt nano theo một phương án của sáng chế.

Fig.2 là lưu đồ thể hiện bước tạo nhũ để tạo ra hạt nano theo sáng chế.

Fig.3A là lưu đồ minh họa bước tạo nhũ theo sáng chế.

Fig.3B là lưu đồ minh họa bước tạo nhũ theo sáng chế.

Fig. 4 là sơ đồ mô tả biên dạng giải phóng in vitro cho các chế phẩm hạt nano khác nhau.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương pháp bào chế các hạt nano trị liệu được mô tả trong bản mô tả, phương pháp này bao gồm bước kết hợp chất trị liệu với axit hữu cơ. Theo một số phương án, tạp chất của axit hữu cơ trong phương pháp bào chế hạt nano có thể dẫn đến các hạt nano chứa tính tải trọng chất trị liệu cơ bản là cao. Ngoài ra, theo phương án nhất định, các hạt nano bao gồm hoặc được bào chế trong điều kiện có mặt axit hữu cơ có thể biểu hiện các tính chất giải phóng có kiểm soát được cải thiện. Ví dụ, các hạt nano được bộc lộ có thể giải phóng chậm hơn chất trị liệu so với các hạt nano được bào chế trong điều kiện không có mặt axit hữu cơ. Cũng được mô tả trong bản mô tả là các hạt nano trị liệu được bào chế bằng phương pháp theo sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực hiểu rằng, chế phẩm hạt nano của một số chất trị liệu cho thấy nhiều vấn đề hơn so với các chất trị liệu khác. Ví dụ, nỗ lực bào chế các hạt nano chứa chất trị liệu có vấn đề có thể dẫn đến việc các hạt nano với tính tải trọng thuốc không đủ, các tính chất giải phóng có kiểm soát kém, các hạt quá lớn, v.v.. Ngạc nhiên là, đã phát hiện ra rằng việc chứa axit (ví dụ, axit trifloaxetic) trong phương pháp bào chế các hạt nano trị liệu có thể nâng cao các tính chất của hạt nano trị liệu thu được. Như được thảo luận trên đây, theo một số phương án, việc sử dụng axit trong phương pháp được bộc lộ có thể cho các tính chất có lợi tới các hạt nano trị liệu được bào chế bằng phương pháp, như, ví dụ tính tải trọng thuốc được cải thiện và/hoặc các tính chất giải phóng có kiểm soát. Không có nhu cầu về bất kỳ lý thuyết nào, tin rằng axit cho các hạt nano theo sáng chế các tính chất có lợi bằng cách nâng cao độ hòa tan của chất trị liệu trong các dung môi được sử dụng trong việc bào chế các hạt nano trị liệu.

Axit thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng trong phương pháp bào chế hạt nano. Theo một số phương án, axit có thể là axit hữu cơ. Ví dụ, axit dự tính có thể là axit carboxylic (ví dụ, axit monocarboxylic, axit dicarboxylic, axit tricarboxylic hoặc tương tự), axit sulfinic, axit sulfenic hoặc axit sulfonic. Trong một số trường hợp, axit dự tính có thể bao gồm hỗn hợp hai axit hoặc nhiều hơn. Ví dụ, theo một số phương án, axit dự tính có thể chứa hỗn hợp hai axit, theo một số phương án hỗn hợp ba axit, theo một số phương án hỗn hợp bốn axit hoặc theo một số phương án hỗn hợp năm axit. Theo các phương án nhất định, este của axit có thể được sử dụng. Trong một số trường hợp, muối của axit có thể

được sử dụng. Theo một số phương án, axit có thể là axit vô cơ. Các axit vô cơ ví dụ bao gồm axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit boric, axit flohydric, và axit bromhydric.

Ví dụ, axit carboxylic được bộc lộ có thể là axit carboxylic béo (ví dụ, axit carboxylic có mạch hydrocarbon vòng hoặc không vòng, có nhánh hoặc không có nhánh). Theo một số phương án, axit carboxylic có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm chức bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogen (nghĩa là, F, Cl, Br, và I), sulfonyl, nitro và oxo. Ví dụ, axit carboxylic có thể là axit carboxylic đã được halogen hóa (ví dụ, axit trifloaxetic). Theo phương án nhất định, axit carboxylic được bộc lộ có thể không được thế.

Ví dụ các axit carboxylic có thể bao gồm axit béo được thế hoặc không được thế (ví dụ, axit béo C_8 - C_{50}). Trong một số trường hợp nhất định, axit béo có thể là axit béo C_{10} - C_{20} . Ở các thời điểm khác, axit béo có thể là axit béo C_{15} - C_{20} . Axit béo, trong một số trường hợp, có thể là bão hòa. Theo các phương án khác, axit béo có thể là chưa bão hòa. Ví dụ, axit béo có thể là axit béo đơn chưa bão hòa hoặc axit béo đa chưa bão hòa. Theo một số phương án, liên kết đôi của nhóm axit béo chưa bão hòa có thể trong cấu hình riêng cis. Theo một số phương án, liên kết đôi của axit béo chưa bão hòa có thể trong cấu hình riêng trans.

Các ví dụ không giới hạn về axit carboxylic bao gồm axit formic, axit axetic, axit propionic, axit butyric, axit valeric, axit caproic, axit heptanoic, axit caprylic, axit nonanoic, axit capric, axit undecanoic, axit lauric, axit tridecanoic, axit myristic, axit pentadecanoic, axit palmitic, axit heptadecanoic, axit stearic, axit nonadecanoic, axit arachidic, axit heneicosanoic, axit behenic, axit tricosanoic, axit lignoceric, axit pentacosanoic, axit xerotic, axit heptacosanoic, axit montanic, axit nonacosanoic, axit melisic, axit henatriacontanoic, axit lacceroic, axit psylic, axit geddic, axit ceroplastic, axit hexatriacontanoic, axit 2-metylpropionic, axit 2-metylbutyric, axit 3-metylbutyric, axit 2-metylpentanoic, axit 2-etylhexanoic, axit 2-propylheptanoic, axit pivalic, axit palmitoleic, axit oleic, axit vaccenic, axit linoleic, axit alpha-linolenic, axit gamma-linoleic, axit arachidonic, axit gadoleic, axit eicosapentaenoic, axit docosahexaenoic, axit eruxic, axit xyclohexancarboxylic, axit acrylic, axit metacrylic, axit crotonic, axit xinamic, axit

phenylaxetic, axit oxalic, axit malonic, axit suxinic, axit glutaric, axit adipic, axit maleic, axit malic, axit tartaric (ví dụ, axit dextrotartaric, axit mesotartaric, v.v.), axit xitric, axit gluconic, axit aspartic, axit glutaminic, axit fumaric, axit itaconic, các axit carboxylic đã được halogen hóa như axit floaxetic, axit difloaxetic, axit trifloaxetic, axit cloaxetic, axit dicloaxetic, và axit tricloaxetic, các axit sulfonic như axit triflic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, và axit p-toluensulfonic và hỗn hợp của các axit này.

Trong một số trường hợp nhất định, axit dự tính có thể có phân tử lượng nhỏ hơn khoảng 1000 Da, theo một số phương án nhỏ hơn khoảng 500 Da, theo một số phương án nhỏ hơn khoảng 400 Da, theo một số phương án nhỏ hơn khoảng 300 Da, theo một số phương án nhỏ hơn khoảng 250 Da, theo một số phương án nhỏ hơn khoảng 200 Da, theo một số phương án nhỏ hơn khoảng 150 Da, theo một số phương án nhỏ hơn khoảng 100 Da, theo một số phương án nhỏ hơn khoảng 90 Da, theo một số phương án nhỏ hơn khoảng 85 Da và theo một số phương án nhỏ hơn khoảng 75 Da. Trong một số trường hợp, axit có thể có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 40 Da đến 1000 Da, theo một số phương án từ 91 Da đến 1000 Da, theo một số phương án từ 95 Da đến 1000 Da, theo một số phương án từ 100 Da đến 1000 Da, theo một số phương án từ 91 Da đến 150 Da, theo một số phương án từ 95 Da đến 150 Da và theo một số phương án từ 100 Da đến 150 Da.

Theo một số phương án, axit có thể được chọn, ít nhất một phần, trên cơ sở độ mạnh của axit. Ví dụ, axit có thể có hằng số phân ly của axit trong nước (pK_a) được xác định ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng từ -15 đến 7, theo một số phương án từ -3 đến 5, theo một số phương án từ -3 đến 4, theo một số phương án từ -3 đến 3,5, theo một số phương án từ -3 đến 3, theo một số phương án từ -3 đến 2, theo một số phương án từ -3 đến 1, theo một số phương án từ -3 đến 0,5, theo một số phương án từ -0,5 đến 0,5, theo một số phương án từ 1 đến 7, theo một số phương án từ 2 đến 7, theo một số phương án từ 3 đến 7, theo một số phương án từ 4 đến 6, theo một số phương án từ 4 đến 5,5, theo một số phương án từ 4 đến 5 và theo một số phương án từ 4,5 đến 5. Theo một số phương án, axit có thể có pK_a được xác định ở nhiệt độ 25°C là nhỏ hơn khoảng 7, nhỏ hơn khoảng 5, nhỏ hơn khoảng 3,5, nhỏ hơn khoảng 3, nhỏ hơn khoảng 2, nhỏ hơn khoảng 1 hoặc nhỏ hơn khoảng 0.

Theo một số phương án, axit dự tính có thể có nhiệt độ chuyển tiếp pha là có lợi, ví dụ, để cải thiện các tính chất của các hạt nano trị liệu hoặc giảm nồng độ (ví dụ, ở chân không) của axit trong hạt nano trị liệu cuối. Ví dụ, axit có thể có điểm sôi thấp hơn khoảng 300°C hoặc trong một số trường hợp thấp hơn khoảng 100°C. Theo phương án nhất định, axit có thể có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 110°C hoặc trong một số trường hợp từ 60°C đến 90°C. Trong một số trường hợp, axit có thể có điểm nóng chảy thấp hơn khoảng 15°C, trong một số trường hợp thấp hơn khoảng 10°C hoặc trong một số trường hợp thấp hơn khoảng 0°C. Theo phương án nhất định, axit có thể có điểm nóng chảy nằm trong khoảng từ -30 °C đến 0°C hoặc trong một số trường hợp từ -20°C đến -10°C.

Ví dụ, axit để sử dụng trong các phương pháp bào chế hạt nano được bộc lộ trong bản mô tả có thể được chọn, ít nhất một phần, trên cơ sở độ hòa tan của chất trị liệu trong dung môi chứa axit. Ví dụ, theo một số phương án, chất trị liệu được hòa tan trong dung môi chứa axit có thể có độ hòa tan nằm trong khoảng từ 15mg/mL đến 200mg/mL, từ 20mg/mL đến 200mg/mL, từ 25mg/mL đến 200mg/mL, từ 50mg/mL đến 200mg/mL, từ 75mg/mL đến 200mg/mL, từ 100mg/mL đến 200mg/mL hoặc từ 125mg/mL đến 175mg/mL. Theo một số phương án, chất trị liệu được hòa tan trong dung môi chứa axit có thể có độ hòa tan lớn hơn khoảng 50mg/mL hoặc lớn hơn khoảng 100mg/mL. Theo một số phương án, chất trị liệu được hòa tan trong dung môi chứa axit (ví dụ, dung dịch thứ nhất chứa chất trị liệu, dung môi và axit) có thể có độ hòa tan lớn hơn ít nhất là khoảng 2 lần, theo một số phương án lớn hơn ít nhất là khoảng 5 lần, theo một số phương án lớn hơn ít nhất là khoảng 10 lần, theo một số phương án lớn hơn ít nhất là khoảng 20 lần, theo một số phương án lớn hơn khoảng từ 2 lần đến 20 lần hoặc theo một số phương án lớn hơn khoảng từ 10 lần đến 20 lần khi chất trị liệu được hòa tan trong dung môi không chứa axit (ví dụ, dung dịch thứ hai chứa chất trị liệu và dung môi). Như được thảo luận chi tiết hơn dưới đây, nồng độ axit trong dung dịch thuốc có thể nằm trong khoảng từ 1% đến 10% hoặc theo một số phương án từ 2,5% đến 3,5%.

Như được thảo luận chi tiết hơn dưới đây, trong một số trường hợp nhất định, nồng độ axit trong dung dịch thuốc (nghĩa là, dung dịch chất trị liệu) có thể nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng hoặc theo một số phương án từ 2,5% trọng lượng đến 3,5% trọng lượng. Theo phương án nhất định, nồng độ axit trong dung dịch thuốc có thể ít nhất là khoảng 1% trọng lượng, theo một số phương án ít nhất là khoảng 2% trọng

lượng, theo một số phương án ít nhất là khoảng 3% trọng lượng, theo một số phương án ít nhất là khoảng 10% trọng lượng.

Trong một số trường hợp, dung dịch chứa chất trị liệu có thể được bào chế tách biệt với dung dịch chứa polyme, và sau đó hai dung dịch có thể được phối trộn trước khi tạo thành hạt nano. Ví dụ, theo một phương án, dung dịch thứ nhất chứa chất trị liệu và axit, và dung dịch thứ hai chứa polyme và axit tùy ý. Chế phẩm mà dung dịch thứ hai không chứa axit có thể có lợi, ví dụ, cho việc giảm đến mức tối thiểu lượng axit được sử dụng trong phương pháp hoặc, trong một số trường hợp, giảm đến mức tối thiểu thời gian tiếp xúc giữa axit và, ví dụ, polyme có thể rút ngắn mạch trong điều kiện có mặt axit. Trong các trường hợp khác, dung dịch đơn có thể được bào chế chứa chất trị liệu, polyme và axit.

Theo phương án nhất định, axit có thể có độ hòa tan được xác định ở nhiệt độ 25°C ít nhất là khoảng 100mg trên 100mL nước, ít nhất là khoảng 1g trên 100mL nước, ít nhất là khoảng 10g trên 100mL nước hoặc ít nhất là khoảng 50g trên 100mL nước. Theo các phương án khác, axit có thể có độ hòa tan được xác định ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng từ 100mg trên 100mL nước đến 1g trên 100mL nước, từ 0,5g trên 100mL nước đến 2g trên 100mL nước, từ 1g trên 100mL nước đến 10g trên 100mL nước hoặc từ 5g trên 100mL nước đến 50g trên 100mL nước. Theo một số phương án, axit có thể trộn lẫn được với nước ở nhiệt độ 25°C.

Theo một số phương án, các hạt nano được bọc lộ có thể về cơ bản không có axit được sử dụng trong phương pháp bào chế hạt nano. Theo các phương án khác, các hạt nano được bọc lộ có thể chứa axit. Ví dụ, theo một số phương án, hàm lượng axit trong các hạt nano được bọc lộ có thể nằm trong khoảng từ 0,0001% trọng lượng đến 0,5% trọng lượng, từ 0,001% trọng lượng đến 0,5% trọng lượng, từ 0,01% trọng lượng đến 0,5% trọng lượng, từ 0,1% trọng lượng đến 0,5% trọng lượng, từ 0,0001% trọng lượng đến 0,4% trọng lượng, từ 0,0001% trọng lượng đến 0,3% trọng lượng, từ 0,0001% trọng lượng đến 0,2% trọng lượng, từ 0,0001% trọng lượng đến 0,1% trọng lượng, từ 0,0001% trọng lượng đến 0,01% trọng lượng hoặc từ 0,0001% trọng lượng đến 0,001% trọng lượng.

Theo một số phương án, các hạt nano được bọc lộ về cơ bản giải phóng tức thì (ví dụ, trong thời gian từ khoảng 1 phút đến 30 phút, khoảng 1 phút đến 25 phút, khoảng 5 phút đến 30 phút, khoảng 5 phút đến 1 giờ, khoảng 1 giờ hoặc khoảng 24 giờ) nhỏ hơn

khoảng 2%, nhỏ hơn khoảng 5%, nhỏ hơn khoảng 10%, nhỏ hơn khoảng 15%, nhỏ hơn khoảng 20%, nhỏ hơn khoảng 25% hoặc nhỏ hơn khoảng 30% chất trị liệu, ví dụ khi được đặt trong dung dịch đệm phosphat ở nhiệt độ trong phòng (ví dụ, 25°C) và/hoặc ở nhiệt độ 37°C. Theo phương án nhất định, các hạt nano được bọc lộ chứa chất trị liệu có thể giải phóng chất trị liệu khi được đặt trong dung dịch nước (ví dụ, dung dịch đệm phosphat), ví dụ, ở nhiệt độ 25°C và/hoặc ở nhiệt độ 37°C, ở tỷ lệ cơ bản tương ứng với khoảng từ 0,01 đến 50%, theo một số phương án từ 0,01 đến 25%, theo một số phương án từ 0,01 đến 15% hoặc theo một số phương án từ 0,01 đến 10% chất trị liệu được giải phóng trong khoảng 1 giờ. Theo một số phương án, các hạt nano được bọc lộ chứa chất trị liệu có thể giải phóng chất trị liệu khi được đặt trong dung dịch nước (ví dụ, dung dịch đệm phosphat), ví dụ, ở nhiệt độ 25°C và/hoặc ở nhiệt độ 37°C, ở tỷ lệ về cơ bản tương ứng với khoảng từ 10 đến 70%, theo một số phương án từ 10 đến 45%, theo một số phương án từ 10 đến 35% hoặc theo một số phương án từ 10 đến 25% chất trị liệu được giải phóng trong khoảng 4 giờ.

Theo một số phương án, các hạt nano được bọc lộ có thể giữ cơ bản chất trị liệu, ví dụ, trong ít nhất là khoảng 1 phút, ít nhất là khoảng 1 giờ hoặc lâu hơn, khi được đặt trong dung dịch đệm phosphat ở nhiệt độ 37°C.

Các hạt nano được bọc lộ trong bản mô tả bao gồm một, hai, ba polyme tương thích về mặt sinh học và/hoặc dễ thoái biến sinh học hoặc nhiều hơn. Ví dụ, hạt nano dự tính có thể bao gồm một hoặc nhiều copolyme khối bao gồm polyme dễ thoái biến sinh học và poly(etylen glycol) (PEG) với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 99,8% trọng lượng, theo một số phương án từ 50 đến 99,8% trọng lượng, theo một số phương án từ 50 đến 99,5% trọng lượng, theo một số phương án từ 50 đến 98% trọng lượng, theo một số phương án từ 40 đến 94% trọng lượng, theo một số phương án từ 50 đến 94% trọng lượng, theo một số phương án từ 60 đến 96% trọng lượng, theo một số phương án từ 60 đến 85% trọng lượng và theo một số phương án từ 65 đến 85% trọng lượng và homopolyme dễ thoái biến sinh học với lượng nằm trong khoảng từ đến 0 đến 50% trọng lượng.

Các hạt nano được bọc lộ có thể bao gồm chất trị liệu. Ví dụ, chế phẩm chứa các hạt nano này có thể có khả năng phân phối lượng hiệu quả của chất trị liệu tới, ví dụ, vùng

cơ thể đích của bệnh nhân. Có thể sử dụng chất trị liệu thích hợp bất kỳ trong hạt nano theo sáng chế.

Theo một số phương án, các hạt nano được bọc lộ có thể chứa chất trị liệu với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 35% trọng lượng, từ 0,2 đến 20% trọng lượng, từ 0,2 đến 10% trọng lượng, từ 0,2 đến 5% trọng lượng, từ 0,3 đến 5% trọng lượng, từ 0,4 đến 5% trọng lượng, từ 0,5 đến 5% trọng lượng, từ 0,75 đến 5% trọng lượng, từ 1 đến 5% trọng lượng, từ 2 đến 5% trọng lượng, từ 0,3 đến 3% trọng lượng, từ 0,4 đến 3% trọng lượng, từ 0,5 đến 3% trọng lượng, từ 0,75 đến 3% trọng lượng, từ 1 đến 3% trọng lượng, từ 2 đến 3% trọng lượng, từ 2 đến 10% trọng lượng, từ 2 đến 20% trọng lượng, từ 2 đến 30% trọng lượng, từ 3 đến 40% trọng lượng, từ 5 đến 15% trọng lượng, từ 5 đến 30% trọng lượng, từ 10 đến 30% trọng lượng, từ 15 tới 25% trọng lượng hoặc thậm chí từ 4 đến 25% trọng lượng.

Theo phương án nhất định, các hạt nano được bọc lộ chứa axit và/hoặc được bào chế bằng phương pháp bao gồm axit. Các hạt nano này có thể có tính tải trọng thuốc cao hơn các hạt nano được bào chế bằng phương pháp không có axit. Ví dụ, tính tải trọng thuốc (ví dụ, theo trọng lượng) của các hạt nano được bọc lộ được bào chế bằng phương pháp chứa axit có thể cao hơn từ 2 lần đến 10 lần các hạt nano được bọc lộ được bào chế bằng phương pháp không có axit. Theo một số phương án, tính tải trọng thuốc (theo trọng lượng) của các hạt nano được bọc lộ được bào chế bằng phương pháp thứ nhất chứa axit có thể cao hơn ít nhất khoảng 2 lần, cao hơn ít nhất khoảng 3 lần, cao hơn ít nhất khoảng 4 lần, cao hơn ít nhất khoảng 5 lần hoặc cao hơn ít nhất khoảng 10 lần các hạt nano được bọc lộ được bào chế bằng phương pháp thứ hai, mà phương pháp thứ hai là giống như phương pháp thứ nhất chỉ khác là phương pháp thứ hai không bao gồm axit.

Theo một phương án, các hạt nano trị liệu được bọc lộ có thể bao gồm phối tử đích, ví dụ, phối tử PSMA phân tử lượng thấp hiệu quả cho điều trị đích hoặc liên kết với kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt. Theo phương án nhất định, phối tử phân tử lượng thấp được kết hợp với polyme, và hạt nano chứa tỷ lệ nhất định của phối tử-polyme liên hợp (ví dụ, PLA-PEG-Phối tử) với polyme không được tạo chức (ví dụ, PLA-PEG hoặc PLGA-PEG). Hạt nano có thể có tỷ lệ tối ưu của hai polyme này để lượng hiệu quả của phối tử được liên kết với hạt nano để điều trị bệnh hoặc rối loạn, như bệnh ung thư. Ví dụ,

tỷ trọng của phối tử tăng có thể tăng liên kết đích (liên kết tế bào/sự hấp thu đích), tạo hạt nano “đích đặc hiệu”. Nói cách khác, hàm lượng nhất định của polyme không được tạo chức (ví dụ, copolyme PLGA-PEG không được tạo chức) trong hạt nano có thể kiểm soát sự viêm và/hoặc sự miễn dịch (ví dụ, khả năng gây ra phản ứng miễn dịch) và cho phép hạt nano có chu kỳ bán rã tuần hoàn, mà thích hợp cho sự điều trị của bệnh hoặc rối loạn (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt). Ngoài ra, polyme không được tạo chức, theo một số phương án, có thể giảm tốc độ giải phóng từ hệ thống tuần hoàn thông qua hệ thống lưới nội mô (RES). Do đó, polyme không được tạo chức có thể cung cấp hạt nano với các đặc tính, mà có thể cho phép hạt di chuyển qua cơ thể khi tiếp nhận. Theo một số phương án, polyme không được tạo chức có thể cân bằng nồng độ cao khác của phối tử, mà có thể tăng tốc sự giải phóng bởi người bệnh, dẫn đến sự vận chuyển ít đến các tế bào đích.

Theo một số phương án, các hạt nano được mô tả ở đây có thể bao gồm các polyme được tạo chức liên hợp với phối tử, mà tạo thành khoảng 0,1 – 50, ví dụ, 0,1 – 30, ví dụ, 0,1 – 20, ví dụ, 0,1 – 10% mol của toàn bộ các thành phần polyme của hạt nano (ví dụ, polyme được tạo chức và không được tạo chức). Cũng được mô tả ở đây, theo phương án khác, các hạt nano mà bao gồm polyme liên hợp (ví dụ, cộng hóa trị với (ví dụ, qua liên kết (ví dụ, liên kết alkylen)) hoặc nối) với một phối tử phân tử lượng thấp hoặc nhiều hơn, trong đó % trọng lượng của phối tử phân tử lượng thấp đối với tổng polyme nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1.

Theo một số phương án, các hạt nano được bộc lộ có thể liên kết một cách hiệu quả với hoặc nếu không liên kết với một thực thể sinh học, ví dụ, một thành phần màng cụ thể hoặc thụ thể bề mặt tế bào. Đích của chất trị liệu (ví dụ, tới mô hoặc loại tế bào cụ thể, tới mô bệnh riêng nhưng không tới mô bình thường, v.v.) là mong muốn để điều trị mô bệnh cụ thể như bệnh ung thư khối u rắn (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt). Ví dụ, ngược với vận chuyển hệ thống chất chống ung thư gây độc tế bào, hạt nano được mô tả ở đây có thể ngăn không cho thuốc đó giết các tế bào khỏe. Ngoài ra, hạt nano được bộc lộ có thể cho phép dùng liều lượng thấp hơn của thuốc (khi so sánh với lượng hiệu quả của thuốc được sử dụng mà không có hạt nano hoặc các chế phẩm được bộc lộ) mà có thể làm giảm các tác dụng phụ không mong muốn thường được kết hợp với liệu pháp hóa học truyền thống.

Nói chung, “hạt nano” là hạt bất kỳ có đường kính nhỏ hơn 1000nm, ví dụ, nằm trong khoảng từ 10nm đến 200nm. Hạt nano trị liệu được bọc lộ có thể bao gồm hạt nano có đường kính nằm trong khoảng từ 60 đến 120nm hoặc từ 70 đến 120nm hoặc từ 80 đến 120nm hoặc từ 90 đến 120nm hoặc từ 100 đến 120nm hoặc từ 60 đến 130nm hoặc từ 70 đến 130nm hoặc từ 80 đến 130nm hoặc từ 90 đến 130nm hoặc từ 100 đến 130nm hoặc từ 110 đến 130nm hoặc từ 60 đến 140nm hoặc từ 70 đến 140nm hoặc từ 80 đến 140nm hoặc từ 90 đến 140nm hoặc từ 100 đến 140nm hoặc từ 110 đến 140nm hoặc từ 60 đến 150nm hoặc từ 70 đến 150nm hoặc từ 80 đến 150nm hoặc từ 90 đến 150nm hoặc từ 100 đến 150nm hoặc từ 110 đến 150nm hoặc từ 120 đến 150nm.

Polyme

Theo một số phương án, các hạt nano có thể bao gồm nền của các polyme và chất trị liệu. Theo một số phương án, chất trị liệu và/hoặc gốc đích (ví dụ, phối tử phân tử lượng thấp) có thể được liên kết với ít nhất một phần của nền polyme. Ví dụ, theo một số phương án, gốc đích (ví dụ, phối tử) có thể được liên kết cộng hóa trị với bề mặt của nền polyme. Theo một số phương án, liên kết cộng hóa trị được điều chỉnh bởi liên kết. Chất trị liệu có thể được liên kết với bề mặt của, bao nang bên trong, bao quanh bởi, và/hoặc phân tán qua nền polyme.

Nhiều polyme và phương pháp để tạo ra hạt từ đó được biết đến trong lĩnh vực vận chuyển thuốc. Theo một số phương án, bản mô tả hướng tới hạt nano với ít nhất hai đại phân tử, trong đó đại phân tử thứ nhất bao gồm polyme thứ nhất được gắn với phối tử phân tử lượng thấp (ví dụ, gốc đích); và đại phân tử thứ hai gồm polyme thứ hai, mà không được gắn vào gốc đích. Hạt nano tùy ý có thể bao gồm một hoặc nhiều polyme không được tạo chức bổ sung.

Polyme thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng trong hạt nano được bọc lộ. Polyme có thể là polyme tự nhiên hoặc không tự nhiên (tổng hợp). Các polyme có thể là homopolyme hoặc copolyme gồm hai monome hoặc nhiều hơn. Về trình tự, các copolyme có thể là ngẫu nhiên, khối hoặc bao gồm sự kết hợp của các trình tự ngẫu nhiên và khối. Thông thường, các polyme là polyme hữu cơ.

Thuật ngữ “polyme”, như được mô tả ở đây, được đưa ra nghĩa thông thường của nó như sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ, cấu trúc phân tử gồm một hoặc nhiều đơn vị lặp lại (monome), được kết nối bởi các liên kết cộng hóa trị. Tất cả các đơn vị lặp lại có thể là giống nhau hoặc trong một số trường hợp, có thể có nhiều hơn một loại đơn vị lặp lại có mặt trong polyme. Trong một số trường hợp, polyme có thể có nguồn gốc sinh học, ví dụ, polyme sinh học. Các ví dụ không giới hạn, bao gồm peptit hoặc protein. Trong một số trường hợp, các gốc bổ sung có thể có mặt trong polyme, ví dụ các gốc sinh học như các gốc được mô tả dưới đây. Nếu nhiều hơn một loại đơn vị lặp lại có mặt trong polyme, thì polyme được gọi là “copolyme.” Nó được hiểu là trong bất kỳ phương án nào có sử dụng polyme, polyme được sử dụng trong một số trường hợp có thể là copolyme. Các đơn vị lặp lại tạo thành copolyme có thể được sắp xếp theo loại bất kỳ. Ví dụ, đơn vị lặp lại có thể được sắp xếp theo thứ tự ngẫu nhiên, theo thứ tự luân phiên hoặc copolyme khối, ví dụ, gồm một hoặc nhiều vùng mà mỗi vùng chứa đơn vị lặp lại thứ nhất (ví dụ, khối thứ nhất) và một hoặc nhiều vùng mà mỗi vùng chứa đơn vị lặp lại thứ hai (ví dụ, khối thứ hai), v.v.. Copolyme khối có thể có hai (copolyme khối đôi), ba (copolyme khối ba) hoặc nhiều hơn số khối phân biệt.

Các hạt được bộc lộ có thể chứa các copolyme, mà theo một số phương án, mô tả hai polyme hoặc nhiều hơn (ví dụ các polyme mô tả ở đây), mà được liên kết với nhau, thường bởi liên kết cộng hóa trị của hai polyme hoặc nhiều hơn. Do đó, copolyme có thể bao gồm polyme thứ nhất và polyme thứ hai, mà được liên hợp với nhau tạo thành copolyme khối, mà polyme thứ nhất có thể là khối thứ nhất của copolyme khối và polyme thứ hai có thể là khối thứ hai của copolyme khối. Tất nhiên, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực sẽ hiểu rằng copolyme khối, trong một số trường hợp, có thể chứa nhiều khối polyme, và rằng “copolyme khối” như được mô tả ở đây, không bị giới hạn chỉ ở các copolyme khối có khối đơn thứ nhất và khối đơn thứ hai. Ví dụ, copolyme khối có thể bao gồm khối thứ nhất gồm polyme thứ nhất, khối thứ hai gồm polyme thứ hai, và khối thứ ba gồm polyme thứ ba hoặc polyme thứ nhất, v.v.. Trong một số trường hợp, copolyme khối có thể chứa số lượng bất kỳ của khối thứ nhất của polyme thứ nhất và khối thứ hai của polyme thứ hai (và trong các trường hợp nhất định, khối thứ ba, khối thứ tư, v.v.). Ngoài ra, cần lưu ý rằng copolyme khối, trong một số ví dụ, có thể được tạo ra từ các copolyme khối khác. Ví dụ, copolyme khối thứ nhất có thể được kết hợp với polyme khác (mà có thể

là homopolyme, polyme sinh học, copolyme khối khác, v.v.), để tạo ra copolyme khối mới chứa nhiều loại khối, và/hoặc với các gốc khác (ví dụ, với các gốc không phải polyme).

Theo một số phương án, polyme (ví dụ, copolyme, ví dụ, copolyme khối) có thể là lưỡng tính, ví dụ, có một phần ưa nước và một phần kỵ nước hoặc một phần ưa nước tương đối và một phần kỵ nước tương đối. Polyme ưa nước thông thường có thể hấp thụ nước và polyme kỵ nước thông thường có thể là đẩy nước. Polyme kỵ nước hoặc ưa nước có thể được xác định, ví dụ, bằng cách tạo ra mẫu polyme và đo góc tiếp xúc của nó với nước (thông thường, polyme sẽ có góc tiếp xúc nhỏ hơn 60° , trong khi polyme kỵ nước có góc tiếp xúc lớn hơn khoảng 60°). Trong một số trường hợp, độ ưa nước của hai polyme hoặc nhiều hơn có thể được đo tương đối với nhau, ví dụ, polyme thứ nhất có thể ưa nước hơn polyme thứ hai. Ví dụ, polyme thứ nhất có thể có góc tiếp xúc nhỏ hơn polyme thứ hai.

Trong tập hợp các phương án, polyme (ví dụ, copolyme, ví dụ, copolyme khối) được dự liệu ở đây bao gồm polyme tương thích sinh học, ví dụ, polyme mà thường không gây ra phản ứng phụ khi được đưa hoặc tiêm vào sinh vật sống, ví dụ, không có sự viêm nghiêm trọng và/hoặc đào thải cấp tính polyme bởi hệ thống miễn dịch, ví dụ, thông qua phản ứng của tế bào T. Đồng thời, hạt trị liệu dự phòng ở đây có thể là không miễn dịch. Thuật ngữ không miễn dịch như được mô tả ở đây chỉ yếu tố tăng trưởng nội sinh ở trạng thái tự nhiên của nó, mà thường làm bộc lộ ra không hoặc chỉ ở mức độ nhỏ nhất của, các kháng thể tuần hoàn, tế bào T hoặc các tế bào miễn dịch phản ứng, và thường là không làm lộ ra phản ứng miễn dịch trong cá thể mà chống lại bản thân cá thể đó.

Sự tương thích sinh học thường chỉ sự đào thải cấp tính vật liệu bởi ít nhất một phần của hệ thống miễn dịch, ví dụ, vật liệu không tương thích sinh học được cấy ghép vào đối tượng kích thích phản ứng miễn dịch trong đối tượng đó mà có thể đủ nghiêm trọng để sự loại bỏ của vật liệu bởi hệ thống miễn dịch không thể được kiểm soát đầy đủ, và thường là mức độ mà vật liệu đó phải bị loại bỏ ra khỏi đối tượng. Một thử nghiệm đơn giản để xác định sự tương thích sinh học có thể làm lộ polyme ra tế bào in vitro; các polyme tương thích sinh học là các polyme, mà thường sẽ không dẫn đến sự chết tế bào nghiêm trọng ở hàm lượng vừa phải, ví dụ, ở các hàm lượng là $50 \text{ microgram}/10^6$ tế bào. Ví dụ, polyme tương thích sinh học có thể gây ra sự chết tế bào nhỏ hơn khoảng 20% khi

được lộ ra với tế bào ví dụ nguyên bào sợi hoặc tế bào biểu mô, thậm chí nếu bị thực bào hoặc nếu không thì tiếp nhận bởi các tế bào đó. Các ví dụ không giới hạn về polyme tương thích sinh học mà có thể được sử dụng trong các phương án khác nhau bao gồm polydioxanon (PDO), polyhydroxyalkanoat, polyhydroxybutyrat, poly(glyxerol sebacat), polyglycolit (ví dụ, axit poly(glycolic)) (PGA), polylactit (ví dụ, axit poly(lactic) (PLA), axit poly(lactic) -co-axit poly(glycolic) (PLGA), polycaprolacton hoặc các copolyme hoặc các dẫn xuất bao gồm các polyme này và/hoặc các polyme khác.

Theo các phương án nhất định, các polyme tương thích sinh học dự liệu có thể có khả năng phân hủy sinh học, ví dụ, polyme có khả năng phân hủy, hóa học và/hoặc sinh học, trong môi trường sinh lý, ví dụ bên trong cơ thể. Như được sử dụng ở đây, polyme “phân hủy sinh học” là các polyme, mà khi đưa vào các tế bào, bị phá hủy bởi bộ máy của tế bào (phân hủy sinh học) và/hoặc bởi quy trình hóa học, ví dụ thủy phân, (phân hủy hóa học) thành các thành phần mà tế bào có thể sử dụng hoặc bỏ đi mà không gây hiệu ứng độc cho các tế bào. Theo một phương án, polyme phân hủy sinh học và sự phân hủy của sản phẩm phụ của chúng có thể là tương thích sinh học.

Các hạt được mô tả ở đây có thể hoặc không thể chứa PEG. Ngoài ra, phương án nhất định có thể được hướng tới các copolyme chứa các poly(este-ete), ví dụ, các polyme có các đơn vị lặp lại được kết nối bởi các liên kết este (ví dụ, liên kết $R-C(O)-O-R'$) và liên kết ete (ví dụ, liên kết $R-O-R'$). Theo một số phương án, polyme phân hủy sinh học, như polyme có khả năng thủy phân, chứa nhóm axit carboxylic, có thể được kết hợp với đơn vị lặp lại poly(etylen glycol) để tạo thành poly(este-ete). Polyme (ví dụ, copolyme, ví dụ, copolyme khối) chứa các đơn vị lặp lại poly(etylen glycol) cũng có thể chỉ polyme “PEG” hóa.

Ví dụ, polyme dự liệu có thể là một polyme mà thủy phân một cách tự nhiên sau khi tiếp xúc với nước (ví dụ, bên trong đối tượng) hoặc polyme có thể phân hủy sau khi tiếp xúc với nhiệt (ví dụ, ở nhiệt độ khoảng $37^{\circ}C$). Sự phân hủy của polyme có thể xảy ra ở các tốc độ, phụ thuộc vào polyme hoặc copolyme sử dụng. Ví dụ, chu kỳ bán rã của polyme (thời gian mà 50% polyme có thể bị phân hủy thành monome và/hoặc nhóm không phải polyme khác) có thể là theo thứ tự của ngày, tuần, tháng hoặc năm, phụ thuộc vào polyme. Các polyme có thể bị phân hủy sinh học, ví dụ, bởi hoạt tính của enzym hoặc

bộ máy của tế bào, trong một số trường hợp, ví dụ, thông qua tiếp xúc với lysozim (ví dụ, có pH tương đối thấp). Trong một số trường hợp, polyme có thể bị phân hủy thành các monome và/hoặc nhóm không phải polyme mà các tế bào có thể sử dụng hoặc loại bỏ mà không có hiệu ứng độc với tế bào (ví dụ, polylactit có thể bị thủy phân để tạo ra axit lactic, polyglycolit có thể bị thủy phân để tạo ra axit glycolic, v.v.).

Theo một số phương án, các polyme có thể là polyeste, bao gồm các copolyme gồm axit lactic và các đơn vị axit glycolic, ví dụ poly(axit lactic-co-axit glycolic) và poly(lactit-co-glycolit), ở đây nói chung chỉ “PLGA”; và các homopolyme gồm các đơn vị axit glycolic, ở đây chỉ “PGA”, và các đơn vị axit lactic, ví dụ poly-axit L-lactic, poly-axit D-lactic, poly-axit D,L-lactic, poly-L-lactit, poly-D-lactit, và poly-D,L-lactit, ở đây nói chung chỉ “PLA”. Theo một số phương án, các polyeste minh họa bao gồm, ví dụ, axit polyhydroxy; các polyme PEG hóa và các copolyme của lactit và glycolit (ví dụ, PLA PEG hóa, PGA PEG hóa, PLGA PEG hóa, và dẫn xuất của chúng). Theo một số phương án, polyeste bao gồm, ví dụ, polyanhydrit, poly(ortho este), poly(ortho este) PEG hóa, poly(caprolacton), poly(caprolacton) PEG hóa, polylysin, polylysin PEG hóa, poly(etylen imin), poly(etylen imin) PEG hóa, poly(L-lactit-co-L-lysin), poly(serin este), poly(4-hydroxy-L-prolin este), poly[axit α -(4-aminbutyl)-L-glycolic], và các dẫn xuất của chúng.

Theo một số phương án, polyme có thể là PLGA. PLGA là co-polyme tương thích sinh học và phân hủy sinh học của axit lactic và axit glycolic, và nhiều dạng của PLGA có thể được mô tả bởi tỷ lệ của axit lactic:axit glycolic. Axit lactic có thể là axit L-lactic, axit D-lactic hoặc axit D,L-lactic. Tốc độ phân hủy của PLGA có thể được điều chỉnh bằng cách thay đổi tỷ lệ axit lactic-axit glycolic. Theo một số phương án, PLGA có thể được mô tả bằng tỷ lệ axit lactic : axit glycolic khoảng 85:15, khoảng 75:25, khoảng 60:40, khoảng 50:50, khoảng 40:60, khoảng 25:75 hoặc khoảng 15:85. Theo một số phương án, tỷ lệ của axit lactic với monome axit glycolic trong polyme của hạt (ví dụ, copolyme khối PLGA hoặc copolyme khối PLGA-PEG), có thể được chọn lọc để tối ưu hóa các thông số khác nhau ví dụ sự hấp thu nước, giải phóng chất trị liệu và/hoặc động học phân hủy có thể được tối ưu hóa.

Theo một số phương án, các polyme có thể là một hoặc nhiều polyme acrylic. Theo các phương án nhất định, các polyme acrylic bao gồm, ví dụ, axit acrylic và copolyme của

axit metacrylic, metyl metacrylat copolyme, etoxyetyl metacrylat, xynoetyl metacrylat, amin alkyl metacrylat copolyme, poly(axit acrylic), poly(axit metacrylic), axit metacrylic ankylamit copolyme, poly(metyl methacrylat), poly(axit metacrylic polyacrylamit, amin alkyl metacrylat copolyme, glyxidyl metacrylat copolyme, polyxyanoacrylat, và hỗn hợp gồm một hoặc nhiều polyme nói trên. Polyme acrylic có thể bao gồm các copolyme được polyme hóa đầy đủ của các este của axit acrylic và metacrylic với hàm lượng thấp của nhóm amoni bậc bốn.

Theo một số phương án, các polyme có thể là polyme cation. Nói chung, các polyme cation có khả năng ngưng kết và/hoặc bảo vệ chuỗi tích điện âm của các axit nucleic (ví dụ, ADN, ARN hoặc các dẫn xuất của chúng). Polyme chứa amin ví dụ polyme tổng hợp dạng cành cây poly(lysin), polyetylen imin (PEI), và poly(amidoamin) được dự tính sử dụng, theo một số phương án, trong hạt được bọc lộ.

Theo một số phương án, các polyme có thể là polyeste bị phân hủy mang chuỗi bên cation. Các ví dụ về các polyeste này bao gồm poly(L-lactit-co-L-lysin), poly(serin este), poly(4-hydroxy-L-prolin este).

Dự đoán rằng PEG có thể bị kết thúc và bao gồm nhóm đầu cuối, ví dụ, PEG không kết hợp với phổi tử. Ví dụ, PEG có thể kết thúc trong nhóm hydroxyl, metoxyl hoặc nhóm alkoxy khác, metyl hoặc nhóm alkyl khác, nhóm aryl, axit carboxylic, amin, amit, nhóm axetyl, nhóm guanidino hoặc imidazol. Nhóm đầu cuối dự tính khác bao gồm các nhóm azit, alkyn, maleimit, aldehyt, hydrazit, hydroxylamin, alkoxyamin hoặc thiol.

Người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực sẽ hiểu phương pháp và kỹ thuật để PEG hóa polyme, ví dụ, bằng cách sử dụng EDC (1-etyl-3-(3-dimetylaminpropyl) carbodiimit hydroclorua) và NHS (N-hydroxysuccinimit) để tương tác polyme với nhóm PEG mà kết thúc trong nhóm amin, bởi kỹ thuật polyme hóa mở vòng (ROMP) hoặc tương tự.

Theo một phương án, phân tử lượng (hoặc ví dụ, tỷ lệ của phân tử lượng của, ví dụ, các khối khác nhau của copolyme) của polyme có thể được tối ưu hóa cho điều trị hiệu quả như được mô tả ở đây. Ví dụ, phân tử lượng của polyme có thể ảnh hưởng tới tốc độ phân hủy của hạt (ví dụ khi phân tử lượng của polyme phân hủy sinh học có thể được điều chỉnh), độ hòa tan, độ hấp thu nước, và động học của sự giải phóng thuốc. Ví dụ, phân tử

lượng của polyme (hoặc ví dụ, tỷ lệ phân tử lượng của, ví dụ, các khối khác nhau của copolyme) có thể được điều chỉnh, do đó hạt phân hủy sinh học trong đối tượng được điều trị với giai đoạn thời gian thích đáng (nằm trong khoảng từ một số giờ tới 1-2 tuần, 3-4 tuần, 5-6 tuần, 7-8 tuần, v.v.). Hạt được bọc lộ có thể ví dụ bao gồm copolyme khối đôi của PEG và PL(G)A, trong đó ví dụ, phần PEG có thể có phân tử lượng trung bình số nằm trong khoảng từ 1000 đến 20000, ví dụ, từ 2000 đến 20000, ví dụ, từ 2 đến 10000, và phần PL(G)A có thể có phân tử lượng trung bình số nằm trong khoảng từ 5000 đến 20000 hoặc từ 5000 đến 100000, ví dụ, từ 20000 đến 70000, ví dụ, từ 15000 đến 50000.

Ví dụ, trong bản mô tả này là một minh họa cho hạt nano trị liệu mà bao gồm poly(etylen)glycol copolyme của axit poly(lactic) hoặc poly(etylen)glycol copolyme của poly(lactic)-co-axit poly (glycolic) với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 99% trọng lượng hoặc poly(etylen)glycol copolyme của axit poly(lactic) hoặc poly(etylen)glycol copolyme của poly(lactic)-co-axit poly (glycolic) với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 80% trọng lượng, khoảng 40 đến 80% trọng lượng hoặc khoảng 30 đến 50% trọng lượng hoặc khoảng 70 đến 90% trọng lượng. Minh họa về poly(etylen)glycol copolyme của axit poly(lactic) có thể bao gồm phân tử lượng trung bình số nằm trong khoảng từ 15 đến 20 kDa hoặc từ 10 đến 25 kDa của axit poly(lactic) và phân tử lượng trung bình số nằm trong khoảng từ 4 đến 6 hoặc khoảng 2kDa đến 10 kDa của poly(etylen)glycol.

Theo một số phương án, poly(etylen)glycol copolyme của axit poly(lactic) có thể có phần axit poly(lactic) có phân tử lượng trung bình số nằm trong khoảng từ 0,6 đến 0,95, theo một số phương án từ 0,7 đến 0,9, theo một số phương án từ 0,6 đến 0,8, theo một số phương án từ 0,7 đến 0,8, theo một số phương án từ 0,75 đến 0,85, theo một số phương án từ 0,8 đến 0,9, và theo một số phương án từ 0,85 đến 0,95. Cần hiểu rằng phần axit poly(lactic) có phân tử lượng trung bình có thể được tính toán bằng cách chia phân tử lượng trung bình của thành phần axit poly(lactic) của copolyme cho tổng của phân tử lượng trung bình của thành phần axit poly(lactic) và phân tử lượng trung bình của thành phần poly(etylen)glycol.

Hạt nano được bọc lộ tùy ý có thể chứa axit poly(lactic) hoặc axit poly(lactic)-co-axit poly (glycolic) với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 50% trọng lượng (mà không bao gồm PEG) hoặc tùy ý có thể chứa axit poly(lactic) hoặc axit poly(lactic)-co-axit poly

(glycolic) với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 50% trọng lượng hoặc từ 10 đến 50% trọng lượng hoặc từ 30 đến 50% trọng lượng. Ví dụ, poly(lactic) hoặc poly(lactic)-co-axit poly(glycolic) có thể có phân tử lượng trung bình số nằm trong khoảng từ 5 đến 15 kDa hoặc từ 5 đến 12 kDa. Minh họa về PLA có thể có phân tử lượng trung bình số nằm trong khoảng từ 5 đến 10 kDa. Minh họa về PLGA có thể có phân tử lượng trung bình số nằm trong khoảng từ 8 đến 12 kDa.

Theo một số phương án, hạt nano trị liệu có thể chứa poly(etylen)glycol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng, theo một số phương án từ 10 đến 25% trọng lượng, theo một số phương án từ 10 đến 20% trọng lượng, theo một số phương án từ 10 đến 15% trọng lượng, theo một số phương án từ 15 đến 20% trọng lượng, theo một số phương án từ 15 đến 25% trọng lượng, theo một số phương án từ 20 đến 25% trọng lượng, theo một số phương án từ 20 đến 30% trọng lượng hoặc theo một số phương án từ 25 đến 30% trọng lượng, mà poly(etylen)glycol có thể có mặt như là copolyme của axit poly(lactic)-poly(etylen)glycol, poly(etylen)glycol copolyme của poly(lactic)-co-axit poly(glycolic) hoặc poly(etylen)glycol homopolyme.

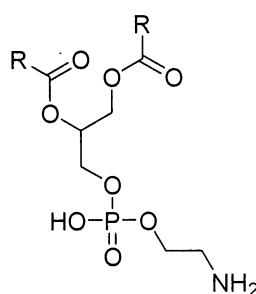
Theo các phương án nhất định, polyme của hạt nano có thể được kết hợp với lipit. Polyme ví dụ có thể là PEG kết thúc lipit. Như được mô tả dưới đây, phần lipit của polyme có thể được sử dụng để tự ráp với polyme khác, tạo điều kiện thuận lợi cho sự tạo ra hạt nano. Ví dụ, polyme ưa nước có thể được kết hợp với lipit mà sẽ tự ráp với polyme kỵ nước.

Theo một số phương án, lipit là dầu. Nhìn chung, bất kỳ dầu đã biết trong lĩnh vực có thể được kết hợp với polyme được sử dụng trong hạt nano. Theo một số phương án, dầu có thể chứa một hoặc nhiều nhóm axit béo hoặc muối của nó. Theo một số phương án, nhóm axit béo có thể chứa mạch dài, đồng hóa được (ví dụ, C_8 - C_{50}), các hydrocacbon được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, nhóm axit béo có thể là axit béo C_{10} - C_{20} hoặc muối của nó. Theo một số phương án, nhóm axit béo có thể là axit béo C_{15} - C_{20} hoặc muối của nó. Theo một số phương án, axit béo có thể là chưa bão hòa. Theo một số phương án, nhóm axit béo có thể là đơn bất bão hòa. Theo một số phương án, nhóm axit béo có thể là đa bất bão hòa. Theo một số phương án, liên kết đôi của nhóm axit béo

chưa bão hòa có thể trong cấu hình riêng cis. Theo một số phương án, liên kết đôi của axit béo chưa bão hòa có thể trong cấu hình riêng trans.

Theo một số phương án, nhóm axit béo có thể là một hoặc nhiều axit butyric, caproic, caprylic, capric, lauric, myristic, palmitic, stearic, arachidic, behenic hoặc lignoceric. Theo một số phương án, nhóm axit béo có thể là một hoặc nhiều axit palmitoleic, oleic, vaccenic, linoleic, alpha-linolenic, gamma-linoleic, arachidonic, gadoleic, arachidonic, eicosapentaenoic, docosahexaenoic hoặc eruxic.

Theo phương án cụ thể, lipit có công thức V:



(V)

và muối của nó, trong đó mỗi R độc lập là alkyl C_{1-30} . Theo một phương án có công thức V, lipit là 1,2 distearoyl-sn-glycero-3-phosphoetanolamin (DSPE), và muối của nó, ví dụ, muối natri.

Theo một phương án, các gốc đích phân tử nhỏ tùy ý được liên kết, ví dụ, liên kết cộng hóa trị, với thành phần lipit của hạt nano. Ví dụ, được đề xuất trong bản mô tả là hạt nano chứa chất trị liệu, nền polyme chứa các polyme được tạo chức và không được tạo chức, lipit tùy ý, và phối tử đích PSMA phân tử lượng thấp tùy ý, trong đó phối tử đích được liên kết, ví dụ, được liên kết cộng hóa trị, với thành phần lipit của hạt nano. Theo một phương án, thành phần lipit được liên kết với gốc đích phân tử lượng thấp có công thức V. Theo phương án khác, hạt nano đặc hiệu-đích được đề xuất chứa chất trị liệu, nền polyme, DSPE, và phối tử đích PSMA phân tử lượng thấp, trong đó phối tử được liên kết, ví dụ, được liên kết cộng hóa trị, với DSPE. Ví dụ, hạt nano có thể chứa nền polyme chứa PLGA-DSPE-PEG-Phối tử.

Các gốc đích

Được đề cập trong bản mô tả là các hạt nano mà có thể bao gồm gốc đích tùy ý, ví dụ, nhóm có khả năng liên kết hoặc kết hợp với thực thể sinh học, ví dụ, thành phần màng, thụ thể bề mặt tế bào, kháng nguyên hoặc tương tự. Gốc đích có mặt tại bề mặt của hạt có thể cho phép hạt nằm ở vị trí đích cụ thể, ví dụ, khối u, điểm bệnh, mô, cơ quan, loại tế bào, v.v. Như thế, hạt nano sau đó có thể là “đích đặc hiệu”. Sau đó, thuốc hoặc tải trọng khác, trong một số trường hợp, có thể được giải phóng khỏi hạt và được cho phép tương tác tại chỗ với vị trí đích cụ thể.

Theo một phương án, hạt nano được bọc lộ bao gồm gốc đích mà là phối tử phân tử lượng thấp, ví dụ, phối tử PSMA phân tử lượng thấp. Thuật ngữ “liên kết” hoặc “sự liên kết”, như được mô tả ở đây, chỉ sự tương tác giữa hai phân tử tương ứng hoặc các phần của chúng mà thể hiện ái lực tương hỗ hoặc khả năng liên kết, thường dựa vào liên kết đặc hiệu hoặc không đặc hiệu hoặc tương tác, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các tương tác hóa sinh, vật lý, và/hoặc hóa học. “Liên kết sinh học” chỉ loại tương tác mà xảy ra giữa hai phân tử bao gồm protein, axit nucleic, glycoprotein, carbohydrat, kích thích tố hoặc tương tự. Thuật ngữ “đôi tác liên kết” chỉ phân tử mà có thể trải qua sự liên kết với phân tử cụ thể. “Liên kết đặc hiệu” chỉ các phân tử, ví dụ polynucleotit, mà có khả năng liên kết hoặc nhận ra đôi tác liên kết (hoặc số lượng hạn chế các đôi tác liên kết) với mức độ cao hơn đáng kể so với các thực thể sinh học tương tự khác. Trong tập hợp các phương án, gốc đích có ái lực (được xác định thông qua hằng số phân ly) nhỏ hơn khoảng 1 micromol, ít nhất là khoảng 10 micromol hoặc ít nhất là khoảng 100 micromol.

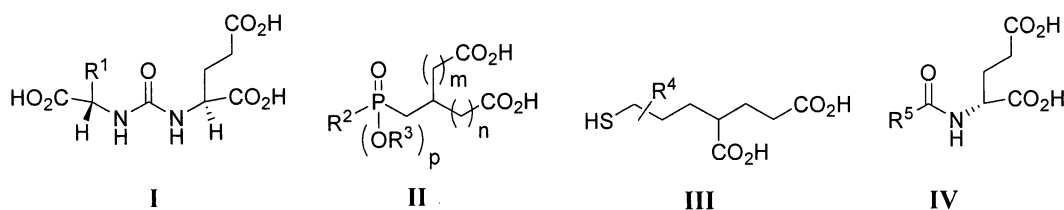
Ví dụ, phần đích có thể dẫn tới hạt nằm ở khối u (ví dụ, khối u rắn), vị trí bệnh, mô, cơ quan, loại tế bào, v.v., bên trong cơ thể của đối tượng, phụ thuộc vào gốc đích sử dụng. Ví dụ, phối tử PSMA phân tử lượng thấp có thể nằm ở khối u rắn, ví dụ, các khối u vú hoặc bàng quang hoặc các tế bào ung thư. Đối tượng có thể là người hoặc động vật không phải là người. Ví dụ về đối tượng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động vật có vú ví dụ chó, mèo, ngựa, lừa, thỏ, bò, lợn, cừu, dê, chuột nhắt, chuột đồng, lợn guinea, chuột lang, linh trưởng, người hoặc động vật tương tự.

Các gốc đích dự liệu có thể bao gồm các phân tử nhỏ. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “phân tử nhỏ” chỉ các hợp chất hữu cơ, trong tự nhiên hoặc nhân tạo (ví dụ, thông qua tổng hợp hóa học) mà có phân tử lượng tương đối thấp và không phải protein,

polypeptit hoặc axit nucleic. Các phân tử nhỏ thường có nhiều liên kết cacbon-cacbon. Theo các phương án nhất định, phân tử nhỏ có kích cỡ nhỏ hơn khoảng 2000g/mol. Theo một số phương án, phân tử nhỏ là nhỏ hơn khoảng 1500g/mol hoặc nhỏ hơn khoảng 1000g/mol. Theo một số phương án, phân tử nhỏ là nhỏ hơn khoảng 800g/mol hoặc nhỏ hơn khoảng 500g/mol, ví dụ nằm trong khoảng từ 100g/mol đến 600g/mol hoặc từ 200g/mol đến 500g/mol.

Ví dụ, gốc đích có thể nhắm tới các u ung thư tuyến tiền liệt, ví dụ gốc đích có thể là chất ức chế peptidaza PSMA. Các nhóm này trong bản mô tả cũng chỉ “phối tử PSMA phân tử lượng thấp.” Khi so với sự biểu hiện ở các mô bình thường, sự biểu hiện của kháng nguyên màng đặc hiệu tiền liệt tuyến (PSMA) quá biểu hiện ít nhất 10 lần trong tuyến tiền liệt ác tính tương ứng với mô bình thường, và mức biểu hiện PSMA còn được tăng cường điều chỉnh khi bệnh phát triển thành pha di căn (Silver và đồng tác giả. 1997, Clin. Cancer Res., 3:81).

Theo một số phương án, phối tử PSMA phân tử lượng thấp có công thức I, II, III hoặc IV:



và các chất đồng phân đối quang, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân quay quang, các chất hỗn biến, các chất đồng phân không đối quang hoặc các racemat của chúng;

trong đó mỗi m và n độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3; p là 0 hoặc 1;

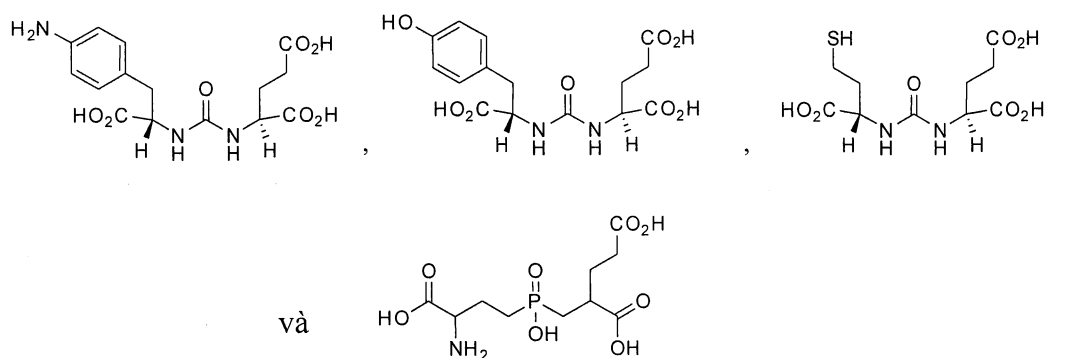
R^1 , R^2 , R^4 , và R^5 độc lập được chọn lựa từ nhóm bao gồm alkyl thay thế hoặc không thay thế (ví dụ, C_{1-10} -alkyl, C_{1-6} -alkyl hoặc C_{1-4} -alkyl), aryl thay thế hoặc không thay thế (ví dụ, phenyl hoặc pyridinyl), và hỗn hợp bất kỳ của chúng; và R^3 là H hoặc C_{1-6} -alkyl (ví dụ, CH_3).

Các hợp chất có công thức I, II, III và IV, R^1 , R^2 , R^4 hoặc R^5 bao gồm các điểm liên kết với hạt nano, ví dụ, điểm liên kết với polyme mà tạo thành một phần của hạt nano

được bộc lộ, ví dụ, PEG. Điểm liên kết có thể được tạo ra bởi liên kết cộng hóa trị, liên kết ion, liên kết hydro, liên kết hình thành bởi sự hấp thụ bao gồm hấp thụ hóa học và hấp thụ vật lý, liên kết hình thành từ các liên kết van der Waals hoặc các lực phân tán. Ví dụ, nếu R^1 , R^2 , R^4 hoặc R^5 được định nghĩa là anilin hoặc nhóm C_{1-6} -alkyl- NH_2 , bất kỳ hydro nào (ví dụ, amin hydro) của các nhóm chức năng có thể bị loại bỏ, do đó phối tử PSMA phân tử lượng thấp được liên kết cộng hóa trị với hỗn hợp polyme (ví dụ, PEG-khối của hỗn hợp polyme) của hạt nano. Như được mô tả ở đây, thuật ngữ “liên kết cộng hóa trị” chỉ liên kết giữa hai nguyên tử được tạo ra bằng cách dùng chung ít nhất một cặp electron.

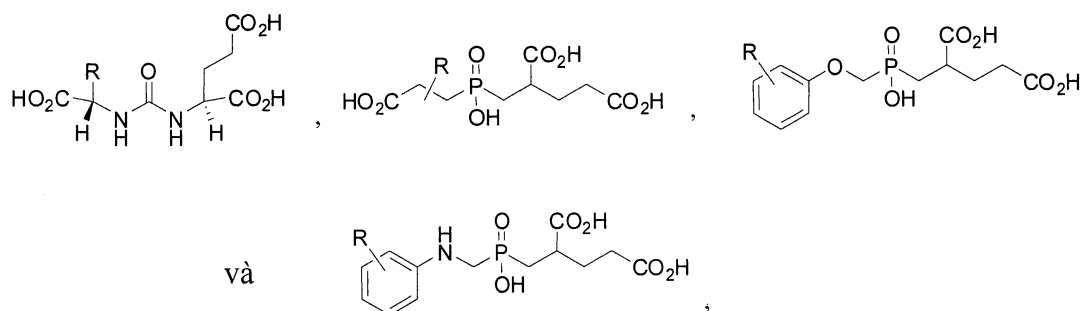
Theo phương án cụ thể có công thức I, II, III hoặc IV, mỗi R^1 , R^2 , R^4 , và R^5 độc lập là C_{1-6} -alkyl hoặc phenyl hoặc hỗn hợp bất kỳ của C_{1-6} -alkyl hoặc phenyl, mà độc lập được thế một hoặc nhiều lần bằng OH, SH, NH_2 hoặc CO_2H , và trong đó nhóm alkyl có thể bị gián đoạn bởi N(H), S hoặc O. Theo phương án khác, mỗi R^1 , R^2 , R^4 , và R^5 độc lập là CH_2 -Ph, $(CH_2)_2$ -SH, CH_2 -SH, $(CH_2)_2C(H)(NH_2)CO_2H$, $CH_2C(H)(NH_2)CO_2H$, $CH(NH_2)CH_2CO_2H$, $(CH_2)_2C(H)(SH)CO_2H$, CH_2 -N(H)-Ph, O- CH_2 -Ph hoặc O- $(CH_2)_2$ -Ph, trong đó mỗi Ph độc lập có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng OH, NH_2 , CO_2H hoặc SH. Với các công thức này, NH_2 , nhóm OH hoặc SH đóng vai trò làm điểm liên kết cộng hóa trị với hạt nano (ví dụ, -N(H)-PEG, -O-PEG hoặc -S-PEG).

Theo phương án khác nữa, phối tử PSMA phân tử lượng thấp được chọn từ nhóm bao gồm



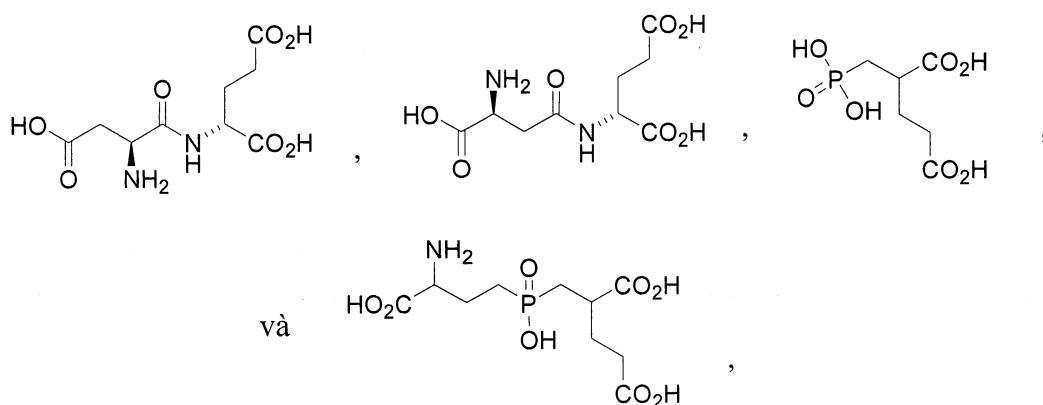
và các chất đồng phân đối quang, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân quay quang, các chất hỗn hợp, các chất đồng phân không đối quang hoặc các racemat của chúng, và trong đó nhóm NH_2 , OH hoặc SH đóng vai trò làm điểm liên kết cộng hóa trị với hạt nano (ví dụ, -N(H)-PEG, -O-PEG hoặc -S-PEG).

Theo phương án khác, phối tử PSMA phân tử lượng thấp được chọn từ nhóm bao gồm



và các chất đồng phân đối quang, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân quay quang, các chất hỗn biến, các chất đồng phân không đối quang hoặc các racemat của chúng, trong đó R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm NH_2 , SH , OH , CO_2H , C_{1-6} -alkyl được thế bằng NH_2 , SH , OH hoặc CO_2H và phenyl được thế bằng NH_2 , SH , OH hoặc CO_2H , và trong đó R đóng vai trò làm điểm liên kết cộng hóa trị với hạt nano (ví dụ, -N(H)-PEG, -S-PEG, -O-PEG hoặc CO_2 -PEG).

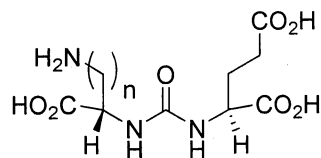
Theo phương án khác, phối tử PSMA phân tử lượng thấp được chọn từ nhóm bao gồm



và các chất đồng phân đối quang, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân quay quang, các chất hỗn biến, các chất đồng phân không đối quang hoặc các racemat của chúng, trong đó các nhóm NH_2 hoặc CO_2H đóng vai trò làm điểm liên kết cộng hóa trị với hạt nano (ví dụ, -N(H)-PEG hoặc CO_2 -PEG). Các hợp chất này có thể còn được thế bằng NH_2 , SH , OH , CO_2H , C_{1-6} -alkyl mà được thế bằng NH_2 , SH , OH hoặc CO_2H hoặc phenyl được

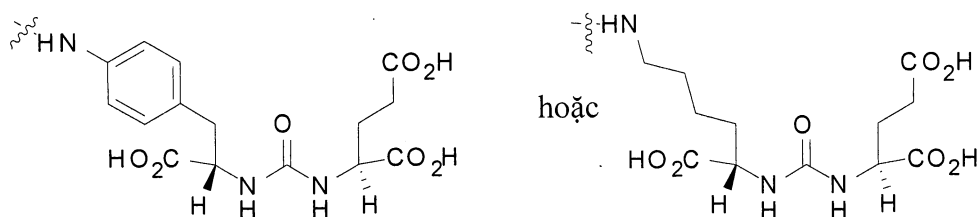
thể bằng NH_2 , SH , OH hoặc CO_2H , trong đó nhóm chức này cũng có thể đóng vai trò làm điểm liên kết cộng hóa trị với hạt nano.

Theo phương án khác, phối tử PSMA phân tử lượng thấp là



và các chất đồng phân đối quang, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân quay quang, các chất hỗn biến, các chất đồng phân không đối quang hoặc các racemat của chúng, trong đó n là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6. Với phối tử này, nhóm NH_2 đóng vai trò làm điểm liên kết cộng hóa trị với hạt nano (ví dụ, $-\text{N}(\text{H})\text{-PEG}$).

Theo phương án khác nữa, phối tử PSMA phân tử lượng thấp là



và các chất đồng phân đối quang, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân quay quang, các chất hỗn biến, các chất đồng phân không đối quang hoặc các racemat của chúng. Cụ thể, hợp chất butyl-amin có lợi thế là dễ tổng hợp, đặc biệt do sự thiếu vòng benzen. Ngoài ra, không có nhu cầu liên kết bằng lý thuyết, hợp chất butyl-amin sẽ rất có thể phá vỡ thành các phân tử tìm thấy trong tự nhiên (nghĩa là, lysin và axit glutamic), do đó giảm đến mức tối thiểu độ độc liên quan.

Theo một số phương án, các gốc đích phân tử nhỏ có thể được sử dụng với các tế bào đích liên kết với u rắn như u tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú bao gồm chất ức chế peptidaza PSMA như 2-PMPA, GPI5232, VA-033, phenylalkylphosphonamidat và/hoặc chất tương tự và dẫn xuất của chúng. Theo một số phương án, các gốc đích phân tử nhỏ có thể được sử dụng với các tế bào đích liên kết với các u ung thư tuyến tiền liệt bao gồm thiol và các dẫn xuất thiol indol, như chất dẫn xuất 2-MPPA và 3-(2-mercaptoethyl)-1H-

indol-2-axit carboxylic. Theo một số phương án, các gốc đích phân tử nhỏ có thể được sử dụng với các tế bào đích liên kết với u ung thư tuyến tiền liệt bao gồm chất dẫn xuất hydroxamat. Theo một số phương án, các gốc đích phân tử nhỏ có thể được sử dụng với các tế bào đích liên kết với u ung thư tuyến tiền liệt bao gồm các chất ức chế gốc PBDA và urê, như ZJ 43, ZJ 11, ZJ 17, ZJ 38 và/hoặc và chất tương tự và dẫn xuất của chúng, chất đích thụ thể androgen (ARTAs), các polyamin, như putresxin, spermin, và spermidin, các chất ức chế enzym glutamat carboxylaza II (GCPII), cũng được biết là NAAG Peptidaza hoặc NAALADaza.

Theo phương án khác, gốc đích có thể là phối tử nhắm đích Her2, EGFR, thụ thể folat hoặc các thụ thể tol. Theo phương án khác, gốc đích là folat, axit folic hoặc phân tử liên kết EGFR.

Ví dụ, dự tính các gốc đích có thể bao gồm axit nucleic, polypeptit, glycoprotein, hydrat cacbon hoặc lipid. Ví dụ, gốc đích có thể là gốc đích axit nucleic (ví dụ aptamer, ví dụ, aptamer A10) liên kết với yếu tố đánh dấu đặc hiệu dạng tế bào. Nhìn chung, aptamer là oligonucleotit (ví dụ, ADN, ARN hoặc tương tự hoặc dẫn xuất của nó) liên kết với đích riêng biệt, như polypeptit. Theo một số phương án, gốc đích có thể tìm thấy trong tự nhiên hoặc phối tử tổng hợp cho thụ thể bề mặt tế bào, ví dụ, yếu tố tăng trưởng, hocmon, LDL, transferin, v.v. Gốc đích có thể là kháng thể, thuật ngữ này được dự định bao gồm các đoạn kháng thể, phần đặc trưng của kháng thể, các gốc đích mạch đơn có thể được nhận dạng, ví dụ, sử dụng phương pháp như biểu lộ thể thực khuẩn.

Các gốc đích có thể là peptit đích hoặc peptidomimetic đích có chiều dài lên đến 50 gốc. Ví dụ, các gốc đích có thể bao gồm trình tự axit amin AKERC, CREKA, ARYLQKLN hoặc AXYLZZLN, trong đó X và Z là các axit amin có thể thay đổi hoặc các biến thể bảo toàn hoặc peptidomimetic của chúng. Theo các phương án cụ thể, gốc đích là peptit bao gồm trình tự axit amin AKERC, CREKA, ARYLQKLN hoặc AXYLZZLN, trong đó X và Z là các amin axit có thể thay đổi và có chiều dài ít hơn 20, 50 hoặc 100 gốc. Peptit CREKA (Cys Arg Glu Lys Ala) hoặc peptidomimetic của nó peptit hoặc octapeptit AXYLZZLN cũng được dự tính là các gốc đích, cũng như các peptit hoặc các biến thể bảo toàn hoặc peptidomimetic của chúng, mà liên kết hoặc tạo thành phức chất với collagen IV hoặc màng đáy của mô đích (ví dụ, màng đáy của mạch máu),

có thể được sử dụng như là gốc đích. Ví dụ, các gốc đích bao gồm các peptit nhắm đích ICAM (phân tử hút gian bào, ví dụ, ICAM-1).

Các gốc đích được bọc lộ trong bản mô tả, theo một số phương án, có thể được kết hợp với polyme hoặc copolyme được bọc lộ (ví dụ, PLA-PEG), và polyme kết hợp này có thể tạo thành một phần của hạt nano được bọc lộ.

Theo một số phương án, hạt nano trị liệu có thể chứa kết hợp polyme-thuốc. Ví dụ, thuốc có thể được kết hợp với polyme hoặc copolyme được bọc lộ (ví dụ, PLA-PEG), và kết hợp polyme-thuốc này có thể tạo thành một phần của hạt nano được bọc lộ. Ví dụ, hạt nano trị liệu được bọc lộ có thể tùy ý bao gồm PLA-PEG hoặc PLGA-PEG với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,2 đến 30% trọng lượng, trong đó PEG được tạo chức với thuốc (ví dụ, PLA-PEG-Thuốc).

Kết hợp polyme được bọc lộ có thể được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật kết hợp thích hợp bất kỳ. Ví dụ, hai hợp chất như gốc đích hoặc thuốc và polyme tương thích về mặt sinh học (ví dụ, polyme tương thích về mặt sinh học và poly(etylen glycol)) có thể được kết hợp với nhau bằng cách sử dụng các kỹ thuật như hóa học EDC-NHS (1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua và N-hydroxysuccinimide) hoặc phản ứng bao gồm maleimide hoặc axit carboxylic, có thể được kết hợp với một đầu của thiol, amin hoặc polyete được tạo chức tương tự. Sự kết hợp của gốc đích hoặc thuốc và polyme để tạo ra kết hợp polyme-gốc đích hoặc kết hợp polyme-thuốc có thể được tiến hành trong dung môi hữu cơ, như là, nhưng không giới hạn ở, diclometan, axetonitril, clorofom, dimethylformamit, tetrahydrofuran, axeton hoặc tương tự. Các điều kiện phản ứng cụ thể có thể được xác định bằng người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực sử dụng không nhiều hơn thí nghiệm bình thường.

Theo tập hợp các phương án khác, phản ứng kết hợp có thể được tiến hành bằng cách cho polyme chứa nhóm chức axit carboxylic (ví dụ, hợp chất poly(este-ete)) phản ứng với polyme hoặc gốc kia (như gốc đích hoặc thuốc) chứa amin. Ví dụ, gốc đích, như phối tử PSMA phân tử lượng thấp hoặc thuốc, như dasatinib, có thể phản ứng với amin để tạo ra nhóm chứa amin, sau đó có thể được kết hợp với axit carboxylic của polyme. Phản ứng này có thể xuất hiện là phản ứng một bậc, nghĩa là, sự kết hợp được tiến hành mà không sử dụng các chất trung gian như N-hydroxysuccinimide hoặc maleimide. Theo một số

phương án, thuốc có thể được phản ứng với chất liên kết chứa amin để tạo ra thuốc chứa amin, sau đó có thể được kết hợp với axit carboxylic của polyme như được mô tả trên đây. Phản ứng kết hợp giữa nhóm chứa amin và polyme có đầu cuối là axit carboxylic (như hợp chất poly(este-ete)), theo một tập hợp các phương án, có thể đạt được bằng cách bổ sung nhóm chứa amin, được hòa tan trong dung môi hữu cơ như (nhưng không giới hạn ở) diclometan, axetonitril, clorofom, tetrahydrofuran, axeton, formamit, dimetylformamit, các pyridin, dioxan hoặc dimetylsulfoxit, với dung dịch chứa polyme có đầu cuối là axit carboxylic. Polyme có đầu cuối là axit carboxylic có thể được chứa trong dung môi hữu cơ như, nhưng không giới hạn ở, diclometan, axetonitril, clorofom, dimetylformamit, tetrahydrofuran hoặc axeton. Phản ứng giữa nhóm chứa amin và polyme có đầu cuối là axit carboxylic trong một số trường hợp có thể xuất hiện tự phát. Các chất phản ứng không được kết hợp có thể được rửa sạch sau các phản ứng này, và polyme có thể kết tủa trong các dung môi như, ví dụ, etyl ete, hexan, metanol hoặc etanol. Theo phương án nhất định, kết hợp có thể được tạo ra giữa gốc chứa rượu và nhóm chức axit carboxylic của polyme, có thể đạt được tương tự như được mô tả trên đây để kết hợp các amin và axit carboxylic.

Như ví dụ cụ thể, phối tử PSMA phân tử lượng thấp có thể được bào chế làm gốc đích trong hạt là như sau. Poly(lactit-co-glycolit) cải biến axit carboxylic (PLGA-COOH) có thể được kết hợp với poly(etylen glycol) hetero nhị chức cải biến amin (NH_2 -PEG-COOH) để tạo ra copolyme của PLGA-PEG-COOH. Bằng việc sử dụng phối tử PSMA phân tử lượng thấp cải biến amin (NH_2 -Lig), polyme ba khối của PLGA-PEG-Lig có thể được tạo ra bằng cách kết hợp đầu axit carboxylic của PEG với nhóm chức amin trên phối tử. Polyme đa khối sau đó có thể được sử dụng, ví dụ, như được thảo luận dưới đây, ví dụ, cho các ứng dụng trị liệu.

Các hạt nano

Các hạt nano được bọc lộ có thể bền (ví dụ, về cơ bản giữ tất cả chất trị liệu) ví dụ trong dung dịch mà có thể chứa sacarit, trong ít nhất là khoảng 3 ngày, khoảng 4 ngày hoặc ít nhất là khoảng 5 ngày ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ 25°C .

Theo một số phương án, các hạt nano được bọc lộ cũng có thể bao gồm rượu béo, có thể làm tăng tốc độ giải phóng thuốc. Ví dụ, các hạt nano được bọc lộ có thể bao gồm

rượu C₈-C₃₀ như rượu xetylic, octanol, rượu stearyllic, rượu arachidylic, docosonal hoặc octasonal.

Các hạt nano có thể có tính chất giải phóng có kiểm soát, ví dụ, có thể có khả năng phân phối lượng chất trị liệu tới bệnh nhân, ví dụ, tới vị trí cụ thể ở bệnh nhân, trong khoảng thời gian kéo dài, ví dụ, 1 ngày, 1 tuần hoặc lâu hơn.

Theo một số phương án, sau khi cho đối tượng hoặc bệnh nhân sử dụng hạt nano được bọc lộ hoặc chế phẩm bao gồm hạt nano được bọc lộ, nồng độ huyết tương lớn nhất ($C_{\max}$) của chất trị liệu trong bệnh nhân cơ bản cao hơn so với $C_{\max}$ của chất trị liệu nếu được sử dụng một mình (ví dụ, không là phần của hạt nano).

Theo phương án khác, hạt nano được bọc lộ chứa chất trị liệu, khi được dùng cho đối tượng, có thể có $t_{\max}$ của chất trị liệu về cơ bản dài hơn so với $t_{\max}$ của chất trị liệu được sử dụng một mình.

Tập hợp các hạt này cũng có thể được tạo ra. Ví dụ, bằng việc biến đổi tỷ lệ của hai (hoặc nhiều) polyme trong hạt, tập hợp này có thể có lợi cho các thử nghiệm sàng lọc, phân tích năng suất cao hoặc tương tự. Sự tồn tại trong tập hợp có thể biến đổi bằng các tính chất như được mô tả trên đây và trong một số trường hợp, nhiều hơn một tính chất của các hạt có thể được biến đổi trong tập hợp. Do đó, một phương án có hướng tới tập hợp các hạt nano có tỷ lệ polyme khác nhau với tính chất khác nhau. Tập hợp có thể bao gồm (các) tỷ lệ polyme thích hợp bất kỳ.

Theo một số phương án, polyme tương thích về mặt sinh học là polyme kỵ nước. Các ví dụ không giới hạn về polyme tương thích về mặt sinh học bao gồm polylactit, polyglycolit, và/hoặc poly(lactit-co-glycolit).

Theo phương án khác, bản mô tả đề xuất hạt nano chứa 1) nền polyme; 2) tùy ý, hợp chất lưỡng tính hoặc lớp mà bao quanh hoặc được phân tán trong nền polyme tạo thành vỏ liên tục hoặc gián đoạn cho hạt; 3) polyme không được tạo chức có thể tạo thành một phần của nền polyme, và 4) tùy ý, phối tử phân tử lượng thấp liên kết với kết hợp protein đích như PSMA, được liên kết cộng hóa trị với polyme, có thể tạo thành một phần của nền polyme. Ví dụ, lớp lưỡng tính có thể giảm độ thấm nước vào hạt nano, do đó nâng cao khả năng kết nang thuốc và làm chậm sự giải phóng thuốc.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “lượng tính” chỉ tính chất mà phân tử có cả phần phân cực và phần không phân cực. Thông thường, hợp chất lượng tính có đầu phân cực được gắn với đuôi kỵ nước dài. Theo một số phương án, phần phân cực tan trong nước, trong lúc phần không phân cực không tan trong nước. Ngoài ra, phần phân cực có thể có hoặc điện tích dương hình thức hoặc điện tích âm hình thức. Ngoài ra, phần phân cực có thể có cả điện tích dương và âm hình thức, và là ion lượng tính hoặc muối nội phân tử. Theo một số phương án, hợp chất lượng tính có thể là, nhưng không giới hạn ở, một hoặc nhiều chất sau đây: các lipid có nguồn gốc tự nhiên, các chất hoạt động bề mặt hoặc các hợp chất được tổng hợp với cả nhóm ưa nước và kỵ nước.

Các ví dụ cụ thể về các hợp chất lượng tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phospholipit, như 1,2 distearoyl-sn-glyxero-3-phosphoetanolamin (DSPE), dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC), distearoylphosphatidylcholin (DSPC), diarachidoylphosphatidylcholin (DAPC), dibehenoylphosphatidylcholin (DBPC), ditricosanoylphosphatidylcholin (DTPC), và dilignoxeroylphatidylcholin (DLPC), được kết hợp ở tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 60 (trọng lượng lipid/trọng lượng polyme), tốt hơn là từ 0,1 đến 30 (trọng lượng lipid/trọng lượng polyme). Các phospholipit có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit phosphatidic, các phosphatidyl cholin có cả các lipid bão hòa và chưa bão hòa, phosphatidyl etanolamin, phosphatidylglycerol, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, chất dẫn xuất lysophosphatidyl, cardiolipin, và các β -acyl- γ -alkyl phospholipit. Các ví dụ về phospholipit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phosphatidylcholin như dioleoylphosphatidylcholin, dimyristoylphosphatidylcholin, dipentadecanoylphosphatidylcholin dilauroylphosphatidylcholin, dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC), distearoylphosphatidylcholin (DSPC), diarachidoylphosphatidylcholin (DAPC), dibehenoylphosphatidylcholin (DBPC), ditricosanoylphosphatidylcholin (DTPC), dilignoceroylphatidylcholin (DLPC); và các phosphatidyletanolamin như dioleoylphosphatidyletanolamin hoặc 1-hexadexyl-2-palmitoylglycerophospho-etanolamin. Các phospholipit tổng hợp với mạch axyl không đối xứng (ví dụ, với một mạch axyl 6 cacbon và mạch axyl 12 cacbon khác) cũng có thể được sử dụng.

Theo phương án cụ thể, thành phần lượng tính có thể được sử dụng để tạo ra lớp lượng tính là lexitin và đặc biệt là phosphatidylcholin. Lexitin là lipid lượng tính và như

vậy tạo thành phospholipit hai lớp có các đầu ưa nước (phân cực) bọc ngoài lớp xung quanh của chúng, thông thường là nước và các đuôi kỵ nước bọc ngoài nhau. Lexitin có lợi là lipit tự nhiên dùng được từ, ví dụ, đậu tương, và đã có phê chuẩn FDA để sử dụng trong thiết bị phân phối khác. Ngoài ra, hỗn hợp của các lipit như letixin có lợi hơn một lipit nguyên chất đơn.

Theo phương án nhất định, hạt nano được bọc lộ có lớp đơn phân tử lưỡng tính, nghĩa là lớp phân tử không phải là phospholipit hai lớp, mà tồn tại như lớp phân tử liên tục hoặc gián đoạn đơn quanh hoặc trong hạt nano. Lớp lưỡng tính được “liên kết với” hạt nano, nghĩa là được đặt ở vị trí gần đúng với nền polyme, như xung quanh bên ngoài vỏ polyme hoặc được phân tán bên trong các polyme tạo thành hạt nano.

Bào chế các hạt nano

Khía cạnh khác của bản mô tả là hướng tới các hệ thống và phương pháp bào chế hạt nano được bọc lộ. Theo một số phương án, việc sử dụng hai hoặc nhiều polyme khác nhau (ví dụ, copolyme, ví dụ, copolyme khối) theo tỷ lệ khác nhau và tạo ra các hạt từ các polyme (ví dụ, copolyme, ví dụ, copolyme khối), tính chất của các hạt được kiểm soát. Ví dụ, một polyme (ví dụ, copolyme, ví dụ, copolyme khối) có thể bao gồm phối tử PSMA phân tử lượng thấp, trong lúc polyme khác (ví dụ, copolyme, ví dụ, copolyme khối) có thể được chọn cho tính tương thích sinh học của nó và/hoặc khả năng của nó để kiểm soát tính sinh miễn dịch của hạt tạo thành.

Theo một số phương án, dung môi được sử dụng trong phương pháp bào chế hạt nano (ví dụ, quy trình kết tủa nano hoặc bước tạo nhũ nano như được thảo luận dưới đây) có thể bao gồm axit, có thể trao các tính chất có lợi tới các hạt nano được bào chế bằng việc sử dụng phương pháp này. Như được thảo luận trên đây, trong một số trường hợp, axit có thể nâng cao tính tải trọng thuốc của hạt nano được bọc lộ. Ngoài ra, trong một số trường hợp nhất định, tính chất giải phóng có kiểm soát của các hạt nano được bọc lộ có thể được cải thiện bằng việc sử dụng axit. Trong một số trường hợp, axit này có thể được bao gồm ở ví dụ, dung dịch hữu cơ hoặc dung dịch nước được sử dụng trong phương pháp này. Theo một phương án, thuốc (nghĩa là, chất trị liệu) được phối hợp với dung dịch hữu cơ và axit và tùy ý một hoặc nhiều polyme. Nồng độ axit trong dung dịch được sử dụng để hòa tan thuốc, ví dụ, có thể nằm trong khoảng từ 0,5% trọng lượng đến 10% trọng lượng,

từ 2% trọng lượng đến 10% trọng lượng, từ 5% trọng lượng đến 10% trọng lượng, từ 1,5% trọng lượng đến 5% trọng lượng, từ 2% trọng lượng đến 5% trọng lượng hoặc từ 2,5% trọng lượng đến 3,5% trọng lượng. Theo một phương án, nồng độ axit trong dung dịch hữu cơ có thể ít nhất là khoảng 3% trọng lượng. Theo phương án nhất định, nồng độ axit trong dung dịch thuốc có thể ít nhất là khoảng 1% trọng lượng, theo một số phương án ít nhất là khoảng 2% trọng lượng, theo một số phương án ít nhất là khoảng 3% trọng lượng, theo một số phương án ít nhất là khoảng 10% trọng lượng.

Theo một tập hợp các phương án, các hạt được tạo ra bằng cách cung cấp dung dịch chứa một hoặc nhiều polyme và cho dung dịch tiếp xúc với polyme không dung môi để bào chế hạt. Dung dịch có thể trộn lẫn được hoặc không trộn lẫn được với polyme không dung môi. Ví dụ, chất lỏng trộn lẫn được với nước như axetonitril có thể chứa các polyme và các hạt được tạo ra khi axetonitril tiếp xúc với nước, polyme không dung môi, ví dụ, bằng cách rót axetonitril vào nước ở tốc độ kiểm soát. Polyme được chứa trong dung dịch, lúc tiếp xúc với polyme không dung môi, sau đó có thể kết tủa để tạo ra các hạt như hạt nano. Hai chất lỏng được xem như “không thể trộn lẫn” hoặc không trộn lẫn được, với nhau khi một chất không tan trong chất kia với mức ít nhất 10% trọng lượng ở nhiệt độ và áp suất xung quanh. Thông thường, dung dịch hữu cơ (ví dụ, điclorometan, axetonitril, clorofom, tetrahydrofuran, axeton, formamit, dimetylformamit, pyridin, dioxan, dimetylsulfoxit, v.v.) và chất lỏng có nước (ví dụ, nước hoặc nước chứa muối được hòa tan hoặc loại khác, tế bào hoặc môi trường sinh học, etanol, v.v.) không trộn lẫn được với nhau. Ví dụ, dung dịch thứ nhất có thể được rót vào dung dịch thứ hai (ở tỷ lệ hoặc tốc độ thích hợp). Trong một số trường hợp, các hạt như các hạt nano có thể được tạo ra khi dung dịch thứ nhất tiếp xúc với chất lỏng thứ hai không trộn lẫn được, ví dụ, sự kết tủa polyme khi tiếp xúc làm cho polyme tạo thành các hạt nano trong lúc dung dịch thứ nhất được rót vào chất lỏng thứ hai, và trong một số trường hợp, ví dụ, khi tốc độ nạp được kiểm soát một cách cẩn thận và được giữ ở tốc độ chậm tương ứng, các hạt nano có thể tạo thành. Sự kiểm soát tạo thành hạt này có thể được tối ưu hóa một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực chỉ sử dụng thí nghiệm bình thường.

Các tính chất như mức độ hoạt động bề mặt, điện tích bề mặt, kích cỡ, điện thế zeta (ζ), tính kỵ nước, khả năng kiểm soát tính sinh miễn dịch và tương tự, có thể được kiểm soát cao bằng việc sử dụng phương pháp đã bộc lộ. Ví dụ, tập hợp các hạt có thể được

tổng hợp, và được chuẩn để phát hiện các hạt có tỷ lệ polyme riêng biệt mà cho phép các hạt có tỷ trọng của các gốc cụ thể (ví dụ, phối tử PSMA phân tử lượng thấp) có trên bề mặt của hạt. Điều này cho phép các hạt có một hoặc nhiều tính chất cụ thể được bào chế, ví dụ, kích cỡ và mật độ bề mặt riêng của các gốc, mà không cần nỗ lực quá mức. Đồng thời, các phương án nhất định được hướng tới các kỹ thuật rà soát sử dụng các thư viện đó cũng như các hạt bất kỳ được phát hiện sử dụng các thư viện đó. Hơn nữa, sự nhận diện có thể xảy ra bởi phương pháp phù hợp bất kỳ. Ví dụ, sự nhận diện có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp hoặc tiến hành một cách định lượng hoặc định tính.

Theo một số phương án, hạt nano đã hình thành được tạo chức với gốc đích sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả để bào chế liên hợp polyme được tạo chức phối tử. Ví dụ, copolyme thứ nhất (PLGA-PEG, poly(lactit-co-glycolit) và poly(etylen glycol)) được trộn lẫn với chất trị liệu để tạo ra các hạt. Các hạt sau đó được liên kết với phối tử phân tử lượng thấp để tạo ra các hạt nano mà có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư. Các hạt có thể được liên kết với các lượng khác nhau của phối tử phân tử lượng thấp nhằm kiểm soát mật độ bề mặt phối tử của hạt nano, do đó thay thế các tính chất trị liệu của hạt nano. Ngoài ra, ví dụ, bằng cách kiểm soát các thông số, như phân tử lượng, phân tử lượng của PEG, và điện tích bề mặt hạt nano, có thể thu được các hạt được kiểm soát rất chính xác.

Theo phương án khác, bước tạo nhũ nano được đề cập, như phương pháp được thể hiện trên Fig.2, Fig.3A và Fig.3B. Ví dụ, chất trị liệu, axit, polyme thứ nhất (ví dụ, copolyme khối đôi ví dụ PLA-PEG hoặc PLGA-PEG, mà có thể được liên kết tùy ý với phối tử) và polyme thứ hai tùy ý (ví dụ, (PL(G)A-PEG hoặc PLA), có thể được kết hợp với dung dịch hữu cơ để tạo ra pha hữu cơ thứ nhất. Pha thứ nhất đó có thể bao gồm chất rắn với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 50% trọng lượng, chất rắn với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50% trọng lượng, chất rắn với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 40% trọng lượng, chất rắn với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 15% trọng lượng hoặc chất rắn với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng. Pha hữu cơ thứ nhất có thể được kết hợp với dung dịch nước thứ nhất để tạo ra pha thứ hai. Dung dịch hữu cơ có thể bao gồm, ví dụ, toluen, metyl etyl keton, axetonitril, tetrahydrofuran, etyl axetat, rượu isopropylic, isopropyl axetat, dimetylformamit, metylen clorua, diclometan, clorofom, axeton, rượu benzylic, Tween 80, Span 80 hoặc tương tự, và hỗn hợp của chúng. Theo

một phương án, pha hữu cơ có thể bao gồm rượu benzylic, etyl axetat và hỗn hợp của chúng. Pha thứ hai có thể là chất rắn với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% trọng lượng, từ 1 đến 50% trọng lượng, từ 5 đến 40% trọng lượng hoặc từ 1 đến 15% trọng lượng. Dung dịch nước có thể là nước, trong hỗn hợp với tùy ý một hoặc nhiều natri cholat, etyl axetat, polyvinyl axetat và rượu benzylic.

Ví dụ, pha dầu hoặc hữu cơ có thể sử dụng dung môi mà có thể trộn lẫn một phần với chất không phải dung môi (nước). Do đó, khi trộn lẫn ở tỷ lệ đủ thấp và/hoặc khi sử dụng nước tiên bão hòa với các dung môi hữu cơ, pha dầu duy trì ở dạng lỏng. Pha dầu có thể được nhũ tương hóa thành dung dịch nước và, như các giọt chất lỏng, bị cắt thành hạt nano sử dụng, ví dụ, hệ thống phân tán năng lượng cao, ví dụ thiết bị khuấy đều hoặc máy siêu âm. Phần nước của nhũ tương, theo cách khác được biết đến là “pha nước”, có thể là dung dịch chất hoạt động bề mặt bao gồm natri cholat và tiên bão hòa với etyl axetat và rượu benzylic.

Việc tạo nhũ pha thứ hai để tạo ra pha nhũ tương có thể được tiến hành, ví dụ, trong một hoặc hai bước tạo nhũ. Ví dụ, nhũ tương sơ cấp có thể được tạo ra và sau đó nhũ tương hóa để tạo ra nhũ tương tinh. Nhũ tương sơ cấp có thể được tạo ra, ví dụ, sử dụng sự pha trộn đơn giản, thiết bị khuấy đều áp suất cao, máy siêu âm thăm dò, thanh khuấy hoặc thiết bị khuấy đều có rôto stato. Nhũ tương sơ cấp có thể được chuyển thành nhũ tương tinh thông qua sự sử dụng của ví dụ, máy siêu âm thăm dò hoặc thiết bị khuấy đều áp suất cao, ví dụ, bằng cách sử dụng 1, 2, 3 lần chuyển hoặc nhiều hơn qua thiết bị khuấy đều. Ví dụ, khi thiết bị khuấy đều áp suất cao được sử dụng, áp suất sử dụng có thể nằm trong khoảng từ 1000 đến 8000psi, từ 2000 đến 4000psi, từ 4000 đến 8000psi hoặc từ 4000 đến 5000psi, ví dụ, khoảng 2000, 2500, 4000 hoặc 5000psi.

Việc bay hơi hoặc pha loãng dung môi có thể cần để hoàn thành sự tinh chế dung môi và hóa cứng các hạt. Để kiểm soát tốt hơn động học của quá trình tinh chế và quy trình có khả năng mở rộng hơn, việc pha loãng dung môi thông qua sự dùng băng nước có thể được sử dụng. Ví dụ, nhũ tương có thể được pha loãng thành nước lạnh tới nồng độ vừa đủ để hòa tan toàn bộ dung môi hữu cơ để tạo ra pha dập tắt. Theo một số phương án, việc dùng có thể được tiến hành ít nhất một phần ở nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng

5°C. Ví dụ, nước sử dụng trong việc dùng có thể ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ trong phòng (ví dụ, nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C hoặc từ 0 đến 5°C).

Theo một số phương án, không phải toàn bộ chất trị liệu được bao nang trong các hạt ở giai đoạn này, và chất hòa tan được chất được thêm vào pha đập tắt để tạo ra pha trợ tan. Chất hòa tan được chất có thể là ví dụ, Tween 80, Tween 20, polyvinyl pyrrolidon, xyclodextran, natri dodexyl sulfat, natri cholat, dietylnitrosamin, natri axetat, urê, glyxerin, propylen glycol, glycofurol, poly(etylen)glycol, bris(polyoxyetylenglycolddodexyl ete, natri benzoat, natri salixylat hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, Tween-80 có thể được thêm vào nhũ tương hạt nano được dùng để tăng tính hòa tan của thuốc tự do và ngăn ngừa sự hình thành của tinh thể của thuốc. Theo một số phương án, tỷ lệ của chất hòa tan được chất với chất trị liệu nằm trong khoảng từ 200:1 đến 10:1 hoặc theo một số phương án là từ 100:1 đến 10:1.

Pha trợ tan có thể được lọc để thu hồi hạt nano. Ví dụ, màng siêu lọc có thể được sử dụng để cô đặc nhũ tương hạt nano và loại bỏ một cách đáng kể chất hòa tan hữu cơ, thuốc tự do (ví dụ, chất trị liệu được bao nang), chất hòa tan được chất, và các quy trình hỗ trợ khác (chất hoạt động bề mặt). Ví dụ về phương pháp lọc có thể được tiến hành sử dụng hệ thống lọc dòng chảy tiếp tuyến. Ví dụ, bằng cách sử dụng màng với lỗ có độ lớn thích hợp để giữ lại hạt nano trong khi cho phép chất hòa tan, mixen, và dung môi hữu cơ đi qua, hạt nano có thể được phân chia một cách chọn lọc. Ví dụ màng với phân tử lượng cắt ra nằm trong khoảng từ 300 đến 500 kDa (~5-25nm) có thể được sử dụng.

Lọc màng có thể được tiến hành sử dụng phương pháp thể tích cố định, nghĩa là dịch lọc màng (nước lạnh được khử ion, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C hoặc từ 0 đến 10°C) có thể được thêm vào nhũ tương ban đầu với cùng tốc độ của chất lọc đi ra từ nhũ tương. Theo một số phương án, việc lọc có thể bao gồm lần lọc thứ nhất sử dụng nhiệt độ thứ nhất nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C hoặc từ 0 đến 10°C, và nhiệt độ thứ hai nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C hoặc từ 15 đến 35°C. Theo một số phương án, phương pháp lọc có thể bao gồm việc xử lý khoảng từ 1 đến 30, trong một số trường hợp khoảng từ 1 đến 15 hoặc trong một số trường hợp từ 1 đến 6 thể tích lọc màng. Ví dụ, quy trình lọc có thể bao gồm việc xử lý khoảng từ 1 đến 30 hoặc trong một số trường hợp khoảng từ 1 đến 6 thể tích lọc màng, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C, và xử lý ít

nhất một thể tích lọc màng (ví dụ, khoảng từ 1 đến 15, khoảng từ 1 đến 3 hoặc khoảng từ 1 đến 2 thể tích lọc màng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C. Theo một số phương án, quy trình lọc bao gồm việc xử lý các thể tích lọc màng khác nhau ở các nhiệt độ phân biệt khác nhau.

Sau quá trình tinh chế và cô đặc nhũ tương hạt nano, các hạt có thể đi qua một, hai hoặc nhiều màng lọc tiết trùng và/hoặc sâu, ví dụ, sử dụng ~0,2µm màng lọc sơ bộ sâu. Ví dụ, bước lọc tiết trùng có thể liên quan tới việc lọc hạt nano trị liệu sử dụng chuỗi lọc ở tốc độ được kiểm soát. Theo một số phương án, chuỗi lọc có thể bao gồm màng lọc sâu và màng lọc tiết trùng.

Theo một phương án khác để bào chế hạt nano, pha hữu cơ được tạo ra bao gồm hỗn hợp của chất trị liệu, axit và polyme (homopolyme, co-polyme, và co-polyme với phối tử). Pha hữu cơ được pha trộn với pha nước với tỷ lệ khoảng 1:5 (pha dầu : pha nước), trong đó pha nước bao gồm chất hoạt động bề mặt và một số dung môi hòa tan. Nhũ tương sơ cấp được tạo ra bằng cách kết hợp hai pha với sự pha trộn đơn giản hoặc qua việc sử dụng thiết bị khuấy đều rôto stato. Nhũ tương sơ cấp sau đó được chuyển thành nhũ tương tinh thông qua việc sử dụng thiết bị khuấy đều áp suất cao. Quá trình nhũ tương tinh sau đó được dừng bằng cách thêm nước được khử ion trong khi trộn. Theo một số phương án, tỷ lệ chất dập tắt: tạo nhũ có thể nằm trong khoảng từ 2:1 đến 40:1 hoặc theo một số phương án từ 5:1 đến 15:1. Theo một số phương án, tỷ lệ chất dập tắt: tạo nhũ xấp xỉ là 8,5:1. Sau đó, dung dịch Tween (ví dụ, Tween 80) được thêm vào quá trình dừng để đạt được tổng thể xấp xỉ 2% Tween. Điều này đóng vai trò hòa tan chất trị liệu tự do, không bao nang. Hạt nano sau đó được phân lập thông qua ly tâm hoặc siêu lọc/lọc màng.

Sẽ đánh giá rằng, các lượng polyme, chất trị liệu, và axit mà được sử dụng trong quá trình bào chế chế phẩm, có thể khác với công thức cuối cùng. Ví dụ, một số chất trị liệu có thể không trở nên hoàn toàn kết hợp với hạt nano và chất trị liệu tự do này ví dụ có thể được lọc bỏ. Ví dụ, theo một phương án, chất trị liệu chiếm khoảng 30% trọng lượng và polyme (ví dụ, polyme có thể bao gồm khoảng 2,5% mol gốc đích kết hợp với polyme đến 97,5% mol PLA-PEG) chiếm khoảng 70% trọng lượng trong dung dịch hữu cơ chứa axit chiếm khoảng 1% có thể được sử dụng trong việc bào chế chế phẩm thu được, ví dụ, trong hạt nano cuối cùng chứa chất trị liệu chiếm khoảng 2,5% trọng lượng, polyme (mà

polyme có thể bao gồm khoảng 1,25% mol của gốc đích được kết hợp với polyme đến 98,75% mol PLA-PEG) chiếm khoảng 97,5% trọng lượng, và axit nhỏ hơn khoảng 0,5%. Các phương pháp này có thể tạo ra hạt nano cuối cùng phù hợp với việc cho bệnh nhân dùng, chứa chất trị liệu với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng, ví dụ, khoảng 1, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 4, khoảng 5, khoảng 8, khoảng 10 hoặc khoảng 15% trọng lượng.

Các chất trị liệu

Như đã thảo luận ở trên, các phương pháp được bộc lộ có thể được sử dụng để phối chế chất trị liệu thích hợp bất kỳ trong các hạt nano. Các hạt này có thể là hữu dụng, ví dụ, theo các phương án mà gốc đích có thể được sử dụng để hướng hạt chứa thuốc tới vị trí định vị cụ thể bên trong đối tượng, ví dụ, để cho phép vận chuyển thuốc có định vị xảy ra. Trong một tập hợp các phương án, hỗn hợp của nhiều hơn một chất trị liệu có thể được sử dụng. Các chất trị liệu ví dụ bao gồm chất trị liệu hóa học ví dụ chất ức chế tyrosin-kinaza Bcr-Abl (ví dụ, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, và bafetinib), doxorubicin (adriamycin), gemcitabin (gemzar), daunorubicin, procarbazine, mitomycin, cytarabin, etoposide, metotrexat, venorelbine, 5-fluoracil (5-FU), vinca alkaloid, ví dụ vinblastin hoặc vincristin; bleomycin, paclitaxel (taxol), docetaxel (taxotere), cabazitaxel, aldesleukin, asparaginase, busulfan, carboplatin, cladribin, camptothecin, CPT-11, 10-hydroxy-7-ethylcamptothecin (SN38), dacarbazine, S-I capecitabine, flutamide, 5'-deoxyfluridine, UFT, eniluracil, deoxyxycytidine, 5-azacytosine, 5-azadeoxyxycytosine, alopurinol, 2-Cladenosine, trimetrexat, aminopterin, methylen-10-deazaminopterin (MDAM), oxaplatin, picoplatin, tetraplatin, satraplatin, platin-DACH, ormaplatin, CI-973, JM-216, và chất tương tự của nó, epirubicin, etoposide phosphate, 9-aminocamptothecin, 10,11-methylendioxycamptothecin, karenitexin, 9-nitrocamptothecin, TAS 103, vindesine, L-phenylalanine từ cây mù tạc, ifosfamidemefosphamide, perfosfamide, trophosphamide, carmustine, semustine, epothilone A-E, tomudex, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, amsacrine, etoposide phosphate, karenitexin, acyclovir, valacyclovir, ganciclovir, amantadine, rimantadine, lamivudine, zidovudine, bevacizumab, trastuzumab, rituximab, 5-Fluoraxil, và hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ không giới hạn về hỗn hợp thuốc có khả năng thích hợp bao gồm chất chống bệnh ung thư, bao gồm, ví dụ, cabazitaxel, mitoxantron, và mitoxantron

hydroclorua. Theo phương án khác, tải trọng có thể là chất chống ung thư như 20-epi-1, 25 dihydroxyvitamin D3, 4-ipomeanol, 5-etynyluracil, 9-dihydrotaxol, abirateron, acivixin, aclarubixin, acodazol hydroclorua, acronin, acylfiilven, adecypenol, adozelesin, aldesleukin, tác nhân đối kháng al-tk, altretamin, ambamustin, ambomyxin, ametantron axetat, amidox, amifostin, aminglutethimit, axit aminlevulinic, amrubixin, amsacrin, anagrelid, anastrozol, andrographolit, các chất ức chế sự tạo mạch, chất đối kháng D, chất đối kháng G, antarelix, anthramyxin, morphogenetic protein-1 kháng dorsalizdng, antiestrogen, antineoplaston, oligonucleotit đối nghĩa, aphidicolin glycinat, tác nhân điều biến gen gây chết tế bào theo chương trình, bộ điều chỉnh cơ chế gây chết tế bào theo chương trình, axit apurinic, ARA-CDP-DL-PTBA, arginin deaminaza, asparaginaza, asperlin, asulacrin, atamestan, atrimustin, axinastatin 1, axinastatin 2, axinastatin 3, azacitidin, azasetron, azatoxin, azatyrosin, azetepa, azotomyxin, chất dẫn xuất baccatin III, balanol, batimastat, benzochlorins, benzodepa, benzoylstaurosporin, chất dẫn xuất beta lactam, beta-alethin betaclamycin B, axit betulinic, chất ức chế BFGF, bicalutamit, bisantren, bisantren hydroclorua, bisazuidinylspermin, bisnafid, bisnafit dimesylat, bistraten A, bizelesin, bleomyxin, bleomyxin sulfat, tác nhân đối kháng BCR/ABL, breflat, brequinar natri, bropirimin, budotitan, busulfan, buthionin sulfoximin, cactinomycin, calcipotriol, calphostin C, calusteron, chất dẫn xuất camptothecin, canarypox IL-2, capecitabin, caracerait, cabazitaxel, carbetimer, carboplatin, carboxamit-amin-triazol, carboxyamidotriazol, carest M3, carmustin, kiểm 700, chất ức chế có nguồn gốc từ sụn, carubicin hydroclorua, carzelesin, chất ức chế casein kinaza, castanospermin, cecropin B, cedefingol, cetorelix, chlorambucil, chlorins, cloquinoxalin sulfonamit, cicaprost, cirolemyxin, cisplatin, cis-porphyrin, cladribin, chất tương tự clomifen, clotrimazol, colismyxin A, colismyxin B, combretastatin A4, chất tương tự combretastatin, conagenin, crambescidin 816, crisnatol, crisnatol mesylat, cryptophycin 8, dẫn xuất cryptophycin A, curacin A, xyclopentantraquinon, xyclophosphamit, xycloplatam, cypemyxin, cytarabin, cytarabine ocfosfat, yếu tố cytolytic, cytostatin, dacarbazin, dacliximab, dactinomycin, daunorubixin hydroclorua, decitabin, dehydridemnin B, deslorelin, dexifosfamid, dexormaplatin, dexrazoxan, dexverapamil, dezaguanin, dezaguanin mesylat, diaziqunon, didemnin B, didox, diethiospermin, dihydro-5-azacytidin, dioxamycin, diphenyl spiromustin, docetaxel, docosanol, dolasetron, doxifluridin, doxorubixin, doxorubixin hydroclorua, droloxifen, droloxifen xitrat, dromostanolon propionat, dronabinol,

duazomyxin, duocannyxin SA, ebselen, ecomustin, edatrexat, edelfosin, edrecolomab, eflomithin, eflomithin hydroclorua, elemen, elsarnitruxin, emitefur, enloplatin, enpromat, epipropidin, epirubixin, epirubixin hydroclorua, epristerit, erbulozol, hệ vector liệu pháp gen hồng cầu, esorubixin hydroclorua, estramustin, chất tương tự estramustin, estramustin phosphat natri, chất chủ vận estrogen, tác nhân đối kháng estrogen, etanidazol, etoposit, etoposit phosphat, etoprin, exemestan, fadrozol, fadrozol hydroclorua, fazarabin, fenretinid, filgrastim, finasterit, flavopiridol, flezelastin, floxuridin, fluasteron, fludarabin, fludarabin phosphat, flodaunorunicin hydroclorua, flouracil, flurocitabin, forfenimex, formestan, fosquidon, fostriexin, fostriexin natri, fotemustin, gadolinium texaphyrin, gali nitrat, galocitabin, ganirelix, chất ức chế gelatinaza, gemcitabin, gemcitabin hydroclorua, chất ức chế glutathion, hepsulfam, heregulin, hexametylen bisaxetamit, hydroxyurê, hyperixin, axit ibandronic, idarubixin, idarubicin hydroclorua, idoxifen, idramanton, ifosfamid, ihofofosin, ilomastat, imidazoacridon, imiquimod, immunostimulant peptit, chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng-1 tương tự insulin, chất chủ vận interferon, interferon alpha-2A, interferon alpha-2B, interferon alpha-N1, interferon alpha-N3, interferon beta-1A, interferon gamma-1B, interferon, interleukin, iobenguan, iododoxorubixin, iproplatin, irinotecan, irinotecan hydroclorua, iroplact, irsogladin, isobengazol, isohomohalicondrin B, itasetron, jasplakinolit, kahalalit F, lamellarin-N triaxetat, lanreotit, lanreotit axetat, leinamycin, lenograstim, lentinan sulfat, leptolstatin, letrozol, yếu tố ức chế bệnh bạch cầu, alpha interferon bạch cầu, leuprolit axetat, leuprolit/estrogen/progesteone, leuprorelin, levamisol, liarozol, liarozol hydroclorua, chất tương tự polyamin tuyến tính, disaccharit peptit ưa chất béo, các hợp chất platin ưa chất béo, lissoclinamid, lobaplatin, lombrixin, lometrexol, lometrexol natri, lomustin, lonidamin, losoxantron, losoxantron hydroclorua, lovastatin, loxoribin, lurtotecan, lutetium texaphyrin lysofyllin, lytic peptit, maitansin, mannostatin A, marimastat, masoprocol, maspin, chất ức chế matrilysin, chất ức chế metalloproteinaza nền, maytansin, mechlorethamin hydroclorua, megestrol axetat, melengestrol axetat, melphalan, menogaril, merbaron, mercaptopurin, meterelin, methioninaza, methotrexat, methotrexat natri, metoclopramid, metoprin, meturedopa, chất ức chế microalgal protein kinase C, chất ức chế MIF, mifepriston, miltefosin, mirimostim, ARN sợi kép không thích ứng, mitindomit, mitocaxin, mitocromin, mitogilin, mitoguazon, mitolactol, mitomalxin, mitomyxin, chất tương tự mitomyxin, mitonafit, mitosper, mitotan, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi mitotoxin-saporin, mitoxantron, mitoxantron

hydroclorua, mofaroten, molgramostim, kháng thể đơn dòng, gonadotrophin nhau thai người, monophosphoryl lipit a/ thành tế bào myobacterium SK, mopidamol, chất ức chế gen kháng nhiều loại thuốc, trị liệu gốc ức chế đa khối u 1, chất chống ung thư từ cây mù tạc, mycaperoxit B, chiết xuất thành tế bào mycobacterial, axit mycophenolic, myriaporon, n-axetyldinalin, nafarelin, nagrestip, naloxon/pentazoxin, napavin, naphterpin, nartograstim, nedaplatin, nemorubixin, axit neridronic, endopeptidaza trung tính, nilutamit, nisamycin, tác nhân điều biến oxit nitric, chất chống oxy hóa nitroxit, nitrulyn, nocodazol, nogalamycin, benzamit được thể n, O6-benzylguanin, octreotit, okicenon, oligonucleotit, onapriston, ondansetron, oraxin, chất cảm ứng xytokin qua đường miệng, ormaplatin, osateron, oxaliplatin, oxaunomycin, oxisuran, paclitaxel, chất tương tự paclitaxel, dẫn xuất paclitaxel, palauamin, palmitoylrhizoxin, axit pamidronic, panaxytriol, panomifen, parabactin, pazeliptin, pegaspargaza, peldesin, peliomycin, pentamustin, pentosan polysulfat natri, pentostatin, pentrozol, peplomycin sulfat, perflubron, perfosfamid, rượu perilylic, phenazinomycin, phenylaxetat, chất ức chế phosphataza, picibanil, pilocarpin hydroclorua, pipobroman, piposulfan, pirarubixin, piritrexim, piroxantron hydroclorua, placetin A, placetin B, chất ức chế kích hoạt plasminogen, phức chất platin, các hợp chất platin, phức chất platin-triamin, plicamycin, plomestan, porfimer natri, porfiromycin, prednimustin, procarbazin hydroclorua, propyl bis-acridon, prostaglandin J2, chất kháng androgen ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, chất ức chế proteasom, tác nhân điều biến miễn dịch gốc protein A, chất ức chế protein kinaza C, chất ức chế protein tyrosin phosphataza, chất ức chế purin nucleosit photphorylaza, puromycin, puromycin hydroclorua, purpurin, pyrazorurin, pyrazoloacridin, hỗn hợp hemoglobin polyoxyetylen pyridoxyl hóa, tác nhân đối kháng RAF, raltitrexed, ramosetron, chất ức chế RAS farnesyl protein transferaza, chất ức chế RAS, chất ức chế RAS-GAP, reteliptin demetyl hóa, reni RE 186 etidronat, rhizoxin, riboprin, ribozym, RH retinarnit, ARNi, rogletimit, rohitukin, romurtit, roquinimex, rubiginon B1, ruboxyl, safingol, safingol hydroclorua, saintopin, sarcnu, sarcophytol A, sargramostim, chất giống tác dụng SDI1, semustin, chất ức chế có nguồn gốc già 1, oligonucleotit mang nghĩa, chất ức chế tải nạp tín hiệu, tác nhân điều biến tải nạp tín hiệu, simtrazen, protein liên kết kháng nguyên mạch đơn, sizofiran, sobuzoxan, natri borocaptat, natri phenylaxetat, solverol, protein liên kết somatomedin, sonermin, sparfosafe natri, axit sparfosic, sparsomycin, spicamycin D, spirogermani hydroclorua, spiromustin, spiroplatin, splenopentin, spongistatin 1, squalamin, chất ức chế mầm tế bào,

chất ức chế phân chia mầm tế bào, stipiamit, streptonigrin, streptozoxin, chất ức chế stromelysin, sulfinosin, sulofenur, chất đối kháng peptit ruột hoạt động mạch hoạt động quá mức, suradista, suramin, swainsonin, glycosaminglycan tổng hợp, talisomyxin, talimustin, tamoxifen methiodit, tauromustin, tazaroten, tecogalan natri, tegafur, telurapyryli, chất ức chế telomeraza, teloxantron hydroclorua, temoporfin, temozolomit, teniposit, teroxiron, testolacton, tetracloodecaoxit, tetrazomin, thaliblastin, thalidomit, thiamiprin, thiocoralin, thioguanin, thiotepa, thrombopoietin, chất giống tác dụng thrombopoietin, thymalfasin, chất chủ vận thụ thể thymopoietin, thymotrinan, hocmon kích thích tuyến giáp, tiazofurin, thiếc etyl etiopurpurin, tirapazamin, titanocen diclorua, topotecan hydroclorua, topsentin, toremifen, toremifen xitrat, yếu tố mầm tế bào toàn năng, chất ức chế dịch mã, trestolon axetat, tretinoin, triaxetyluridin, triciribin, triciribin phosphat, trimetrexat, trimetrexat glucuronat, triptorelin, tropisetron, tubulozol hydroclorua, turosterit, chất ức chế tyrosin kinaza, tyrphostin, chất ức chế UBC, ubenimex, mù tạc uracil, uredepa, yếu tố ức chế tăng trưởng có nguồn gốc xoang niệu sinh dục, tác nhân đối kháng thụ thể urokinaza, vapreotit, variolin B, velaresol, veramin, verdin, verteporfin, vinblastin sulfat, vincristin sulfat, vindesin, vindesin sulfat, vinepidin sulfat, vinglycinat sulfat, vinleurosin sulfat, vinorelbin hoặc vinorelbin tartrat, vinrosidin sulfat, vinxaltin, vinzolidin sulfat, vitaxin, vorozol, zanoterone, zeniplatin, zilascorb, zinostatin, zinostatin stimalamer hoặc zorubixin hydroclorua.

Dược phẩm

Theo một phương án khác, các hạt nano được bộc lộ ở đây có thể được kết hợp với chất mang dược dụng để tạo ra chế phẩm dược. Như được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực, chất mang có thể được chọn dựa trên cách sử dụng như được mô tả dưới đây, vị trí của mô đích, thuốc được phân phối, khoảng thời gian vận chuyển thuốc, v.v..

Chế phẩm dược có thể được sử dụng cho bệnh nhân bằng phương pháp đã biết bất kỳ trong lĩnh vực bao gồm đường miệng và tiêm. Thuật ngữ “bệnh nhân,” như được sử dụng ở đây, chỉ người cũng như động vật không phải người, bao gồm, ví dụ, động vật có vú, chim, bò sát, lưỡng cư và cá. Ví dụ, động vật không phải người có thể là động vật có vú (ví dụ, động vật gặm nhấm, chuột, chuột rattus, thỏ, khỉ, chó, mèo hoặc lợn). Theo các

phương án nhất định các cách tiêm là mong muốn vì chúng tránh được sự tiếp xúc với enzym tiêu hóa được tìm thấy trong đường tiêu hóa. Theo các phương án đó, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để tiêm (ví dụ, tiêm trong tĩnh mạch, dưới da hoặc tiêm bắp, tiêm phúc mạc), trực tràng, âm đạo, tại chỗ (như dạng bột, kem, thuốc mỡ hay giọt) hoặc bằng hít vào (như dạng xịt).

Theo một phương án cụ thể, các hạt nano được áp dụng toàn thân cho đối tượng cần sử dụng, ví dụ, bằng cách truyền hoặc tiêm IV.

Chế phẩm có thể tiêm được, ví dụ, huyền phù chứa nước hoặc dầu có thể tiêm được vô trùng có thể được bào chế theo lĩnh vực đã biết sử dụng chất phân tán hoặc làm ướt thích hợp và chất tạo huyền phù. Chế phẩm có thể tiêm được vô trùng có thể là dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương có thể tiêm được vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi có thể tiêm được không độc, ví dụ, như dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn thuốc và dung môi chấp nhận được, có thể sử dụng là nước, dung dịch của Ringer, U.S.P. và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu được cố định, vô trùng, được sử dụng thông thường làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Với mục đích này, dầu được cố định nhẹ bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, axit béo ví dụ axit oleic được sử dụng trong các chế phẩm có thể tiêm được. Theo một phương án, thể tiếp hợp sáng chế được tạo huyền phù trong chất mang lỏng chứa 1% (trọng lượng/thể tích) natri carboxymetyl xeluloza và 0,1% (thể tích/thể tích) TWEEN™ 80. Chế phẩm có thể tiêm được có thể được khử trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua màng lọc giữ vi khuẩn hoặc bằng cách đưa vào chất khử trùng dưới dạng chế phẩm rắn vô trùng mà có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong nước vô trùng hoặc môi trường có thể tiêm được vô trùng khác trước khi dùng.

Các dạng liều rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên con nhộng, thuốc viên, viên tròn, bột và hạt nhỏ. Trong các dạng liều rắn đó, tiếp hợp được bao nang hoặc không bao nang được trộn với ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng, như ví dụ natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc (a) các màng lọc hoặc chất độn ví dụ tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol và axit silixic, (b) các chất kết dính như, ví dụ, carboxymetylxeluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidinon, sucroza, và nhựa cây keo, (c) các chất gây ẩm ví dụ glyxerol, (d) các chất phân hủy ví dụ thạch-thạch, canxi

cacbonat, khoai tây hoặc bột sắn, axit alginic, các silicat nhất định, và natri cacbonat, (e) các chất kìm hãm dung dịch ví dụ parafin, (f) các chất xúc tác hấp thụ ví dụ các hợp chất amoni bậc bốn, (g) các chất làm ướt như, ví dụ, rượu xetylic và glyxerol monostearat, (h) các chất hấp thụ ví dụ kaolanh và đất sét bentonit và (i) các chất bôi trơn ví dụ đá talc, canxi stearat, magie stearat, glycol polyetylen rắn, natri lauryl sulfat và hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp các viên con nhộng, viên nén và viên tròn, dạng liều cũng có thể chứa chất đệm.

Liều lượng chính xác được đánh giá của hạt nano chứa chất trị liệu được chọn bởi từng bác sĩ với từng bệnh nhân được điều trị, thông thường, liều lượng và cách dùng được điều chỉnh để cung cấp lượng hiệu quả của chất trị liệu hạt nano với bệnh nhân được điều trị. Như được sử dụng ở đây, “lượng hiệu quả” của hạt nano chứa chất trị liệu dùng để chỉ lượng cần thiết để kích thích phản ứng sinh học mong muốn. Vì sẽ được đánh giá bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, lượng hiệu quả của hạt nano chứa chất trị liệu có thể thay đổi phụ thuộc vào các nhân tố như điểm cuối sinh học mong muốn, thuốc được phân phối, mô đích, cách dùng, v.v.. Ví dụ, lượng hiệu quả của hạt nano chứa chất trị liệu có thể là lượng gây ra sự giảm kích cỡ của khối u bởi lượng mong muốn trong giai đoạn mong muốn. Các nhân tố khác có thể được xem xét bao gồm mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh; độ tuổi, thể trọng và giới tính của bệnh nhân được điều trị; khẩu phần ăn, thời gian và tần suất dùng thuốc; hỗn hợp thuốc; độ nhạy phản ứng; và sự chống chịu/đáp ứng với liệu pháp.

Các hạt nano có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị để dễ dùng và liều lượng đồng nhất. Thuật ngữ “dạng liều đơn vị” như được sử dụng ở đây chỉ đơn vị gián đoạn vật lý của hạt nano thích hợp cho bệnh nhân được điều trị. Tuy nhiên, sẽ hiểu rằng tổng lượng sử dụng hằng ngày của chế phẩm sẽ được quyết định bởi bác sĩ tham gia trong phạm vi của sự đánh giá y học. Với hạt nano bất kỳ, liều có hiệu quả trị liệu có thể được dự tính ban đầu trong các thử nghiệm nuôi cấy tế bào hoặc trong mẫu động vật, thường là chuột, thỏ, chó hoặc lợn. Mẫu động vật cũng được sử dụng để đạt được khoảng hàm lượng mong muốn và cách dùng. Sau đó, thông tin này có thể được sử dụng để xác định các liều và cách dùng hữu dụng ở người. Hiệu quả trị liệu và tính độc của các hạt nano có thể được xác định bởi các quy trình được tiêu chuẩn trong nuôi cấy tế bào hoặc động vật thí nghiệm, ví dụ, ED₅₀ (liều có hiệu quả trị liệu với 50% dân số) và LD₅₀ (liều gây chết cho 50% dân

số). Tỷ lệ liều của độc tố với hiệu quả trị liệu là chỉ số trị liệu, và nó có thể được biểu hiện là tỷ lệ, LD_{50}/ED_{50} . Chế phẩm được thể hiện chỉ số trị liệu lớn có thể là hữu dụng theo một số phương án. Dữ liệu thu được từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào và các nghiên cứu trên động vật có thể được sử dụng để xây dựng khoảng liều để sử dụng ở người.

Theo một phương án, chế phẩm được bọc lộ ở đây có thể bao gồm nhỏ hơn khoảng 10ppm paladi hoặc nhỏ hơn khoảng 8ppm hoặc nhỏ hơn khoảng 6ppm paladi. Ví dụ, được đề cập ở đây là chế phẩm chứa các hạt nano có tiếp hợp polyme trong đó chế phẩm chứa nhỏ hơn khoảng 10ppm paladi.

Theo một số phương án, chế phẩm thích hợp cho đông lạnh được dự tính, chứa các hạt nano được bọc lộ ở đây và giải pháp thích hợp cho đông lạnh, ví dụ, đường như mono, di hoặc poly sacarit, ví dụ sucroza và/hoặc trehaloza, và/hoặc muối và/hoặc dung dịch xyclodextrin được bổ sung vào huyền phù hạt nano. Đường (ví dụ sucroza hoặc trehaloza) có thể hoạt động, ví dụ, như chất bảo vệ lạnh để ngăn ngừa các hạt kết tụ sau khi đông lạnh. Ví dụ, được đề cập ở đây là chế phẩm hạt nano chứa phần lớn là hạt nano được bọc lộ, sucroza, ion halogenua và nước; trong đó hạt nano/sucroza/nước/ion halogenua là khoảng 3-40%/10-40%/20-95%/0,1-10% (trọng lượng/trọng lượng/trọng lượng/trọng lượng) hoặc khoảng 5-10%/10-15%/80-90%/1-10% (trọng lượng/trọng lượng/trọng lượng/trọng lượng). Ví dụ, dung dịch như vậy có thể bao gồm các hạt nano như được bọc lộ ở đây, khoảng 5% đến 20% trọng lượng sucroza và ion halogenua ví dụ natri clorua, với nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 100mM. Trong một ví dụ khác, được đề cập ở đây là chế phẩm hạt nano chứa phần lớn là hạt nano được bọc lộ, trehaloza, xyclodextrin, và nước; trong đó hạt nano/trehaloza/nước/xyclodextrin là khoảng 3-40%/1-25%/20-95%/1-25% (trọng lượng/trọng lượng/trọng lượng/trọng lượng) hoặc khoảng 5-10%/1-25%/80-90%/10-15% (trọng lượng/trọng lượng/trọng lượng/trọng lượng).

Ví dụ, dung dịch được dự tính có thể chứa các hạt nano như được bọc lộ ở đây, disacarit ví dụ trehaloza hoặc sucroza với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 25% trọng lượng (ví dụ trehaloza hoặc sucroza khoảng từ 5% đến 25%, ví dụ trehaloza hoặc sucroza khoảng 10% hoặc trehaloza hoặc sucroza khoảng 15%, ví dụ sucroza khoảng 5%) theo trọng lượng) và xyclodextrin ví dụ β -xyclodextrin, xyclodextrin với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 25% trọng lượng (ví dụ khoảng từ 5% đến 20%, ví dụ 10% hoặc

khoảng 20% trọng lượng hoặc khoảng từ 15% đến 20% trọng lượng). Chế phẩm được dự tính có thể chứa phần lớn là các hạt nano được bọc lộ (ví dụ các hạt nano chứa PLA-PEG và chất hoạt hóa), sucroza với lượng nằm trong khoảng từ đến 2% đến 15% trọng lượng (hoặc từ 4% đến 6% trọng lượng, ví dụ khoảng 5% trọng lượng) và xyclodextrin, ví dụ HPbCD, với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% (ví dụ từ 7% đến 12% trọng lượng, ví dụ khoảng 10% trọng lượng).

Sáng chế một phần đề cập đến chế phẩm được đông khô mà, khi được hoàn nguyên, chứa lượng tối thiểu của các chất kết tụ lớn. Các chất kết tụ lớn đó có thể có kích cỡ lớn hơn khoảng 0,5 μ m, lớn hơn khoảng 1 μ m hoặc lớn hơn khoảng 10 μ m, và có thể là không mong muốn trong dung dịch được hoàn nguyên. Kích cỡ chất kết tụ có thể được đo sử dụng hàng loạt các kỹ thuật bao gồm các kỹ thuật được chỉ ra trong Dược điển Mỹ (USP) ở 32 <788>, được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Các thử nghiệm được nêu trong USP 32 <788> bao gồm thử nghiệm đếm hạt làm mờ ánh sáng, thử nghiệm đếm hạt bằng kính hiển vi, nhiễu xạ laze và cảm ứng quang học hạt đơn. Theo một phương án, kích cỡ hạt trong mẫu đã cho được đo đặc sử dụng nhiễu xạ laze và/hoặc cảm ứng quang học hạt đơn.

USP 32 <788> bởi thử nghiệm đếm hạt làm mờ ánh sáng theo hướng dẫn thu mẫu kích cỡ hạt trong huyền phù. Đối với các dung dịch ít hơn hoặc bằng 100mL, sự chuẩn bị tuân theo thử nghiệm nếu số lượng trung bình của các hạt có mặt không vượt quá 6000 mỗi bình chứa mà $\geq 10\mu$ m và 600 mỗi bình chứa mà $\geq 25\mu$ m.

Như đã nêu trong USP 32 <788>, thử nghiệm đếm hạt bằng kính hiển vi theo hướng dẫn để xác định lượng hạt sử dụng kính hiển vi hai mắt được điều chỉnh tới độ lớn 100 ± 10 lần có dụng cụ đo micro bằng mắt. Dụng cụ đo micro bằng mắt là lưới ô vạch đường kính tròn bao gồm vòng tròn được chia thành các góc phần tư với vòng tròn đối chứng đen biểu thị 10 μ m và 25 μ m khi xem ở độ khuếch đại 100 lần. Thước chia độ tuyến tính được để bên dưới lưới ô vạch. Số lượng các hạt với đối chứng là 10 μ m và 25 μ m được đếm trực quan. Với các dung dịch ít hơn hoặc bằng 100mL, sự chuẩn bị tuân theo thử nghiệm nếu số lượng trung bình của các hạt có mặt không vượt quá 3000 mỗi bình chứa mà $\geq 10\mu$ m và 300 mỗi bình chứa mà $\geq 25\mu$ m.

Theo một số phương án, 10mL mẫu chứa nước của chế phẩm được bọc lộ sau khi hoàn nguyên chứa ít hơn 600 hạt mỗi mL có kích cỡ lớn hơn hoặc bằng 10 micro; và/hoặc ít hơn 60 hạt mỗi mL có kích cỡ lớn hơn hoặc bằng 25 micro.

Tán xạ ánh sáng động học (DLS) có thể được sử dụng để đo kích cỡ hạt, nhưng nó dựa vào chuyển động Brown vì thế kỹ thuật có thể không phát hiện một số hạt lớn hơn. Nhiều xạ laze dựa vào sự khác biệt về chỉ số khúc xạ giữa hạt và môi trường huyền phù. Kỹ thuật có khả năng phát hiện các hạt ở khoảng dưới micro tới milimet. Lượng tương đối nhỏ (ví dụ, khoảng 1-5% trọng lượng) của các hạt lớn hơn có thể được xác định trong huyền phù hạt nano. Cảm ứng quang học hạt đơn (SPOS) sử dụng sự làm mờ ánh sáng của huyền phù pha loãng để đếm các hạt riêng lẻ khoảng 0,5 μ m. Vì biết hàm lượng hạt của mẫu được đo, % trọng lượng khối kết tụ hoặc hàm lượng kết tụ (hạt/mL) có thể được tính toán.

Sự hình thành các kết tụ có thể xảy ra trong quá trình đông khô do sự khử nước của bề mặt các hạt. Sự khử nước này có thể tránh được bằng cách sử dụng chất bảo vệ đông khô, ví dụ disacarit, trong huyền phù trước quá trình đông khô. Các disacarit thích hợp bao gồm sucroza, lactuloza, lactoza, maltoza, trehaloza hoặc celobioza, và/hoặc các hỗn hợp của chúng. Các disacarit được dự tính khác bao gồm kojibioza, nigerioza, isomaltoza, β,β -trehaloza, α,β -trehaloza, sophoroza, laminaribioza, gentiobioza, turanoza, maltuloza, palatinoza, gentiobiuloza, mannobiaza, melibioza, melibiuloza, rutinoza, rutinuloza và xylobioza. Sự hoàn nguyên thể hiện sự phân bố kích cỡ DLS tương đương khi được so sánh với huyền phù ban đầu. Tuy nhiên, nhiều xạ laze có thể phát hiện các hạt có kích cỡ >10 μ m trong một số dung dịch được hoàn nguyên. Ngoài ra, SPOS còn có thể phát hiện các hạt được xác định kích cỡ >10 μ m với hàm lượng cao hơn hàm lượng trong hướng dẫn của FDA (10^4 - 10^5 hạt/mL với các hạt >10 μ m).

Theo một số phương án, một hoặc nhiều muối ion halogenua có thể được sử dụng làm chất bảo vệ đông khô bổ sung vào đường, ví dụ sucroza, trehaloza hoặc hỗn hợp của chúng. Đường có thể bao gồm disacarit, monosacarit, trisacarit, và/hoặc polysacarit và có thể bao gồm các tá dược khác, ví dụ glyxerol và/hoặc chất hoạt động bề mặt. Xyclodextrin có thể tùy ý được cho vào làm chất bảo vệ đông khô bổ sung. Xyclodextrin có thể được bổ

sung ở chỗ muối ion halogenua. Mặt khác, cyclodextrin có thể được bổ sung vào với muối ion halogenua.

Muối ion halogenua thích hợp có thể bao gồm natri clorua, canxi clorua, kẽm clorua hoặc hỗn hợp của chúng. Muối ion halogenua thích hợp bổ sung bao gồm kali clorua, magie clorua, amoni clorua, natri bromua, canxi bromua, kẽm bromua, kali bromua, magie bromua, amoni bromua, natri iodua, canxi iodua, kẽm iodua, kali iodua, magie iodua hoặc amoni iodua, và/hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, khoảng 1 đến 15% trọng lượng sucroza có thể được sử dụng với muối ion halogenua. Theo một phương án, chế phẩm được đông khô có thể chứa khoảng 10 đến 100mM natri clorua. Theo một phương án khác, chế phẩm được đông khô có thể chứa khoảng 100 đến 500mM muối clorua ion hóa trị hai, ví dụ canxi clorua hoặc kẽm clorua. Theo một phương án khác nữa, huyền phù được đông khô có thể còn chứa cyclodextrin, ví dụ, khoảng 1 đến 25% trọng lượng cyclodextrin có thể được sử dụng.

Cyclodextrin thích hợp có thể bao gồm α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin hoặc hỗn hợp của chúng. Cyclodextrin minh họa được dự tính để dùng trong chế phẩm được bọc lộ ở đây bao gồm hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD), hydroxyetyl- β -cyclodextrin, sulfobutylete- β -cyclodextrin, metyl- β -cyclodextrin, dimetyl- β -cyclodextrin, carboxymetyl- β -cyclodextrin, carboxymetyl etyl- β -cyclodextrin, dietyl- β -cyclodextrin, tri-O-alkyl- β -cyclodextrin, glucosyl- β -cyclodextrin, và maltosyl- β -cyclodextrin. Theo một phương án, trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25% trọng lượng (ví dụ khoảng 10% đến 15%, ví dụ 5 đến 20% trọng lượng) có thể được sử dụng với cyclodextrin. Theo một phương án, chế phẩm được đông khô có thể chứa β -cyclodextrin với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25% trọng lượng. Chế phẩm minh họa có thể chứa các hạt nano chứa PLA-PEG, chất hoạt hóa/điều trị bệnh, sucroza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 4% đến 6% (ví dụ khoảng 5% trọng lượng) và HP β CD với lượng nằm trong khoảng từ 8 đến 12% trọng lượng (ví dụ khoảng 10% trọng lượng).

Theo một khía cạnh, chế phẩm được đông khô được đề cập chứa hạt nano được bọc lộ, trong đó sau khi hoàn nguyên chế phẩm được đông khô với lượng hạt nano khoảng 50mg/mL, trong ít hơn hoặc bằng khoảng 100mL môi trường chứa nước, chế phẩm được hoàn nguyên thích hợp dùng để tiêm chứa ít hơn 6000, ví dụ ít hơn 3000, các vi hạt lớn

hơn hoặc bằng 10 micro; và/hoặc ít hơn 600, ví dụ ít hơn 300, các vi hạt lớn hơn hoặc bằng 25 micro.

Số lượng các vi hạt có thể được xác định theo các phương pháp ví dụ USP 32 <788> bởi thử nghiệm đếm hạt bằng làm mờ ánh sáng, USP 32 <788> bằng thử nghiệm đếm hạt bằng kính hiển vi, nhiễu xạ laze, và cảm ứng quang học hạt đơn.

Theo một khía cạnh, chế phẩm được thích hợp dùng để tiêm sau khi hoàn nguyên được cung cấp chứa phần lớn các hạt trị liệu chứa copolyme có phần polyme kỵ nước và phần polyme ưa nước; yếu tố hoạt hóa; đường; và cyclodextrin.

Ví dụ, copolyme có thể là axit poly(lactic)-khối-poly(etylen)glycol copolyme. Sau khi hoàn nguyên, 100mL mẫu chứa nước có thể chứa ít hơn 6000 hạt có kích cỡ lớn hơn hoặc bằng 10 micro; và ít hơn 600 hạt có kích cỡ lớn hơn hoặc bằng 25 micro.

Bước bổ sung disacarit và muối ion halogenua có thể bao gồm việc bổ sung sucroza với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 15% trọng lượng hoặc trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 20% trọng lượng (ví dụ, trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 20% trọng lượng và muối ion halogenua với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 500mM. Muối ion halogenua có thể được chọn từ natri clorua, canxi clorua và kẽm clorua hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, cyclodextrin với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25% trọng lượng cũng được bổ sung.

Theo một phương án khác, bước bổ sung disacarit và cyclodextrin có thể bao gồm bổ sung sucroza với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 15% trọng lượng hoặc trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 20% trọng lượng (ví dụ, trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 20% trọng lượng), và cyclodextrin với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25% trọng lượng. Theo một phương án, cyclodextrin được bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 15% trọng lượng. Cyclodextrin có thể được chọn từ α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một khía cạnh khác, phương pháp ngăn ngừa sự kết tụ cơ bản của các hạt trong chế phẩm hạt nano được đề cập bao gồm việc bổ sung đường và muối vào chế phẩm đông khô để ngăn ngừa kết tụ của các hạt nano sau khi hoàn nguyên. Theo một

phương án, xyclodextrin còn được bổ sung vào chế phẩm đông khô. Theo một khía cạnh khác nữa, phương pháp ngăn ngừa sự kết tụ cơ bản của các hạt trong chế phẩm hạt nano được đề cập bao gồm việc bổ sung đường và xyclodextrin vào chế phẩm đông khô để ngăn ngừa sự kết tụ của các hạt nano sau khi hoàn nguyên.

Chế phẩm đông khô được dự tính có thể có hàm lượng hạt trị liệu lớn hơn khoảng 40mg/mL. Chế phẩm thích hợp dùng để tiêm có thể có nhỏ hơn khoảng 600 hạt có kích cỡ lớn hơn 10 micro ở liều 10 mL. Quá trình đông khô có thể bao gồm đông lạnh chế phẩm ở nhiệt độ lớn hơn khoảng -40°C hoặc ví dụ nhỏ hơn khoảng -30°C , tạo thành chế phẩm đông lạnh; và làm khô chế phẩm đông lạnh để tạo ra chế phẩm đông khô. Bước làm khô có thể xảy ra ở khoảng 50 mTorr ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -25 đến -34°C hoặc khoảng từ -30 đến -34°C .

Các phương pháp điều trị

Theo một số phương án, các hạt nano đích có thể để sử dụng trong điều trị, làm thuyên giảm, cải thiện, làm nhẹ bớt, làm chậm sự phát bệnh, ức chế tiến trình của, giảm mức độ nghiêm trọng của, và/hoặc giảm tỷ lệ mắc phải của một hoặc nhiều triệu chứng hoặc đặc tính bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng. Theo một số phương án, các hạt nano đích có thể để sử dụng trong điều trị các khối u rắn, ví dụ, bệnh ung thư và/hoặc các tế bào ung thư. Theo các phương án nhất định, các hạt nano đích có thể để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư bất kỳ, trong đó PSMA được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào ung thư hoặc trong quá trình hình thành mạch máu mới của khối u ở đối tượng cần chúng, bao gồm quá trình hình thành mạch máu mới của khối u rắn của tuyến tiền liệt hoặc không phải tuyến tiền liệt. Các ví dụ về chỉ thị liên quan tới PSMA bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư biểu mô trực tràng và u nguyên bào xốp.

Thuật ngữ “bệnh ung thư” bao gồm bệnh ung thư tiền ác tính cũng như bệnh ung thư ác tính. Bệnh ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương mãn tính, bệnh bạch cầu đơn bào tủy mãn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính dương nhiễm sắc thể Philadelphia, u lymphô tế bào vỏ), bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư da, ví dụ, u hắc sắc tố hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư phổi

(ví dụ, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ), bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ở đầu và cổ, bệnh ung thư phế quản, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư bàng quang tiết niệu, bệnh ung thư hệ thống thần kinh trung ương hoặc não, bệnh ung thư hệ thống thần kinh ngoại vi, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư khoang miệng hoặc họng, bệnh ung thư gan (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan), bệnh ung thư thận (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận), bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư ống mật, bệnh ung thư ruột hoặc ruột non nhỏ, khối u mô đệm đường tiêu hóa, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến thượng thận, sarcoma xương, sarcoma sụn, bệnh ung thư mô máu, và tương tự. “Các tế bào ung thư” có thể dưới dạng khối u (nghĩa là, khối u rắn), tồn tại một mình trong đối tượng (ví dụ, các tế bào bệnh bạch cầu) hoặc là các dòng tế bào có nguồn gốc từ bệnh ung thư.

Bệnh ung thư có thể đi kèm với hàng loạt các triệu chứng vật lý. Các triệu chứng của bệnh ung thư thường phụ thuộc loại và vị trí của khối u. Ví dụ, bệnh ung thư phổi có thể gây ra ho, thở gấp, và đau ngực, trong khi bệnh ung thư ruột kết thường gây ra tiêu chảy, táo bón, và máu trong phân. Tuy nhiên, lấy ví dụ, các triệu chứng sau thường đi kèm với bệnh ung thư: sốt, ớn lạnh, mồ hôi đêm, ho, khó thở, giảm cân, ăn mất ngon, chán ăn, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, thiếu máu, vàng da, gan to, ho ra máu, mệt mỏi, khó chịu, rối loạn chức năng nhận thức, trầm cảm, rối loạn nội tiết tố, giảm bạch cầu, đau, lở loét không lành, sưng hạch bạch huyết, bệnh thần kinh ngoại vi, và rối loạn tình dục.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các hạt nano để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh bạch cầu). Theo một số phương án, quá trình điều trị bệnh ung thư bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng hiệu quả trị liệu của các hạt đích theo sáng chế, với các lượng và thời gian cần thiết để đạt được kết quả mong muốn. Theo các phương án nhất định, “lượng hiệu quả trị liệu” của hạt đích theo sáng chế là lượng hiệu quả để điều trị, làm thuyên giảm, cải thiện, giảm nhẹ, làm chậm phát bệnh, ức chế sự tiến triển, giảm mức độ nghiêm trọng, và/hoặc giảm tỷ lệ mắc phải một hoặc nhiều triệu chứng hoặc các dấu hiệu của bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp cho đối tượng mắc bệnh ung thư (ví dụ, bệnh bạch cầu) dùng được đề cập. Theo một số phương án, các hạt có thể được dùng cho đối tượng với các lượng và thời gian cần để đạt

được kết quả mong muốn (nghĩa là, điều trị bệnh ung thư). Theo các phương án nhất định, “lượng hiệu quả trị liệu” của hạt đích theo sáng chế là lượng hiệu quả để điều trị, làm thuyên giảm, cải thiện, giảm nhẹ, làm chậm sự phát bệnh, ức chế sự tiến triển, giảm mức độ nghiêm trọng và/hoặc giảm tỷ lệ mắc phải một hoặc nhiều triệu chứng hoặc các dấu hiệu của bệnh ung thư.

Quy trình trị liệu theo sáng chế liên quan tới việc sử dụng lượng hiệu quả trị liệu của hạt đích theo sáng chế cho cá thể khỏe mạnh (nghĩa là, đối tượng không thể hiện triệu chứng bất kỳ của bệnh ung thư và/hoặc không được chẩn đoán là mắc bệnh ung thư). Ví dụ, cá thể khỏe mạnh có thể được “chúng” với hạt đích theo sáng chế trước khi bệnh ung thư phát triển và/hoặc các triệu chứng ung thư khởi phát; ở các cá thể nguy cơ mắc bệnh (ví dụ, bệnh nhân có bệnh sử gia đình là ung thư; bệnh nhân mang một hoặc nhiều đột biến gen liên kết với sự phát triển bệnh ung thư; các bệnh nhân có đa hình gen liên kết với sự phát triển của bệnh ung thư; bệnh nhân bị nhiễm virus đi kèm với sự phát triển của bệnh ung thư; bệnh nhân có các thói quen và/hoặc lối sống đi kèm với sự phát triển của bệnh ung thư; v.v.) có thể được điều trị cơ bản tạm thời với (ví dụ, trong 48 giờ, trong 24 giờ hoặc trong 12 giờ) sự khởi phát của các triệu chứng của bệnh ung thư. Tất nhiên, các cá thể đã biết là mắc bệnh ung thư có thể nhận sự điều trị theo sáng chế tại thời điểm bất kỳ.

Theo các phương án khác, các hạt nano được bộc lộ có thể để sử dụng trong việc ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư, ví dụ, các tế bào ung thư tuyến tiền liệt. Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư” hoặc “đang ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư” chỉ bất kỳ sự làm chậm tốc độ tăng sinh tế bào ung thư và/hoặc di trú, ngừng sự tăng sinh tế bào ung thư và/hoặc di trú hoặc gây chết các tế bào ung thư, do đó tốc độ phát triển của tế bào ung thư giảm so với tốc độ phát triển thấy được hoặc được dự đoán của tế bào ung thư đối chứng không được điều trị. Thuật ngữ “ức chế phát triển” có thể còn chỉ sự giảm về kích cỡ hoặc sự biến mất của tế bào ung thư hoặc khối u, cũng như giảm khả năng di căn của nó. Tốt hơn là, sự ức chế ở mức độ tế bào có thể giảm kích cỡ, ngăn chặn sự phát triển, giảm sự xâm lấn hoặc ngăn ngừa hoặc ức chế di căn của bệnh ung thư ở bệnh nhân. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực có thể xác định dễ dàng, bằng hàng loạt chỉ định thích hợp bất kỳ, xem liệu sự phát triển của tế bào ung thư được ức chế hay không.

Sự ức chế phát triển của tế bào ung thư có thể được chứng minh, ví dụ, bằng cách ngừng các tế bào ung thư trong pha cụ thể của chu kỳ tế bào, ví dụ, ngừng pha G2/M của chu kỳ tế bào. Sự ức chế phát triển của tế bào ung thư cũng có thể được chứng minh bằng cách đo trực tiếp hoặc gián tiếp kích cỡ tế bào ung thư hoặc khối u. Ở bệnh nhân ung thư là người, phép đo đặc như vậy thường được tạo ra sử dụng phương pháp hình ảnh đã biết rộng rãi ví dụ chụp cộng hưởng từ, chụp CT cắt lớp vi tính và chiếu xạ tia-X. Sự phát triển của tế bào ung thư có thể còn được xác định gián tiếp, ví dụ bằng cách xác định các mức độ của kháng nguyên gây ung thư phôi tuần hoàn, kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt hoặc các kháng nguyên đặc hiệu gây ung thư khác mà liên quan tới sự phát triển của tế bào ung thư. Sự ức chế phát triển tế bào ung thư còn thường liên quan tới việc kéo dài sự sống và/hoặc tăng cường sức khỏe và chất lượng cuộc sống của đối tượng.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp cho bệnh nhân sử dụng hạt nano theo sáng chế bao gồm chất điều trị bệnh, trong đó, sau khi cho bệnh nhân dùng, các hạt nano này làm giảm đáng kể thể tích phân phối và/hoặc giảm đáng kể $C_{\max}$ tự do, so với cách dùng chất đơn lẻ (nghĩa là, không phải là hạt nano theo sáng chế).

Patent Mỹ số 8 206 747, cấp ngày 26/6/2012, tên là “Drug Loaded Polymeric Nanoparticles and Methods of Making and Using Same”, toàn bộ nội dung của patent này được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế nói chung được mô tả, sẽ được hiểu dễ dàng hơn bằng cách tham khảo các ví dụ sau đây, các ví dụ này chỉ nhằm minh họa các khía cạnh và các phương án nhất định, và không dự định giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ 1: Bào chế hạt nano ví dụ – Bước tạo nhũ 1

Bào chế pha hữu cơ. Copolyme hai khối poly(axit lactic)-poly(etylen glycol) (PLA-PEG) (950mg) và rượu benzylic (9g) được bổ sung vào lọ thủy tinh 20mL. Hỗn hợp được khuấy mạnh qua đêm để cho pha hữu cơ polyme-BA. Trước khi bào chế hạt nano, 50mg thuốc được hòa tan trong pha hữu cơ bằng cách khuấy mạnh.

Bào chế pha nước. Bổ sung natri cholat (SC) (4,75g) và nước DI (955,25g) vào bình 1L. Hỗn hợp được khuấy trên đĩa khuấy tới khi hòa tan. Bổ sung rượu benzylic (40g) vào natri cholat/nước và hỗn hợp được khuấy trên đĩa khuấy tới khi hòa tan.

Bào chế nhũ tương. Tỷ lệ giữa pha nước và pha hữu cơ là 5:1. Pha hữu cơ được rót vào pha nước và hỗn hợp được đồng hóa sử dụng thiết bị khuấy đều bằng tay trong 10 giây ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra nhũ tương dòng. Nhũ tương dòng được đưa qua thiết bị khuấy đều áp suất cao (110S) với áp suất được đặt ở 46psi trên khí áp kế cho 2 lần đi qua một cách cẩn thận để tạo ra nhũ tương nano (nhũ tương tinh). (Lưu ý: sau lần đi qua thứ nhất, 5% SC được pha vào nhũ tương nano để đạt được cuối cùng là 0,5% SC).

Bào chế hạt nano. Nhũ tương nano được rót vào chất dừng (nước D.I.) ở nhiệt độ thấp hơn 5°C trong lúc khuấy trên đĩa khuấy để tạo ra pha dập tắt. Tỷ lệ giữa chất dừng và nhũ tương là 10:1. Bổ sung Tween 80 trong nước (35% (trọng lượng/trọng lượng)) vào pha dập tắt với tỷ lệ của Tween 80 và thuốc là 100:1.

Nồng độ của các hạt nano qua lọc dòng chảy tiếp tuyến (TFF). Pha dập tắt được cô đặc sử dụng TFF với 300 kDa Pall cát xét (2 màng) để tạo ra nồng độ của hạt nano ~200mL. Nồng độ của hạt nano được lọc màng với ~20 lần thể tích lọc màng (4L) nước DI lạnh. Thể tích nồng độ của hạt nano được lọc màng được giảm đến thể tích tối thiểu. Nước lạnh (100 mL) được bổ sung vào bình và bơm qua màng để rửa và tạo thành huyền phù đặc. Huyền phù đặc (~100mL) được thu thập trong lọ thủy tinh.

Xác định nồng độ của các chất rắn của huyền phù đặc cuối cùng chưa được lọc. Bổ sung thể tích của huyền phù đặc cuối cùng vào lọ nhấp nháy 20mL đã trừ bì, được làm khô trong chân không trên máy đông khô/lò nướng. Trọng lượng của các hạt nano trong thể tích của huyền phù đặc khô được xác định. Bổ sung sucroza cô đặc (0,666 g/g) vào huyền phù đặc cuối cùng để thu được sucroza 10%.

Xác định nồng độ của các chất rắn của 0,45µm huyền phù đặc cuối cùng được lọc. Một phần của mẫu huyền phù đặc cuối cùng được lọc qua ống lọc 0,45µm trước khi bổ sung sucroza. Bổ sung một thể tích của mẫu được lọc vào lọ nhấp nháy 20 mL đã trừ bì, được làm khô trong chân không trên máy đông khô/lò nướng. Mẫu còn lại của huyền phù đặc cuối cùng chưa được lọc với sucroza được làm đông lạnh.

Ví dụ 2: Bào chế hạt nano ví dụ – Bước tạo nhũ 2

Bào chế pha hữu cơ. Bổ sung copolyme khối đôi poly(axit lactic)-poly(etylen glycol) (PLA-PEG) (700mg) và etyl axetat (16,22g) vào lọ thủy tinh 20mL đầu tiên. Hỗn hợp được khuấy mạnh qua đêm thu được dung dịch polyme-EA. Bổ sung 300mg dasatinib và khoảng 5g axit trifloaxetic 3% (TFA) được chuẩn bị mới trong rượu benzylic (BA) vào lọ thủy tinh 20mL thứ hai và hỗn hợp được khuấy mạnh qua đêm để có dung dịch thuốc-axit-BA. Trước khi bào chế hạt nano, dung dịch polyme-EA được bổ sung vào dung dịch thuốc-axit-BA và hỗn hợp được khuấy mạnh để tạo ra pha hữu cơ.

Bào chế pha nước. Bổ sung natri cholat (SC) (5g) và nước DI (955g) vào bình 1L. Hỗn hợp được khuấy trên đĩa khuấy đến khi hòa tan. Bổ sung rượu benzylic (40g) vào natri cholat/nước và hỗn hợp được khuấy trên đĩa khuấy đến khi hòa tan.

Bào chế nhũ tương. Tỷ lệ của pha nước với pha hữu cơ là 5:1. Pha hữu cơ được rót vào pha nước và hỗn hợp được đồng hóa sử dụng thiết bị khuấy đều bằng tay trong 10 giây ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra nhũ tương đồng. Nhũ tương đồng được đưa qua thiết bị khuấy đều áp suất cao (110S) với áp suất được đặt ở 45psi trên khí áp kế trong 1 lần đi qua để tạo ra nhũ tương nano (nhũ tương tinh).

Bào chế hạt nano. Nhũ tương nano được rót vào chất dừng (nước D.I.) ở nhiệt độ thấp hơn 5°C trong khi trộn trên đĩa trộn để tạo ra pha dập tắt. Tỷ lệ giữa chất dừng với nhũ tương là 10:1. Bổ sung Tween 80 trong nước (35% (trọng lượng/trọng lượng)) ở tỷ lệ của Tween 80 với thuốc là 150:1 vào pha dập tắt.

Cô đặc các hạt nano qua việc lọc dòng chảy tiếp tuyến (TFF). Pha dập tắt được cô sử dụng TFF với 300 kDa Pall cát xét (2 màng) để tạo ra nồng độ của hạt nano ~200mL. Nồng độ của hạt nano được lọc màng với ~20 lần thể tích lọc màng (4L) nước DI lạnh. Thể tích nồng độ của hạt nano được lọc màng được giảm về thể tích tối thiểu. Nước lạnh (100 mL) được bổ sung vào bình và được bơm qua màng để rửa và tạo thành huyền phù đặc. Huyền phù đặc (~100mL) được thu thập trong lọ thủy tinh.

Xác định nồng độ của các chất rắn của huyền phù đặc cuối cùng không được lọc. Bổ sung thể tích của huyền phù đặc cuối cùng vào lọ nhấp nháy 20mL đã trừ bì, được làm khô trong chân không trên máy đông khô/lò nướng. Trọng lượng của các hạt nano trong

thể tích của huyền phù đặc khô được xác định. Bổ sung sucroza cô đặc (0,666 g/g) vào huyền phù đặc cuối cùng để thu được sucroza 10%.

Xác định nồng độ của các chất rắn của 0,45 μ m huyền phù đặc cuối cùng được lọc. Một phần của mẫu huyền phù đặc cuối cùng được lọc qua ống lọc 0,45 μ m trước khi bổ sung sucroza. Bổ sung một thể tích của mẫu được lọc vào lọ nhắp nháy 20mL đã trừ bì, làm khô trong chân không trên máy đông khô/lò nướng. Mẫu còn lại của huyền phù đặc cuối cùng không được lọc với sucroza được làm đông lạnh.

Ví dụ 3: Các chế phẩm

Sáu chế phẩm dasatinib được tạo ra, có hoặc không pha axit. Tải trọng lý thuyết và nồng độ của chất rắn được liệt kê trong bảng 1:

Bảng 1. Chế phẩm.

Lô #	Mô tả	Tải trọng theo lý thuyết Dasatinib	Nồng độ của các chất rắn
1	Surmodic 16-5 PLA-PEG thô, chỉ BA	5%	10%
2	Surmodic 16-5 PLA-PEG mịn, chỉ BA	5%	10%
3	47-5 PLA-PEG, chỉ BA	5%	10%
4	Surmodic 16-5 PLA-PEG thô, TFA 1%, BA/EA 20/80	20%	4,70%
5	Surmodic 16-5 PLA-PEG thô, TFA 3%, BA/EA 20/80	30%	4,70%
6	Surmodic 16-5 PLA-PEG thô, axit oleic 6%, BA/EA 20/80	7,5%	4,70%

Không pha axit, tính tải trọng thuốc theo lý thuyết 5% và chất rắn 10% được sử dụng do độ hòa tan của thuốc trong BA thấp (9,45mg/mL). Khi có pha axit, độ hòa tan của thuốc trong pha hữu cơ (BA chứa TFA hoặc axit oleic) là cao hơn nhiều, như thể hiện trong bảng 2, tính tải trọng thuốc cao hơn có thể được sử dụng. Tất cả % chất rắn của chế phẩm được pha axit được duy trì ở 4,7% để mô phỏng chế phẩm được pha axit của chất ức chế kinaza. Ngoài ra, khi hỗn hợp axit-BA được sử dụng làm dung môi thuốc, hỗn hợp BA/EA 20/80 được sử dụng làm dung môi của pha hữu cơ cuối cùng 80% (trọng lượng) bằng cách thêm polyme-EA vào dung dịch thuốc-BA ngay trước khi bào chế.

Bảng 2. Độ hòa tan của dasatinib trong dung môi được chọn có hoặc không pha axit.

Các dung môi có hoặc không pha axit	Độ hòa tan của dasatinib (mg/mL, bằng HPLC)
BA	9,45
EA	0,32
Nước trong BA 7,5%	32,76
TFA trong BA 1%	56,49
TFA trong BA 2%	102,87
TFA trong BA 3%	140,92
TFA 3% trong nước trong BA 7,5%	157,16
Axit oleic trong BA 3%	16,82
Axit oleic trong BA 6%	25,18
Axit oleic trong BA 9%	29,84

Dữ liệu về đặc tính tuân theo bảng 3. Kích cỡ hạt của chế phẩm nằm trong khoảng từ 100 đến 150nm. Bốn lô có kích cỡ hạt 110 ± 10 nm, hai lô có kích cỡ lớn hơn một chút, lần lượt là 137,2nm và 143,1nm.

Hai lô 16/5 (1 & 2) và một lô 47/5 (3), không pha axit, có tính tải trọng thuốc <1%. Việc sử dụng TFA 1% hoặc axit oleic 6% trong BA (4 & 6) dẫn đến tính tải trọng thuốc <1%. Dasatinib có độ hòa tan cao nhất trong TFA 3%, cho phép tính tải trọng thuốc theo lý thuyết cao hơn nhiều 30% (5). Tính tải trọng thuốc được cải thiện tới 2,54% đối với TFA 3%.

Bảng 3. Các đặc tính của chế phẩm.

Lô #	Chế phẩm	Tải trọng %	kích cỡ (nm)	Lưu ý
1	16-5 PLA-PEG thô, chỉ BA, chất rắn 10%, tải trọng đích 5%	0,87%	113,3	0,475%SC, 1@46psi, được pha với 0,35 g 5% SC tới ~0,50%, 1@46psi
2	16-5 PLA-PEG mịn, chỉ BA, rắn 10%, tải trọng đích 5%	0,98%	106,4	0,475%SC, 1@45psi, được pha với 0,37g 5% SC tới ~0,50%, 1@45psi
3	47-5 PLA-PEG, chỉ BA, chất rắn 10%, tải trọng đích 5%	0,46%	112,9	1,2%SC, 1@45psi, được pha với 3,73g 5% SC tới ~1,4%, 1@45psi
4	16-5 PLA-PEG thô, chất rắn 4,7%, tải trọng đích 30%, TFA 1%, BA/EA 20/80	0,34%	137,2	0,30% SC, 1@45psi
5	16-5 PLA-PEG thô, chất rắn 4,7%, tải trọng đích 30%, TFA 3%, BA/EA 20/80	2,54%	143,1	0,50% SC, 1@45psi
6	16-5 PLA-PEG thô, chất rắn 4,7%, tải trọng đích 10%, axit oleic 6%, BA/EA 20/80	0,54%	113,6	0,125% SC, 1@45psi

Dữ liệu in vitro được thể hiện trên Fig.4 và bảng 3. Ba lô không có axit và một lô có axit oleic dẫn đến sự giải phóng tăng cường tương tự khoảng 10% thuốc. Sự giải phóng thuốc bởi hai lô không có axit 16/5 là nhanh nhất với 4 giờ giải phóng khoảng 60% thuốc. Lô axit oleic và lô không có axit 47/5 thể hiện 4 giờ giải phóng khoảng 50%.

Lô TFA 1% (4) chỉ ra sự giải phóng tăng cường cao nhất, với khoảng 25,44% thuốc được giải phóng. Sự giải phóng thuốc từ lô (4) xảy ra nhanh gần bằng lô không có axit 16/5 với 4 giờ giải phóng 59,22% thuốc.

Trong số tất cả các chế phẩm, lô TFA 3% (5) dẫn đến sự tăng cường thấp nhất, 3,4%. Ngoài ra, sự giải phóng chậm hơn đáng kể so với hai lô không có axit 16/5, với 4 giờ giải phóng 17,06% thuốc.

Dữ liệu giải phóng trong 24 giờ và 48 giờ, trong bảng 4, được gạch chân vì thuốc được phục hồi ở hai thời điểm thể hiện sự phân hủy đáng kể (dữ liệu được thể hiện trong dòng cuối của bảng trong phần phục hồi thuốc). Sau 4 giờ ủ ở nhiệt độ 37°C, quan sát được sự phân hủy dasatinib.

Bảng 4. Các kết quả và phục hồi thuốc trong thí nghiệm in vitro.

Thời gian (giờ)	Lô 1	Lô 2	Lô 3	Lô 4	Lô 5	Lô 6
0	11,62	10,92	14,28	25,44	3,40	10,50
1	31,22	37,22	35,42	46,64	6,79	27,84
2	41,52	49,05	39,71	50,48	9,58	37,27
4	60,99	67,90	46,51	59,22	17,06	51,71
24	<u>90,89</u>	<u>88,27</u>	<u>53,11</u>	<u>86,13</u>	<u>47,72</u>	<u>84,67</u>
48	<u>83,80</u>	<u>87,14</u>	<u>37,09</u>	<u>85,14</u>	<u>55,56</u>	<u>82,00</u>
Thời gian (giờ)	Phục hồi thuốc (%)					
1	99,6%	98,5%	99,1%	99,1%	100,6%	99,5%
4	93,2%	88,9%	92,3%	89,7%	96,3%	94,0%
24	<u>45,90%</u>	<u>42,94%</u>	<u>56,16%</u>	<u>43,77%</u>	<u>64,92%</u>	<u>44,27%</u>
48	<u>14,19%</u>	<u>12,07%</u>	<u>29,65%</u>	<u>13,53%</u>	<u>30,60%</u>	<u>13,26%</u>

Công thức trên thể hiện khả năng bổ sung TFA 3% vào BA để cải thiện tính tải trọng thuốc lẫn làm chậm sự giải phóng thuốc, như quan sát được đối với các chế phẩm chất ức chế kinaza.

Dạng tương đương

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra, hoặc có thể xác định bằng cách sử dụng không hơn thử nghiệm thông thường, nhiều dạng tương đương với các phương án cụ thể theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này. Các dạng tương đương này được dự định bao gồm bởi các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây.

Đưa vào bằng cách viện dẫn

Toàn bộ nội dung của tất cả các sáng chế, các đơn sáng chế đã bộc lộ, các trang web, và các tài liệu khác được trích dẫn ở đây được đưa vào bản mô tả này một cách chính xác bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp bào chế các hạt nano trị liệu bao gồm các bước:

kết hợp chất trị liệu, polyme thứ nhất và axit hữu cơ với dung môi hữu cơ để tạo ra pha hữu cơ thứ nhất có các chất rắn chiếm khoảng từ 1 đến 50%, trong đó axit hữu cơ có pK_a ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn khoảng 3,5 và trong đó chất trị liệu có độ hòa tan trong dung dịch thứ nhất bao gồm chất trị liệu, dung môi hữu cơ và axit hữu cơ cao hơn ít nhất 5 lần so với dung dịch thứ hai bao gồm chất trị liệu và dung môi hữu cơ;

kết hợp pha hữu cơ thứ nhất với dung dịch nước thứ nhất để tạo ra các hạt nano trị liệu; và

thu hồi các hạt nano trị liệu bằng cách lọc,

trong đó:

dung môi hữu cơ bao gồm dung môi được chọn từ nhóm bao gồm etyl axetat, rượu benzylic, metylen clorua, clorofom, toluen, metyl etyl keton, dimetyl formamit, dimetyl sulfoxit, axeton, axetonitril, axit axetic, polysorbat 80, sorbitan monostearat 80 và hỗn hợp của hai hay nhiều dung môi này;

axit hữu cơ chứa axit được chọn từ nhóm bao gồm axit formic, axit oxalic, axit malonic, axit maleic, axit malic, axit tartric, axit xitric, axit gluconic, axit aspartic, axit glutaminic, axit fumaric, axit itaconic, axit carboxylic đã halogen hóa, axit triflic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, và hỗn hợp của các axit này; và

chất trị liệu là chất chống ung thư.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó các hạt nano trị liệu chứa chất trị liệu với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này là phương pháp thứ nhất và các hạt nano trị liệu có tính tải trọng chất trị liệu cao hơn ít nhất khoảng 2 lần so với các hạt nano trị liệu được bào chế bằng phương pháp thứ hai, trong đó phương pháp thứ hai giống như phương pháp thứ nhất chỉ khác là phương pháp thứ hai không bao

gồm axit hữu cơ.

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó các hạt nano trị liệu có tính tải trọng chất trị liệu cao hơn ít nhất khoảng 5 lần.
5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nồng độ của axit hữu cơ nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng.
6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó axit hữu cơ là axit carboxylic đã halogen hóa.
7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó các hạt nano trị liệu về cơ bản giải phóng tức thì ít hơn khoảng 5% chất trị liệu khi được đặt trong dung dịch đệm phosphat ở nhiệt độ 37°C.
8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó các hạt nano trị liệu giải phóng khoảng từ 0,01 đến 25% chất trị liệu trong khoảng 1 giờ khi được đặt trong dung dịch đệm phosphat ở nhiệt độ 37°C.
9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó các hạt nano trị liệu giải phóng khoảng từ 10 đến 45% chất trị liệu trong khoảng 4 giờ khi được đặt trong dung dịch đệm phosphat ở nhiệt độ 37°C.
10. Phương pháp theo điểm 1, trong đó các hạt nano trị liệu có đường kính nằm trong khoảng từ 60 nm đến 150 nm.
11. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước kết hợp pha hữu cơ thứ nhất với dung dịch nước thứ nhất bao gồm việc nhũ tương hóa pha thứ hai, được tạo ra từ việc kết hợp pha hữu cơ thứ nhất với dung dịch nước thứ nhất, để tạo ra pha nhũ tương.
12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước dập tắt pha nhũ tương để tạo ra pha dập tắt.
13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước bổ sung chất hòa tan thuốc vào pha dập tắt để tạo ra pha hòa tan của chất trị liệu không được bao nang.
14. Phương pháp theo điểm 11, trong đó bước nhũ tương hóa pha thứ hai bao gồm các

công đoạn:

nhũ tương hóa pha thứ hai để tạo ra nhũ tương thô, và

nhũ tương hóa nhũ tương thô để tạo ra pha nhũ tương tinh.

15. Phương pháp theo điểm 12, trong đó bước dập tắt được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C.

16. Phương pháp theo điểm 12, trong đó tỷ lệ chất dập tắt: nhũ tương nằm trong khoảng từ 2:1 đến 40:1.

17. Phương pháp theo điểm 13, trong đó chất hòa tan được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat 80, polysorbat 20, polyvinyl pyrrolidon, xyclodextran, natri dodexyl sulfat, natri cholat, dietylnitrosamin, natri axetat, urê, glyxerin, propylen glycol, glycofurol, poly(etylen)glycol, bris polyoxyetylen glycol dodexyl ete, natri benzoat và natri salixylat.

18. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước lọc bao gồm việc lọc ở nhiệt độ thứ nhất nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C.

19. Phương pháp theo điểm 18, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước lọc ở nhiệt độ thứ hai nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

20. Phương pháp theo điểm 13, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước tinh chế pha hòa tan trước khi lọc để loại bỏ về cơ bản dung môi hữu cơ, chất trị liệu không được bao nang, và/hoặc chất hòa tan được chất.

21. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước lọc bao gồm lọc tiệt trùng.

22. Phương pháp theo điểm 21, trong đó lọc tiệt trùng bao gồm việc lọc các hạt nano trị liệu sử dụng chuỗi lọc ở tốc độ được kiểm soát.

23. Phương pháp theo điểm 1, trong đó polyme thứ nhất là copolyme axit poly(lactic)-poly(etylen)glycol khối đôi.

24. Phương pháp theo điểm 1, trong đó axit hữu cơ là axit trifloaxetic.

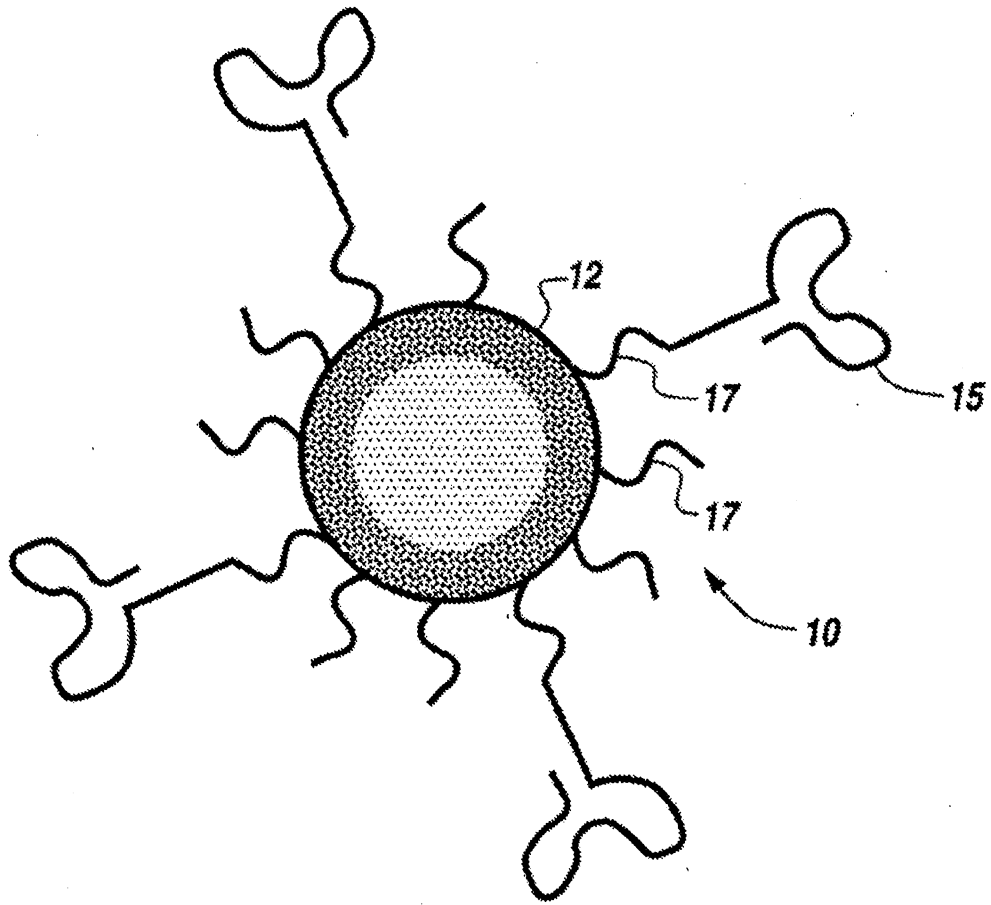


Fig. 1

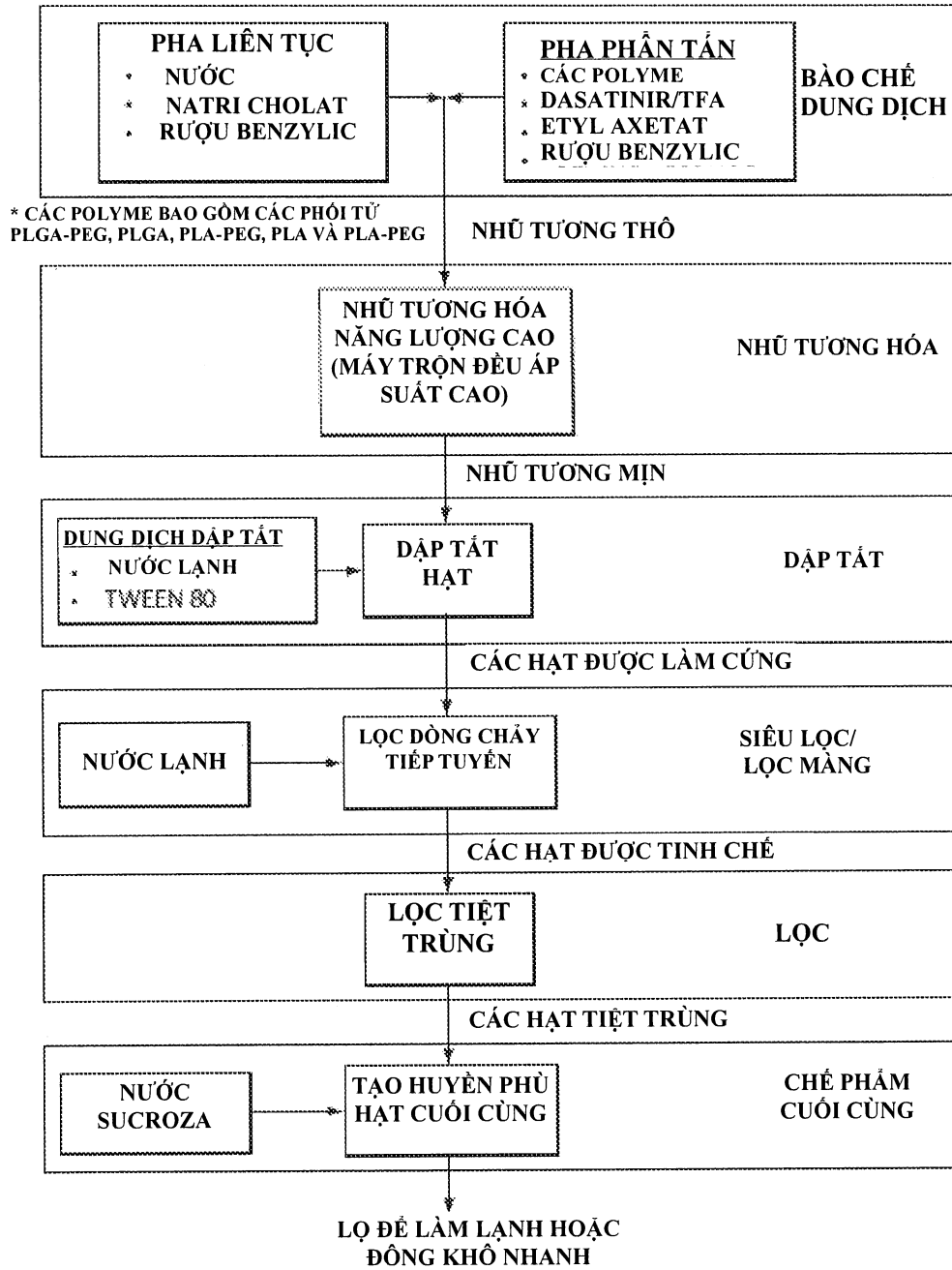


Fig. 2

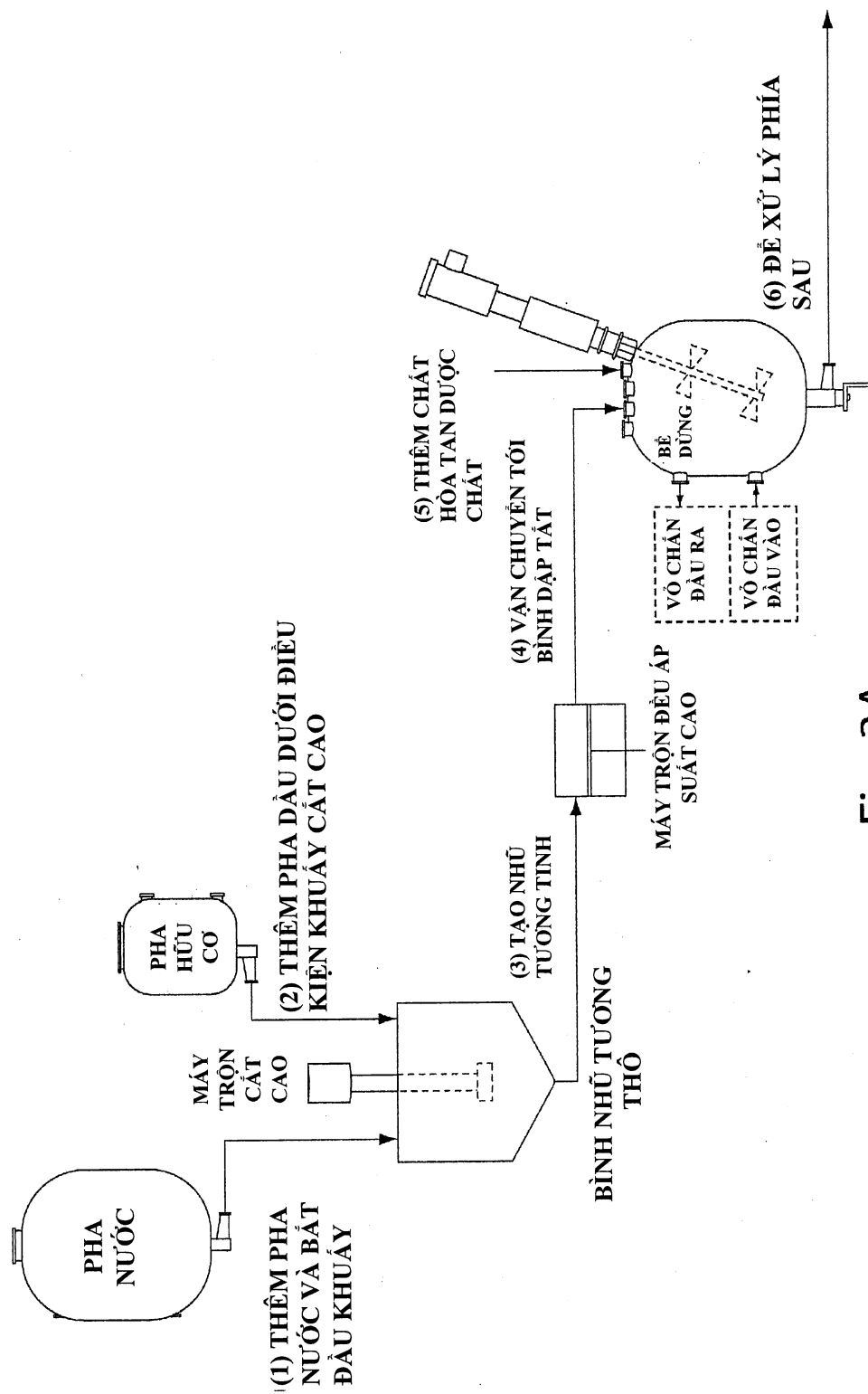


Fig. 3A

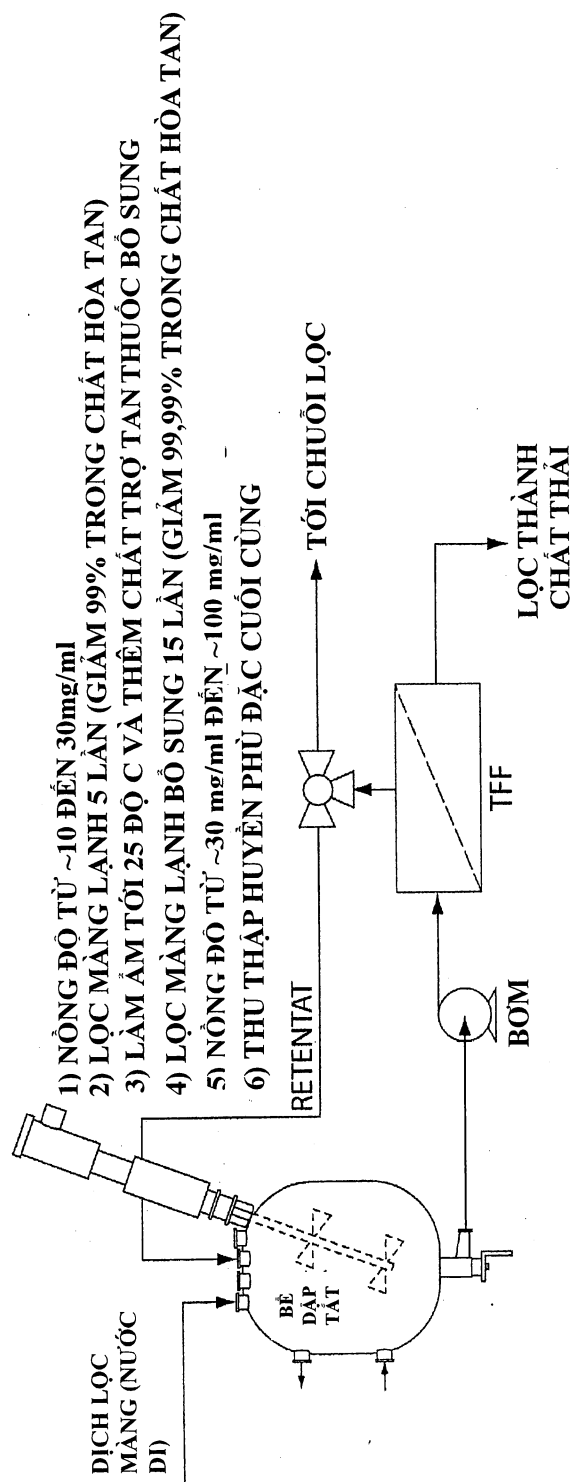


Fig. 3B

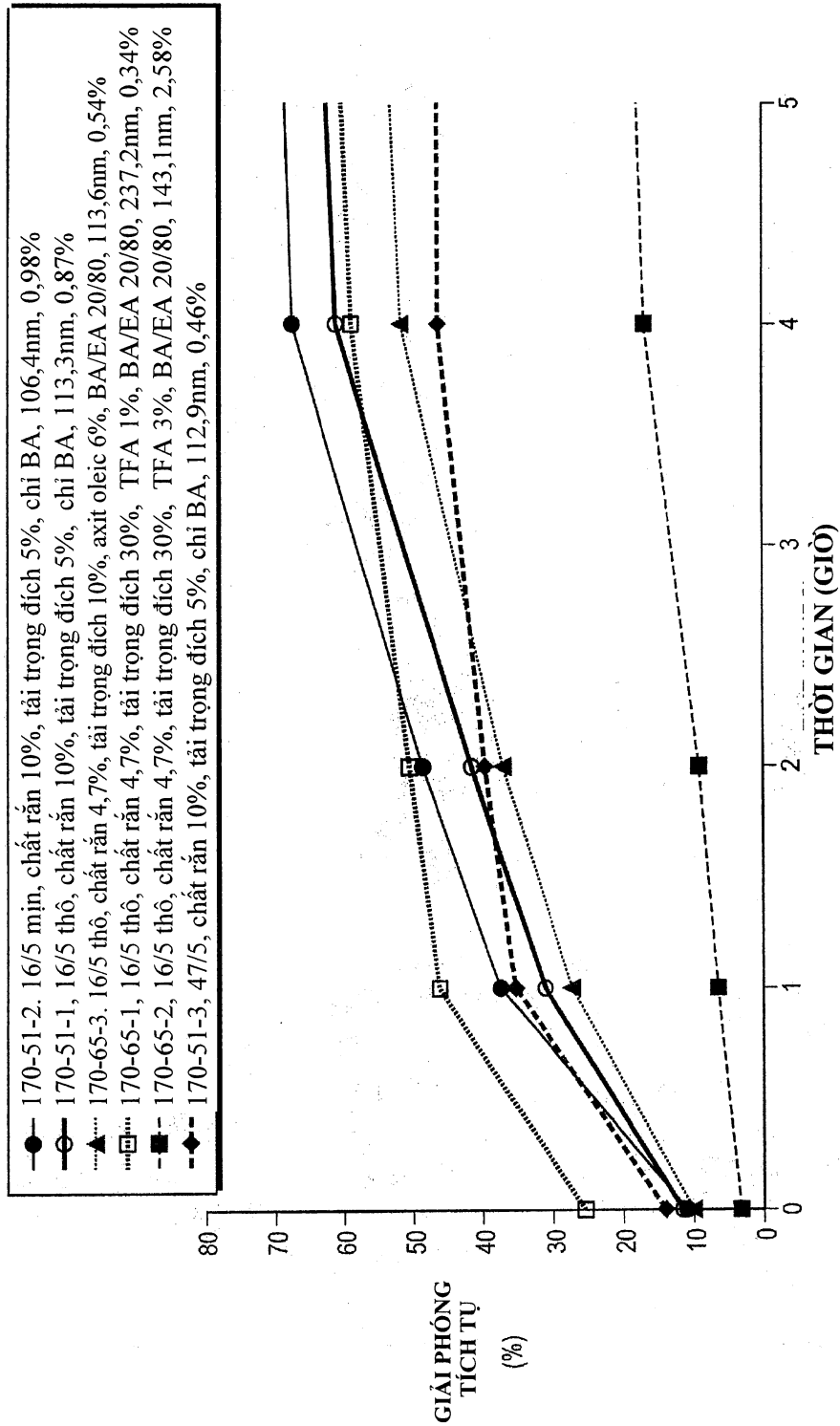


FIG. 4