

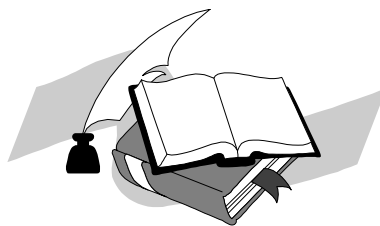
**SỞ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ TP-HCM
TRUNG TÂM THÔNG TIN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**



BÁO CÁO PHÂN TÍCH XU HƯỚNG CÔNG NGHỆ

Chuyên đề:

VẬT LIỆU NANPOLYMER ỨNG DỤNG TRONG Y DƯỢC, VẬT LIỆU MỚI



Biên soạn: Trung tâm Thông tin Khoa học và Công nghệ TP. HCM
Với sự cộng tác của: PGS. TS. Nguyễn Cửu Khoa

Viện trưởng Viện Khoa học Vật liệu Ứng dụng

TP. Hồ Chí Minh, 08/2012

MỤC LỤC

I. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG NANO POLYMER TRONG: Y DƯỢC, VẬT LIỆU MỚI TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM.....	2
1. Tình hình nghiên cứu và ứng dụng nano polymer trong: y dược, vật liệu mới trên thế giới.....	2
2. Tình hình nghiên cứu và ứng dụng nano polymer trong: y dược, vật liệu mới tại Việt Nam và Viện Khoa học Vật liệu Ứng dụng	11
II. XU HƯỚNG SẢN XUẤT VÀ ỨNG DỤNG NANOPOLYMER TRONG Y DƯỢC, VẬT LIỆU MỚI QUA CÁC SỐ LIỆU SÁNG CHẾ ĐĂNG KÝ	15
1. Tình hình nghiên cứu sản xuất và ứng dụng Nanopolymer.....	15
1.1. Tình hình đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer từ 1993-2012.....	15
1.2. 10 quốc gia có nhiều sáng chế nhất về nghiên cứu sản xuất và ứng dụng nanopolymer.....	16
1.3. Tỷ lệ phân bố các sáng chế về nghiên cứu sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược, vật liệu mới ở 10 quốc gia có lượng đăng ký sáng chế nhiều nhất.....	17
2. Tình hình nghiên cứu sản xuất và ứng dụng Nanopolymer trong y dược.....	18
2.1. Tình hình đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược từ 2001-2011 ...	18
2.2. Các quốc gia có đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược.....	19
2.3. Các hướng nghiên cứu về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược.....	20
2.4. Các tổ chức nộp đơn đăng ký sáng chế nhiều nhất về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược	21
3. Tình hình nghiên cứu sản xuất và ứng dụng Nanopolymer trong vật liệu mới.....	22
3.1. Tình hình đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong vật liệu mới từ 1997-2012	22
3.2. Các quốc gia có đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong vật liệu mới	23
3.3. Các tổ chức nộp đơn đăng ký sáng chế nhiều nhất về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong vật liệu mới	24
III. GIỚI THIỆU MỘT SỐ SÁNG CHẾ VỀ NGHIÊN CỨU SẢN XUẤT VÀ ỨNG DỤNG NANOPOLYMER TRONG Y DƯỢC VÀ VẬT LIỆU MỚI.....	25
TÀI LIỆU THAM KHẢO	30

VẬT LIỆU NANO POLYMER ỨNG DỤNG TRONG Y DƯỢC, VẬT LIỆU MỚI

I. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG NANO POLYMER TRONG: Y DƯỢC, VẬT LIỆU MỚI TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM

Trong vài thập kỷ gần đây nhân loại đã chứng kiến sự phát triển mạnh mẽ về khoa học công nghệ nhờ vào các kết quả nghiên cứu có tính đột phá trong lĩnh vực như vật liệu nano polymer. Các vật liệu nano polymer được quan tâm nghiên cứu như polymer sao, dendrimer, nanogel-nanocapsule, polyme micelle-Liposome ... đã được ứng dụng nhiều trong y dược và vật liệu mới, tuy có nhiều hướng nghiên cứu khác nhau nhưng hướng nghiên cứu được quan tâm nhiều nhất là:

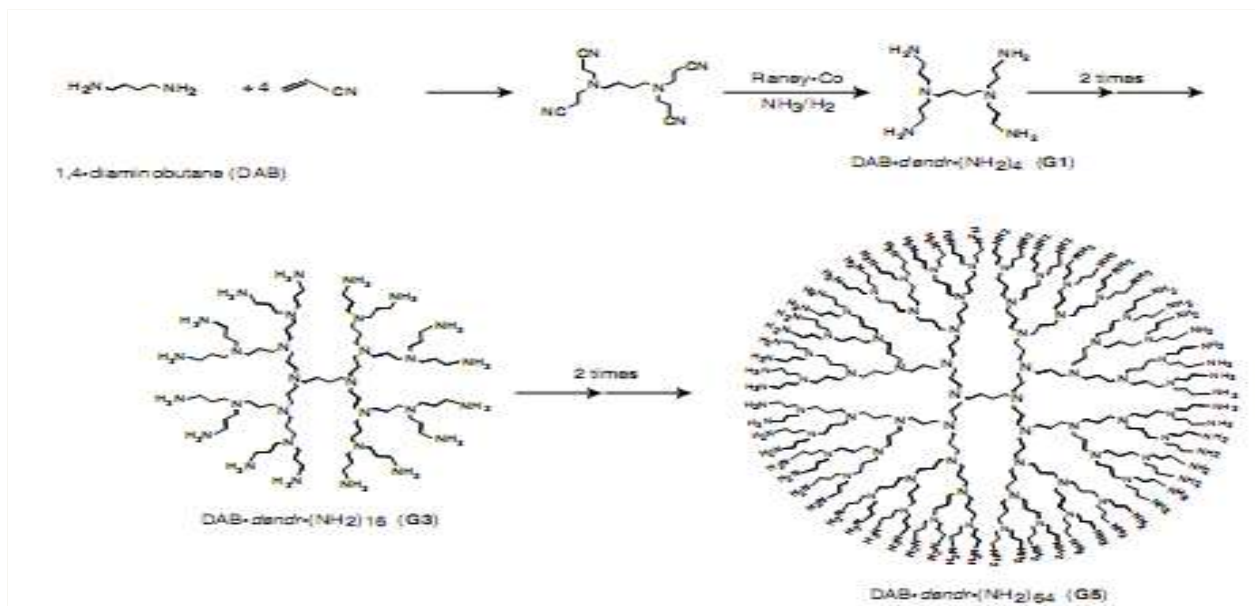
- Nano polymer là thành phần gia cường cho các hợp chất cao phân tử để tạo vật liệu mới.
- Ứng dụng nano polymer làm chất dẫn thuốc, đưa thuốc đến đúng tế bào đích.

Trong vài năm gần đây, hàng loạt các công trình nghiên cứu khoa học về ứng dụng nano polymer đã được nghiên cứu và công bố.

1. Tình hình nghiên cứu và ứng dụng nano polymer trong: y dược, vật liệu mới trên thế giới

1.1. Dendrimer:

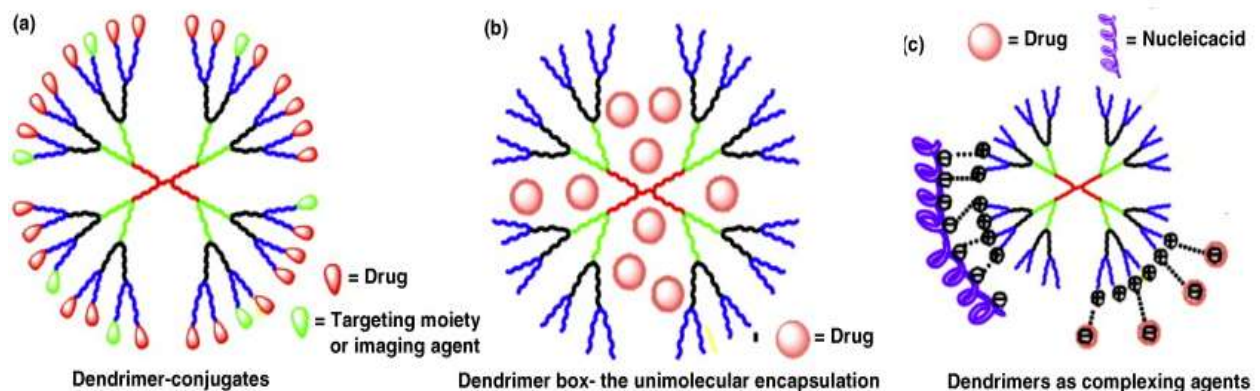
Năm 2003 Bhadra và cộng sự đã nghiên cứu sử dụng dẫn xuất của dendrimer (pegylate PAMAM dendrimer) để mang thuốc fluorouracil diệt tế bào ung thư. Kết quả thử nghiệm chất mang thuốc trên chuột albino cho thấy: Thuốc fluorouracil được nhả chậm kéo dài với nồng độ ổn định trong mạch máu, pegylate dendrimer giảm thất thoát thuốc trong quá trình vận chuyển và giảm độc tính với máu so với PAMAM. Kết quả trên đã được công bố trên Int. J. Pharm.



Sơ đồ tổng hợp dendrimer poly(propylene imine)

Trong patent US 7,005,124 (28 tháng 2 năm 2006), Malik và các cộng sự đã công bố hệ thống vận chuyển thuốc dựa trên nanopolymer dendritic-antineoplastic (cis-Platin). Patent US 7,186,413 (năm 2007) công bố hệ thống vận chuyển thuốc (Mitoxantrone và cis-Platin) trên cơ sở chất mang là PAMAM. Kết quả cho thấy hoạt lực của thuốc tăng lên trong khi đó độ độc tính của thuốc giảm nhiều và thời gian tác dụng của thuốc tăng rõ rệt.

Mark Grinstaff và các cộng sự (năm 2007) đã tổng hợp được hạt nanopolymer dendritic (dendrimer) tạo phức với thuốc chống ung thư (Camptothecin). Thuốc phức dendrimer đã tiêu diệt được tế bào ung thư chỉ trong 2 giờ và hoạt lực tăng 16 lần so với khi dùng thuốc ung thư thông thường.



Chất mang thuốc nanopolymer

Năm 2008, Y Cheng và các cộng sự đã nghiên cứu khả năng sử dụng PAMAM như là chất mang thuốc camptothecin chống ung thư (hầu như không tan trong nước). Kết quả nghiên cứu cho thấy độ tan của camptothecin tăng đáng kể khi kết hợp với PAMAM.

Một số kết quả nghiên cứu của Bob A. Howell, Daming Fan và Leela Rakesh (năm 2008) cho thấy: Đối với tế bào ung thư bạch cầu L1210 phức PAMAM-cis-Platin và cis-Platin có tác dụng tương đương nhau, tuy nhiên đối với tế bào ung thư sắc tố B16F10 phức PAMAM-cis-Platin có tác dụng tốt trong khi cis-Platin không có tác dụng. Và các tác giả cũng chứng minh được PAMAM-cis-Platin ít độc đối với cơ thể hơn so với cis-Platin khoảng 10 lần.

Năm 2009, Ismaeil Haririan và cộng sự đã tiến hành tổng hợp phức dendrimer G1.0, G2.0 có nhóm ngoài cùng là acid citric với cisplatin. Điều này làm cho phức dendrimer-cisplatin với nhóm bên ngoài là acid citric dễ dàng xâm nhập vào và gây độc tế bào ung thư hiệu quả hơn cisplatin. Cụ thể, phức dendrimer G1.0-cisplatin có khả năng gây độc đối với tế bào ung thư biểu mô liên kết *HT1080*, tế bào ung thư trực tràng *CT26* lần lượt cao hơn cisplatin là 3 và 3,7 lần. Ngoài ra, do có số nhóm acid citric nhiều hơn nên phức G2.0-cisplatin xâm nhập và ức chế tế bào ung thư *HT1080*, *CT26* tốt hơn phức G1.0-cisplatin. Kết quả khảo sát với phức dendrimer G2.0-cisplatin cho thấy khả năng gây độc của phức này với 2 dòng tế bào trên lần lượt cao hơn cisplatin là 8,4 và 9 lần.

Năm 2010, Myc và cộng sự nghiên cứu kết hợp giữa PAMAM, thuốc methotrexate chống ung thư và tác nhân folic hướng đích trong *in vitro* và *in vivo*. Nghiên cứu thực hiện trên cả 2 loại tế bào thường và tế bào ung thư vú (human breast adenocarcinoma) cùng với tạo khối u bằng phương pháp xenograft. Kết quả nghiên cứu cho thấy chất mang PAMAM mang thuốc chống ung thư và tác nhân đến đích ưu tiên diệt tế bào ung thư hơn tế bào thường.

Năm 2011, Venkata K. Yellepeddi và cộng sự đã tổng hợp thành công phức PAMAM có nhóm ngoài cùng là NH_2 và biotin với cisplatin. Sau đó, nhóm nghiên cứu đã tiến hành những thử nghiệm *in vitro* để khảo sát hoạt tính chống ung thư của các phức này trên một số dòng tế bào ung thư buồng trứng như *OVCAR3*, *SKOV3* và *CP70*. Kết quả khảo sát cho thấy các phức PAMAM-cisplatin đều có hoạt tính cao hơn cisplatin ở cả 3 dòng tế bào trên. Đặc biệt, cả 2 phức đều thể hiện hoạt tính cao đối với dòng tế bào kháng cisplatin *CP70*. Cụ thể, giá trị IC_{50} của phức PAMAM- NH_2 -cisplatin và PAMAM-biotin-cisplatin đối với dòng *CP70* đã giảm lần lượt 3,2 và 3,6 lần so với cisplatin. Ngoài ra, biotin có thể làm giảm điện tích dương trên nguyên tử nitrogen, nhờ

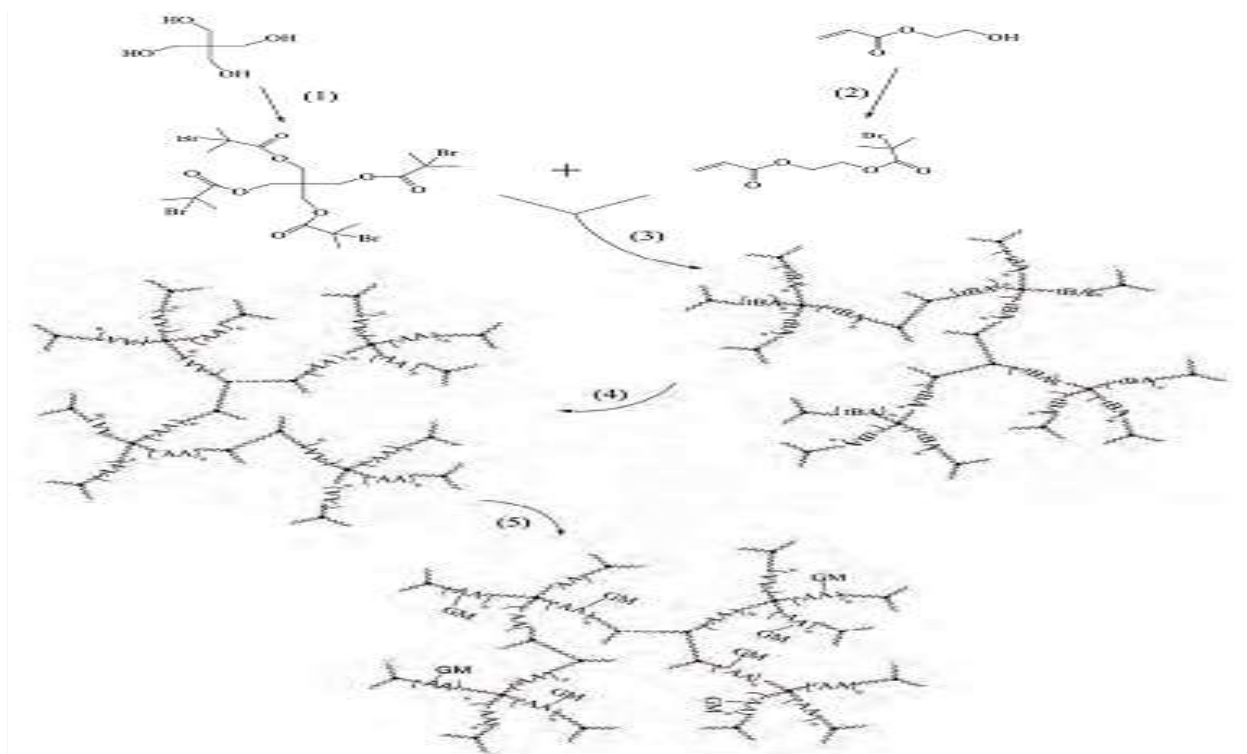
đó làm tăng tính tương hợp sinh học của PAMAM. Đồng thời, biotin có khả năng định hướng đến các tế bào ung thư buồng trứng. Do đó, phức biotin-PAMAM-cisplatin hứa hẹn sẽ mang lại kết quả khả quan khi thử nghiệm *in vivo*.

Cũng trong năm 2011, các nghiên cứu sử dụng carboxilat PAMAM (G3.5, G4.5, G5.5, G6.5) để mang thuốc cisplatin chống ung thư đã được thực hiện bởi Gordon và các cộng sự. Kết quả nghiên cứu cho thấy lượng cisplatin có thể nhả được từ các dendrimer trên lần lượt 18, 30, 35, 63%. Do đó, nhóm nghiên cứu tiến hành khảo sát hoạt tính của phức PAMAM G6.5-cisplatin trên cơ thể chuột mang tế bào ung thư buồng trứng A2780. Với liều lượng 6mg/kg, phức này và cisplatin cho hiệu quả tương đương nhau, kích thước khối u giảm tương ứng 32% và 33%. Do có độc tính cao nên khi sử dụng liều lượng cisplatin cao hơn 6mg/kg số chuột điều trị sẽ chết. Trong khi đó, với liều lượng 8mg/kg phức G6.5-cisplatin làm giảm kích thước khối u đến 45% nhưng không thấy biểu hiện ngộ độc ở số chuột được điều trị.

Carolyn L. Waite và các cộng sự (2009) đã gắn poly (amidoamine) (PAMAM) dendrimer với vòng RGD peptide. PAMAM-RGD tiếp hợp có thể tạo phức với SiRNA để tạo thành phức hợp của khoảng 200 nm kích thước. Các hạt nano này có thể tăng cường mang và nhả chậm SiRNA vào tế bào U87 cells.

Rameshwer Shukla(2008) nghiên cứu dendrimer polyamidoamine (G5) liên kết với Herceptin, một kháng thể đơn dòng humanized liên kết với thụ thể yếu tố tăng trưởng của con người-2 (HER2). Các liên hợp dendrimer cũng được hiển thị để ức chế reductase dihydrofolate với các hoạt động tương tự như methotrexate.

1.2. Polymer sao:



Sơ đồ tổng hợp polymer sao GM-poly(AA): (1) tổng hợp BIBB 4 nhánh; (2) tổng hợp BIEA; (3) synth tổng hợp poly(t-BA) bằng phương pháp ATRP; (4) Sự thủy phân của poly(t-BA); (5) gắn GM.

Youliang Zhao(2005) nghiên cứu tổng hợp các poly(tert-butyl acrylate) (PTBA) hình sao với sự khác nhau về số lượng và chiều dài các cánh bằng phương pháp ATRP.

Xue L (2005) nghiên cứu tổng hợp polymer sao poly(methyl methacrylate) (PMMA) có 6 nhánh dựa trên phản ứng ATRP của methyl methacrylate(MMA) và 2,3,6,7,10,11-triphenylene hexa-2-bromo-2-methylpropionate.

Sun H (2009) nghiên cứu tổng hợp polymer sao poly(methyl methacrylate) (PMMA) có 4 nhánh dựa trên phản ứng ATRP của methyl methacrylate(MMA) và pentaerythritol tetrakis (2-bromoisobutyrate).

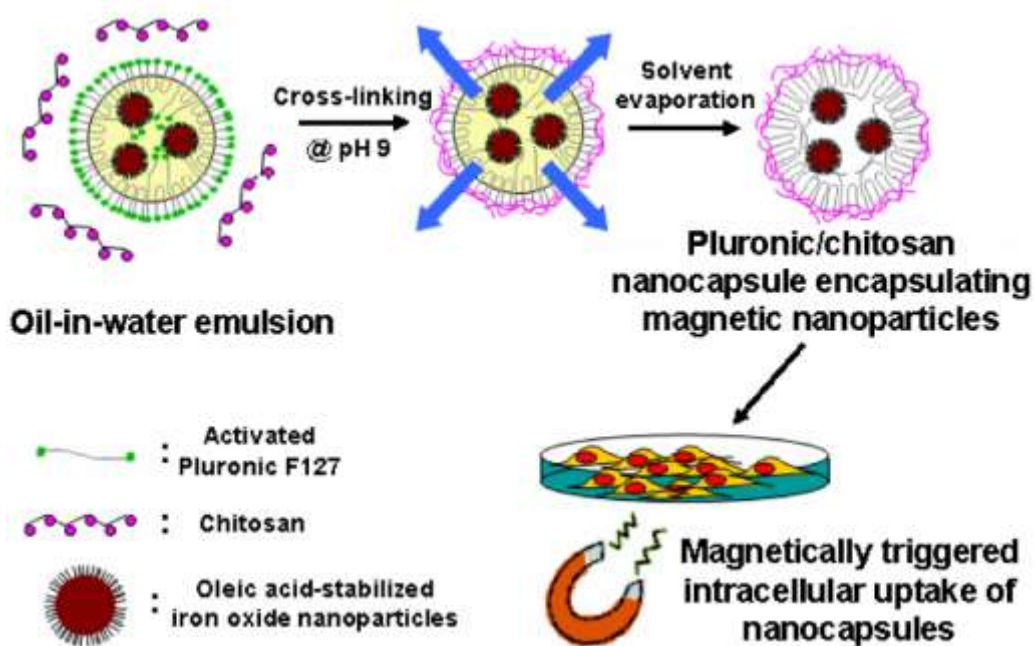
Xie D (2007) nghiên cứu ứng dụng polymer sao poly(acrylic acid) làm chất gia cường cho xi măng răng.

Zhihua L (2011) nghiên cứu tổng hợp polymer sao polystyrene dựa trên phản ứng của nhiều loại core khác nhau và PS-OH.

Youliang Zhao(2005) nghiên cứu tổng hợp các poly(tert-butyl acrylate) (PTBA) hình sao với sự khác nhau về số lượng và chiều dài các cánh bằng phương pháp ATRP.

1.3. Nanogel-nanocapsule:

Năm 2007, nhóm nghiên cứu KI HYUN BAE, YOUNG JIN HA, CHUN SOO KIM, KYU-RI LEE và TAE GWAN PARK* của Viện Khoa học và Kỹ thuật cao Hàn Quốc, đã phát triển các bao nang nano pluronic/chitosan chứa các hạt nano oxide sắt. Các bao nang nano được tổng hợp bằng việc phân tán các hạt nano oxide sắt đã được biến tính kỵ nước và các dẫn xuất pluronic phản ứng amine trong dung môi hữu cơ, và sau đó nhũ hóa trong dung dịch nước chitosan bằng siêu âm. Các bao nang nano tổng hợp với liên kết chéo ở lớp vỏ có cấu trúc như một bình chứa nano dạng đơn lõi/vỏ: các hạt từ trong lõi và lớp vỏ polymer Pluronic/Chitosan kỵ nước, được xác định bằng phân tích nhiệt trọng trường (thermogravimetric analysis) và kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM = transmission electron microscopy). Kính hiển vi laser quét đồng tiêu (CLSM = confocal laser scanning microscopy) cho thấy các bao nang nano có gắn rhodamine được đồng hóa một cách hiệu quả bởi các tế bào ung thư phổi khi tiếp xúc với vùng từ trường ngoài. Nghiên cứu hiện tại đề nghị rằng các vật liệu nano mới có thể được sử dụng làm tác nhân phát từ tính gắn các chất chống ung thư khác nhau cũng như dùng cho chuẩn đoán ung thư bằng hình ảnh cộng hưởng từ.



Sơ đồ tổng hợp các hạt nano từ tính với chức năng là các bao nang nano có vỏ liên kết chéo pluronic/chitosan

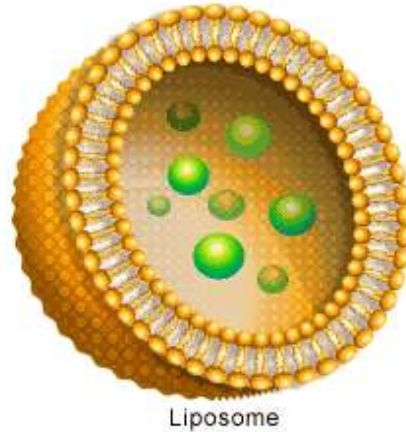
Năm 2008, nhóm nghiên cứu Yuhan Lee, Sung Young Park, Chunsoo Kim, Tae Gwan Park thuộc phòng khoa học sinh học, Viện Khoa học và Kỹ thuật mới Hàn Quốc

đã báo cáo về các nanogel thay đổi thể tích theo nhiệt độ gây phồng nội bào để làm chết tế bào do bị hoại tử. Các nanogel này sẽ thay đổi từ kích thước nano thành kích thước micro theo sự thay đổi của nhiệt độ, và được ứng dụng để giết chết các tế bào ung thư. Các nanogel được hình thành bằng cách tạo liên kết chéo giữa oligo(L-lactic acid)-poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide)-oligo(L-lactic acid) và poly(ethylene glycol) ghép với poly(L-lysine), các nanogel này có sự thay đổi thể tích nghịch từ ~150 nm ở 37 °C thành ~1.4 μm ở 15 °C. Khi bệnh nhân ung thư được điều trị bằng kỹ thuật sốc lạnh, các nanogel trong nội bào sẽ phồng to lên đột ngột làm phá vỡ cấu trúc mạng lưới tự tập hợp dưới mức tế bào gồm có khung tế bào và màng túi tiết, rồi làm phá vỡ cấu trúc màng tế bào bằng phương pháp vật lý, dẫn đến kết quả là các tế bào chết vì bị hoại tử. Các “bom nano (bombnano)” thông minh bị nổ do các tác nhân kích thích bên ngoài có thể được sử dụng một cách hiệu quả để làm phá vỡ tế bào.

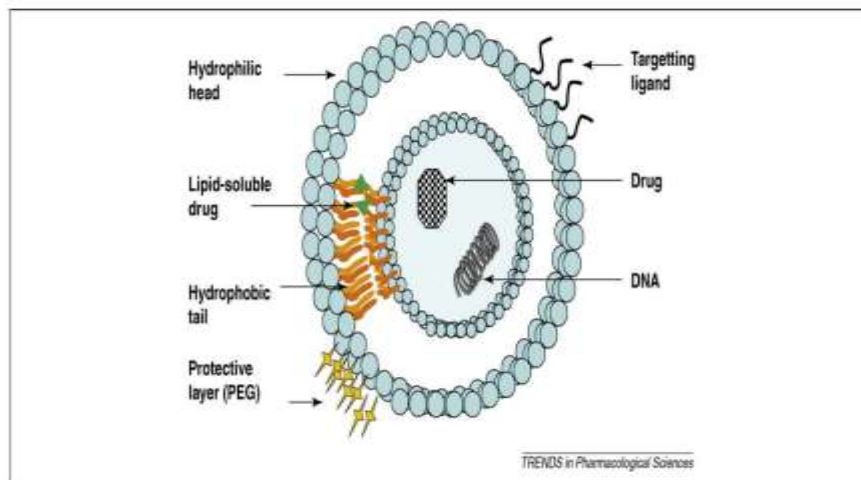
Năm 2011, nhóm nghiên cứu Daoben Hua, Jianlin Jiang, Liangju Kuang, Jing Jiang, Wan Zheng, và Hongjun Liang thuộc Phòng Thí nghiệm Trọng điểm về Tổng hợp Hữu cơ Tỉnh Jiangsu, Trung Quốc và hợp tác với Phòng Kỹ thuật Vật liệu và Luyện kim của Colorado, Mỹ đã báo cáo về các chất mang nano có các nhánh thông minh trên nền chitosan để kiểm soát quá trình vận chuyển các loại thuốc kỵ nước. Họ đã dùng phương pháp hóa học xanh để liên hợp một cách hiệu quả cao các chất kỵ nước (dùng Lilial làm nguyên mẫu) với (1→4)-2-amino-2-deoxy-β-D-glucan (chitosan) thông qua sự hình thành liên kết Schiff base trong dung dịch ion, làm cho các chitosan dễ tan trong dung môi hữu cơ thông thường và hiệu chỉnh để biến tính thêm các chức năng khác. Ví dụ poly(N-isopropylacrylamide) nhạy nhiệt được ghép với liên hợp chitosan – Lilial. Copolymer này tự tập hợp trong nước tại pH trung tính thành các chất mang nano có cấu trúc dạng vỏ - lõi với sự phân bố kích thước có lợi ($d = 142 \pm 60$ nm) cho quá trình điều trị bằng tiêm tĩnh mạch. Dưới điều kiện nhiệt độ tăng và acid ($T = 37^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 4.5$), như là sự hấp thu của tiêu thể và cơ quan nội bào, các chất mang nano đứt thành từng mảnh và hình thành các mixen đảo với kích thước giảm đáng kể ($d = 8 \pm 3$ nm) có lợi cho sự bài tiết thông qua chức năng lọc của thận, và 70% các phân tử Lilial được giải phóng trong 30h qua quá trình cắt đứt liên kết Schiff base bằng thủy phân. Dữ liệu này đã chứng minh việc phát triển chất mang nano trên nền chitosan để mang các thuốc kỵ nước dùng trong quá trình điều trị bằng đường tiêm tĩnh mạch làm tăng hiệu quả điều trị đáng kể.

1.4. Polymer micelle – Liposome:

Phương pháp chế tạo micelle khối sử dụng các chất hoạt động bề mặt đã được nghiên cứu nhiều trong hai thập kỷ qua. Những nghiên cứu tập trung vào việc làm ổn định các cấu trúc dạng bong bóng trùng hợp chủ yếu được sử dụng làm chất mang thuốc.



Cấu tạo một Polymer micelle-Liposome mang thuốc

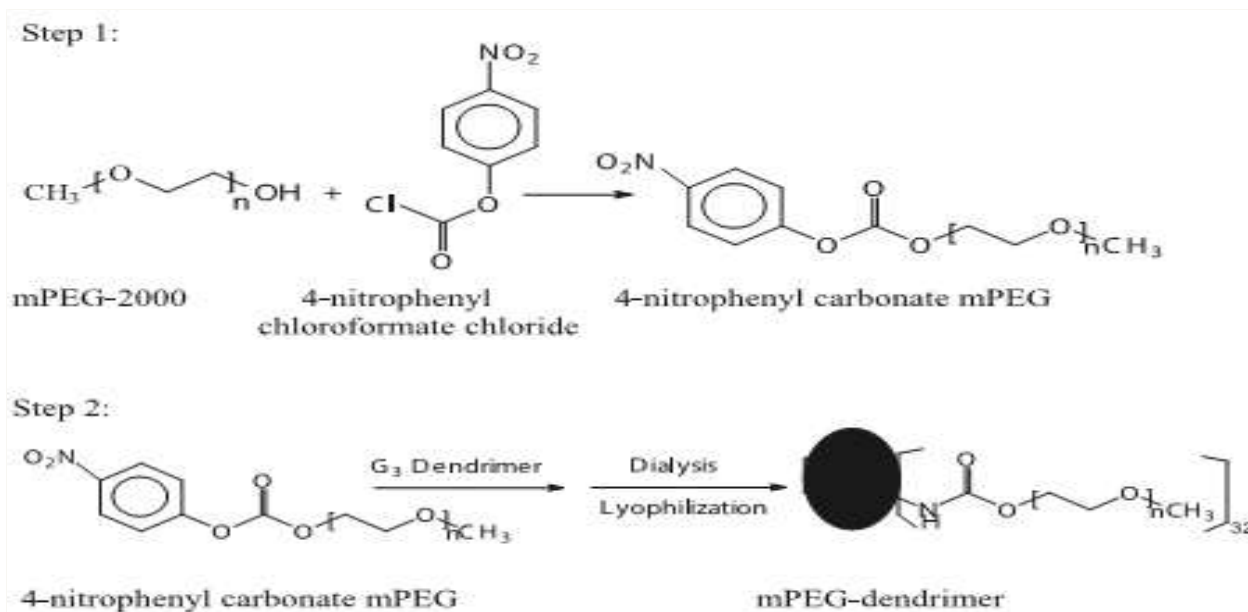


Sơ đồ của một liposome 2 lớp

Gần đây, Kaler và cộng sự đã sử dụng bao micelle cân bằng được tạo ra do kết hợp các chất hoạt tính bề mặt cation và anion như cetyltrimethylammonium toluene sulfonate (CTAT) và sodium dodecylbenzen sulfonate (SDBS) để gắn các monomer như styrene và divinyl benzene (DVB) vào. Bằng cách thay đổi tỷ lệ của SDBS, đã thu được polystyrene chiếm tới 10% bằng các khối kết tụ dạng micelle bọc mà không phá vỡ cấu trúc của chúng. Việc trùng hợp các monomer đã gắn vào sẽ làm cho tính ổn định của bao kết tăng lên đáng kể. Kích thước đường kính điển hình của các bao này là 60nm và độ dày của lớp vỏ hai lớp là khoảng 10nm.

2. Tình hình nghiên cứu và ứng dụng nano polymer trong: y dược, vật liệu mới tại Việt Nam và Viện Khoa học Vật liệu Ứng dụng

Trong những năm gần đây, các vật liệu mang tải thuốc nano đã được quan tâm nghiên cứu, chế tạo bởi nhiều cơ sở nghiên cứu khác nhau như Viện Khoa học Vật liệu và Viện Công nghệ Hóa học thuộc Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Đại học Bách Khoa Hà Nội, Trung tâm nghiên cứu ứng dụng sinh y dược học thuộc Học viện Quân Y... Trong đó, tập thể khoa học của GS. Nguyễn Xuân Phúc, PGS. Trần Đại Lâm, TS. Hà Phương Thư (Viện Khoa học Vật liệu) kết hợp với tập thể khoa học của PGS. Nguyễn Thị Quý và TS. Hoàng Thị Mỹ Nhung (Đại học Khoa học Tự nhiên Hà Nội) đã tiến hành nghiên cứu và thử nghiệm *in vivo* trên chuột thành công về hiệu ứng đốt từ của chất lỏng từ ứng dụng cho nhiệt trị ung thư. Việc sử dụng các polymer thiên nhiên ứng dụng làm chất mang thuốc đã và đang thu hút được sự quan tâm của nhiều nhà khoa học với nhiều đề tài cấp Nhà nước và cấp Bộ KH & CN. Theo hướng nghiên cứu đó, PGS.TS. Lê Mai Hương (Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên-Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam) đang chủ trì đề tài khoa học cấp Nhà nước “*Khảo sát hoạt tính kháng u thực nghiệm của các polysaccharide đặc biệt từ nấm ăn và nấm dược liệu và nghiên cứu sản phẩm chuyển hóa sinh học các polysaccharide này thành các sản phẩm có giá trị sử dụng cao hơn*”. Sản phẩm chủ yếu là những oligopolysaccharide được cắt mạch từ polysaccharide 1,3 beta Glucan ứng dụng mang thuốc nano Curcumin hỗ trợ điều trị ung thư. Kết quả cho thấy vật liệu này có khả năng giảm kích thước khối u và tần suất xuất hiện của khối u.



Sơ đồ tổng hợp mPEG-dendrimer

PGS.TS. Phạm Gia Điền thuộc Viện Hóa học – Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam cũng đang chủ trì đề tài cấp Viện Khoa học và Công nghệ về biến tính chitosan nhằm làm chất mang thuốc. Hướng nghiên cứu này cũng được PGS.TS. Phạm Hữu Lý thực hiện ở đề tài cấp Viện KH & CN Việt Nam.

Đề tài cấp Nhà nước về Khoa học Tự nhiên và Định hướng ứng dụng liên ngành do GS. Nguyễn Xuân Phúc chủ trì giai đoạn thực hiện 2009-2011 đã tiến hành nghiên cứu thăm dò khả năng chế tạo hệ conjugate lõi vô cơ vỏ hữu cơ có cả đặc tính từ và đặc tính quang. Chất hữu cơ Curcumin được hấp phụ lên hạt nano từ Fe_3O_4 bọc chitosan và bọc axit oleic. Những nghiên cứu ban đầu cho thấy các conjugate phức tạp này tỏ ra là các hệ mang thuốc đa năng cho phép theo dõi độ thâm nhập của chúng vào thực thể sống bằng kỹ thuật ảnh hiển vi huỳnh quang. Kết quả đã ghi nhận được khả năng tăng cường độ huỳnh quang của Curcumin khi được bọc nhỏ xuống cấp hạt kích thước nanomet.

Đối với hướng nghiên cứu tới đích ung thư, nhóm nghiên cứu của PGS.TS. Lê Quang Huân thuộc Viện Công nghệ Sinh học có đề tài “ *Nghiên cứu chế tạo cấu trúc nano Aptamer-micelles ứng dụng trong chẩn đoán và điều trị ung thư* ”. Tại Học viện Quân y, các nhà nghiên cứu đã triển khai nghiên cứu ung thư trên mô hình chuột thiếu hụt miễn dịch (nude mouse) với hệ thống phòng thí nghiệm nuôi cấy tế bào và động vật chuẩn hoá theo hướng dẫn của cục quản lý thực phẩm và dược (FDA) Hoa Kỳ. Bước đầu đã triển khai nuôi cấy tăng sinh một số dòng tế bào ung thư người khác nhau như tế bào ung thư vú, ung thư phổi, ung thư gan, ung thư dạ dày, ung thư lympho non-hodgkin CD20 dương tính và CD20 âm tính, ung thư thanh quản Hep2 và đã ghép thành công tế bào ung thư thanh qua người (Hep2) và tế bào ung thư tiền liệt tuyến người (PC-3) phát triển trên chuột nude. Viện Quân Y 103 đang phối hợp với Viện Hạt nhân Đà Lạt nghiên cứu sự phân bố và tác dụng điều trị của I^{131} - gắn kháng thể kháng nhân đối với ung thư tuyến tiền liệt người trên chuột thiếu hụt miễn dịch. Bệnh viện Bạch Mai cũng điều trị ung thư non-hodgkin bằng kháng thể đơn dòng gắn I^{131}

Từ các đề tài nghiên cứu cơ bản (năm 2003) và đề tài cấp Viện Khoa học và Công nghệ Việt nam (2008-2009 và 2010-2011), nhóm nghiên cứu của PGS. TS. Nguyễn Cửu Khoa đã nghiên cứu tổng hợp và ứng dụng nanopolymer dendrimer và dẫn xuất của nó vào lĩnh vực điều trị ung thư. Sau đây là các nghiên cứu tiêu biểu:

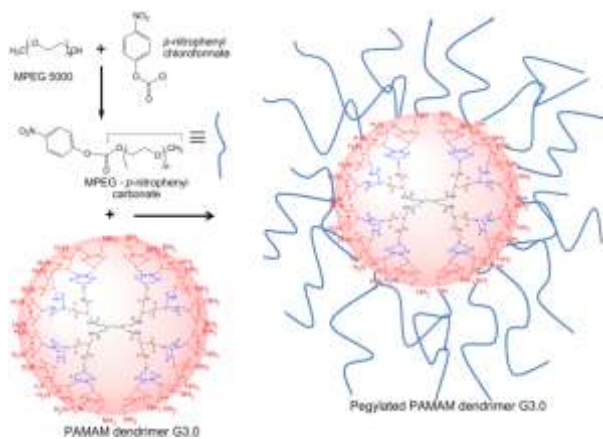
Năm 2007, tác giả Phan Thị Thanh Thảo đã tổng hợp dendrimer PAMAM từ core ammonia, phát triển nhánh bằng methylacrylate và ethylenediamine (Luận văn Thạc sĩ hóa học).

Năm 2009, tác giả Trương Phùng Mỹ Dung tiếp tục tổng hợp dendrimer PAMAM nhưng với core ethylenediamine, phát triển nhánh bằng methylacrylate và ethylenediamine. (Luận văn tốt nghiệp đại học).

Năm 2010, tác giả Lê Thị Kim Phụng đã tổng hợp một loại dendritic polymer khác tương hợp sinh học cao từ trimethylolpropane và dimethylolpropionic acid. (Luận văn Thạc sĩ hóa học).

Cũng trong năm 2010, tác giả Nguyễn Anh Tuấn đã nghiên cứu tổng hợp thành công phức platinum với các thế hệ dendrimer PAMAM khác nhau. Các phức này đều có khả năng gây độc dòng tế bào ung thư phổi NCI-H460 (Luận văn Thạc sĩ hóa học). Phức của muối K_2PtCl_4 và PAMAM có hoạt tính chống ung thư cao (tương đương với thuốc CisPlatin) mặc dù muối K_2PtCl_4 không có hoạt tính chống ung thư. Phức của Cis-Platin với PAMAM có hoạt tính chống ung thư cao gấp 3 lần so với thuốc Cis-Platin. Kết quả thử nghiệm khả năng chống tăng sinh tế bào trên dòng tế bào ung thư phổi NCI-H460 cho thấy các phức PAMAM-Pt có hoạt tính mạnh hơn PAMAM và K_2PtCl_4 .

Năm 2011 nhóm nghiên cứu đã thực hiện thành công đề tài “*Nghiên cứu tổng hợp Polyamidoamin lai hóa với PEG cấu trúc nano và ứng dụng làm chất mang thuốc chống ung thư 5-Fluorouracil*”.



Dẫn xuất tương hợp sinh học của PAMAM

Chất mang thuốc PAMAM được lai hóa bằng PEG nhằm làm tăng khả năng tương hợp sinh học của chất mang và mang thuốc 5-FU bằng phương pháp thẩm tích. Thuốc PAMAM G3.0-MPEG-5-FU được thử nghiệm khả năng tiêu diệt khối u được tạo bởi tế bào ung thư vú MCF-7 trên chuột. Kết quả thử nghiệm cho thấy, 5-FU được nang hoá với pegylate dendrimer cho hiệu quả diệt tế bào ung thư tại khối u (tạo bởi xenograft) tốt hơn nhiều lần so với trường hợp dùng 5-FU tự do. Kết quả thu được của nhóm nghiên cứu đang được phản biện trên tạp chí quốc tế uy tín *J. Biomedical Nanotechnology*.

Những kết quả đạt được của đề tài là nền tảng cơ sở cho những nghiên cứu tiếp theo nhằm ứng dụng chất mang thuốc PAMAM-MPEG gắn với các tác nhân hướng đến đích điều trị nhằm mục tiêu tăng hiệu lực của thuốc, giảm độ độc của thuốc, giảm liều sử dụng thuốc và tăng hiệu quả trong điều trị các bệnh ung thư.

Nghiên cứu ứng dụng polymer sao tại Việt Nam chưa được quan tâm nhiều. Nguyễn Thị Bích Hạnh (2009) nghiên cứu phản ứng tổng hợp polyacrylate hình sao bằng phương pháp ATRP.

Năm 2011 nhóm nghiên cứu PGS.TS Nguyễn Cửu Khoa đã nghiên cứu tổng hợp và ứng dụng polymer sao PMA. Kết quả thu được của nhóm nghiên cứu đã được công bố trên tạp chí uy tín quốc tế (2011) nghiên cứu ứng dụng polymer sao PMA làm chất gia cường nhựa PVA.

Tại Việt Nam, Nguyễn Đức Nghĩa và cộng sự đã thành công trong việc tạo kết bao nano micelle khi sử dụng chất hoạt tính bề mặt là dodecylbenzen sulfonic acid (DBSA) tạo micelle bọc để gắn các monomer pyrrole vào. Tiến hành trùng hợp cation tác giả đã nhận được polypyrrole kết bao bền vững có độ lớn khoảng 70nm

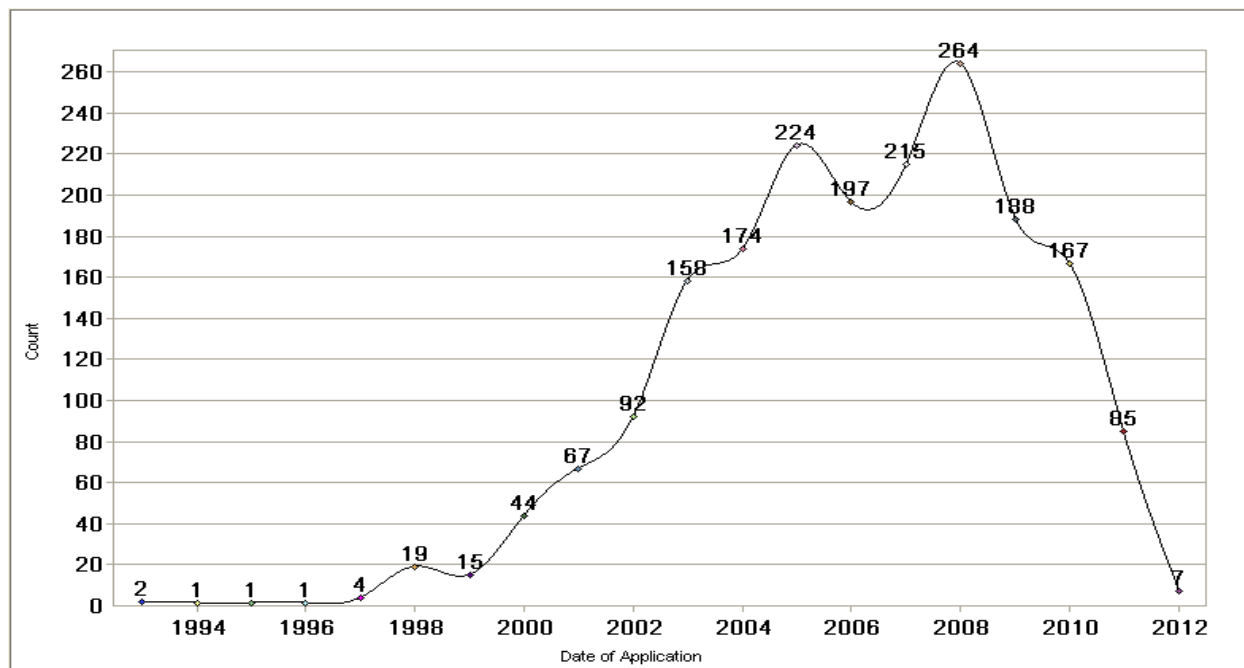
Hệ dẫn thuốc nano sử dụng liposome và các phân tử kích thước nano đang là kỹ thuật nổi trội trong việc điều trị ung thư. Nó có thể cải thiện được tính chất dược động học, kiểm soát và duy trì được tốc độ nhả thuốc, và quan trọng hơn hết là tính độc tính thấp của hệ thống. Những tiến bộ gần đây trong công nghệ liposome đã giúp điều trị tốt hơn các bệnh ung thư và suy tim.

Phạm Nguyên Đông Yên đã nghiên cứu thử nghiệm nhả nọc độc bò cạp qua hệ mang hydrogel polymer y sinh nhạy cảm nhiệt độ trên chuột. Sự phân hủy của triblock hydrogel PCL-PEG-PCL ngâm nọc bò cạp xảy ra chậm và nọc bò cạp không ảnh hưởng đến quá trình phân hủy triblock hydrogel. Hydrogel PCL-PEG-PCL có thể ứng dụng làm chất mang để phối trộn thuốc là nọc bò cạp cho đường tiêm dưới da khi hàm lượng thuốc tích lũy đạt 66,88% theo in vitro, thời gian nhả thuốc là 7 ngày trên chuột cái trưởng thành.

II. XU HƯỚNG SẢN XUẤT VÀ ỨNG DỤNG NANOPOLYMER TRONG Y DƯỢC, VẬT LIỆU MỚI QUA CÁC SỐ LIỆU SÁNG CHẾ ĐĂNG KÝ

1. Tình hình nghiên cứu sản xuất và ứng dụng Nanopolymer

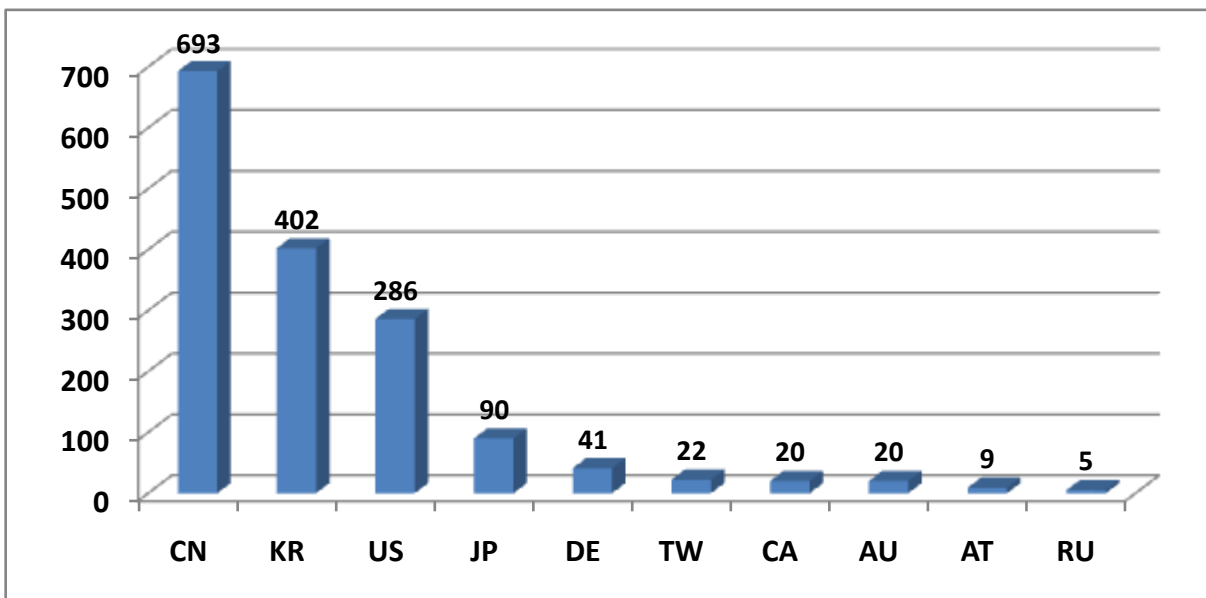
1.1. Tình hình đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer từ 1993-2012



*Tình hình đăng ký sáng chế về nghiên cứu nanopolymer từ 1993-2012
(1925 sáng chế, nguồn Wipsglobal)*

- Theo lượng thông tin tiếp cận được từ cơ sở dữ liệu Wipsglobal, từ năm 1993 đến nay có 1925 sáng chế nghiên cứu về nanopolymer.
- Năm 1993, có 2 sáng chế đăng ký về nanopolymer ứng dụng trong công nghiệp gốm sứ. Một sáng chế được đăng ký tại tổ chức châu Âu (EP) vào ngày 01/09/1993 và một sáng chế được đăng ký tại Nhật (JP) vào ngày 04/10/1993.
- Trong giai đoạn đầu (1993-1997), lượng đăng ký sáng chế ít, trung bình mỗi năm chỉ có 1-2 sáng chế được đăng ký.
- Từ năm 1999 trở đi, lượng đăng ký sáng chế bắt đầu tăng và tập trung nhiều vào các năm 2005 (224 sáng chế), năm 2008 (264 sáng chế).
- Từ 2009 đến nay: lượng đăng ký sáng chế về nano polymer bắt đầu giảm.

1.2. 10 quốc gia có nhiều sáng chế nhất về nghiên cứu sản xuất và ứng dụng nanopolymer

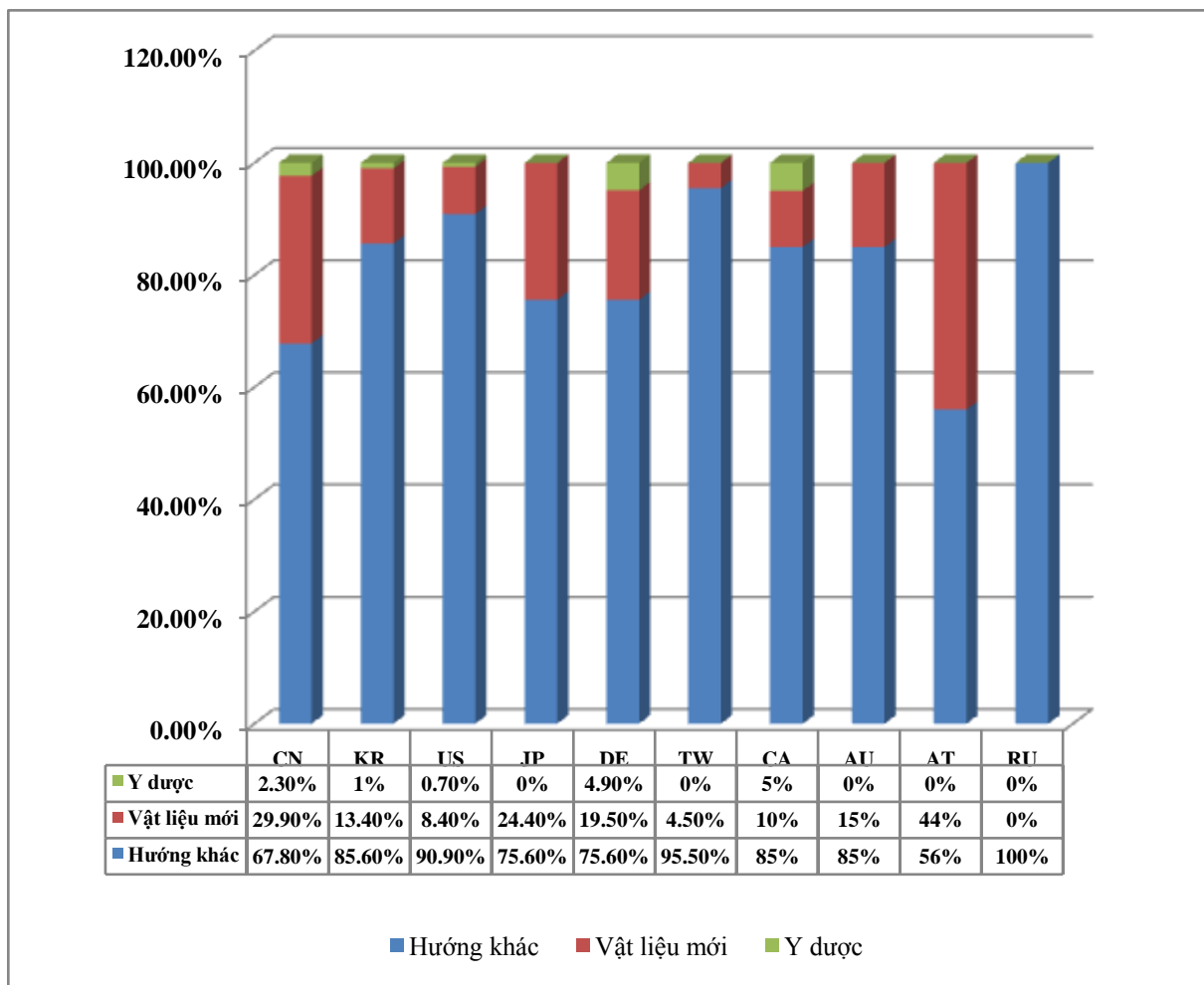


*10 quốc gia có nhiều đăng ký sáng chế về nghiên cứu sản xuất và ứng dụng nanopolymer
(nguồn Wipsglobal)*

– Có 40 quốc gia có sáng chế nghiên cứu về nanopolymer. Trong đó, 10 quốc gia có lượng đăng ký sáng chế nhiều nhất là: Trung Quốc (CN): 693 sáng chế, Hàn Quốc (KR): 402 sáng chế, Mỹ (US): 286 sáng chế, Nhật (JP): 90 sáng chế, Đức (DE): 41 sáng chế, Đài Loan (TW): 22 sáng chế, Canada (CA): 20 sáng chế, Úc (AU): 20 sáng chế, Áo (AT): 9 sáng chế và Nga (RU): 5 sáng chế

– 4 quốc gia ở khu vực châu Á nghiên cứu về nanopolymer: Trung Quốc, Hàn Quốc, Nhật Bản và Đài Loan. Trong đó, Trung Quốc là quốc gia có lượng sáng chế đăng ký nhiều nhất (693 sáng chế).

1.3. Tỷ lệ phân bố các sáng chế về nghiên cứu sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược, vật liệu mới ở 10 quốc gia có lượng đăng ký sáng chế nhiều nhất



Tỷ lệ phân bố các sáng chế về nghiên nanopolymer trong y dược, vật liệu mới ở 10 quốc gia có lượng đăng ký sáng chế nhiều nhất (nguồn Wipsglobal)

Theo đồ thị biểu diễn, trong 10 quốc gia có lượng đăng ký sáng chế nhiều nhất về nanopolymer, hướng nghiên cứu về ứng dụng nanopolymer trong sản xuất vật liệu mới chiếm tỷ lệ cao hơn hướng nghiên cứu ứng dụng trong y dược.

Trong tổng số các sáng chế về nanopolymer đăng ký tại các quốc gia, ứng dụng nanopolymer trong sản xuất vật liệu mới chiếm tỷ lệ như sau:

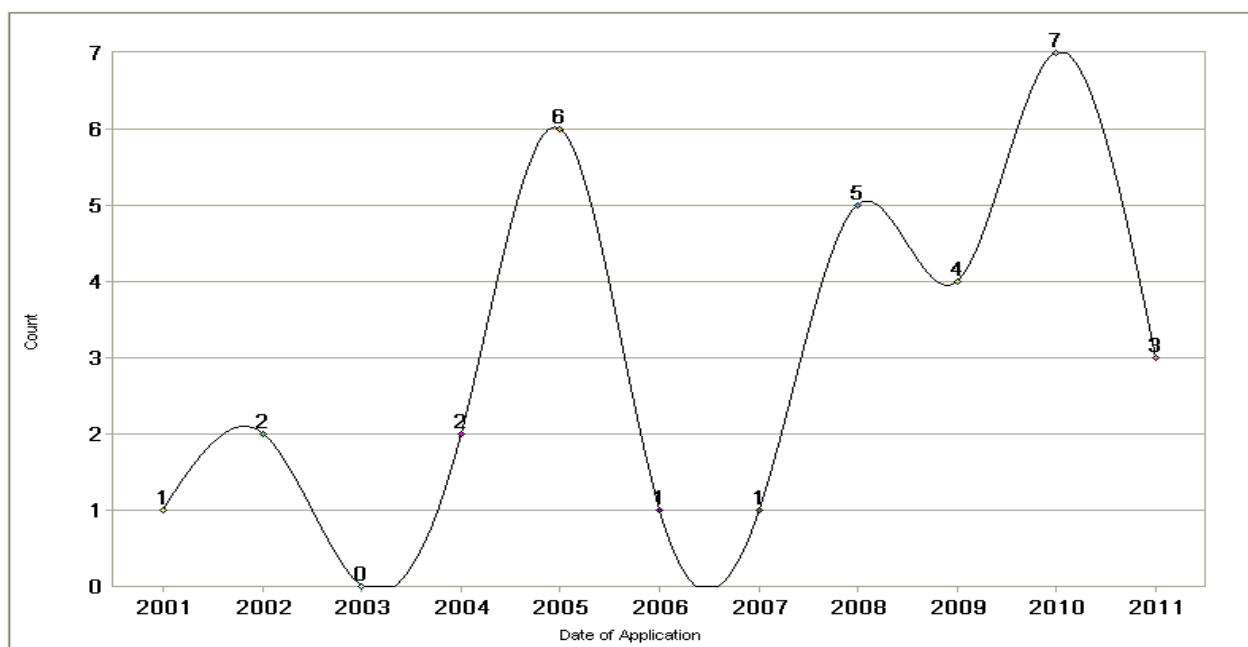
- Áo: 44%/ tổng số sáng chế về nanopolymer tại Áo.
- Trung Quốc: 29.9%/ tổng số sáng chế về nanopolymer tại Trung Quốc
- Nhật Bản: 24.4%/ tổng số sáng chế về nanopolymer tại Nhật Bản.

Trong tổng số các sáng chế về nanopolymer đăng ký tại các quốc gia, ứng dụng nanopolymer trong y dược chiếm tỷ lệ như sau:

- Canada: 5%/ tổng số sáng chế về nanopolymer tại Canada.
- Đức: 4.9%/ tổng số sáng chế về nanopolymer tại Đức.
- Trung Quốc: 2.3%/ tổng số sáng chế về nanopolymer tại Trung Quốc.

2. Tình hình nghiên cứu sản xuất và ứng dụng Nanopolymer trong y dược

2.1. Tình hình đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược từ 2001-2011



*Tình hình đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược
(32 sáng chế, nguồn Wipsglobal)*

– Từ 2001-2011, có 32 sáng chế đăng ký về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược. Lượng đăng ký sáng chế không nhiều, trung bình mỗi năm chỉ có 2-3 sáng chế được đăng ký.

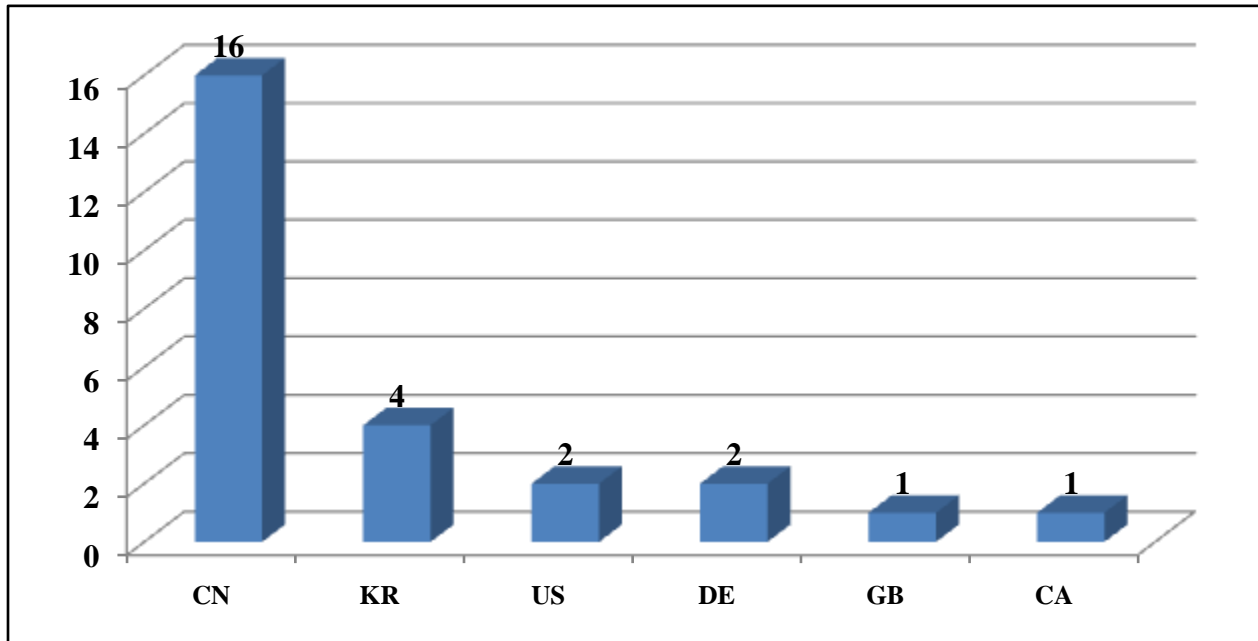
– Năm 2001: sáng chế đầu tiên được đăng ký tại tổ chức châu Âu (EP), sáng chế do nhóm tác giả người Pháp thực hiện, đề cập đến nghiên cứu ứng dụng nanopolymer vào trong mỹ phẩm, dược phẩm,.. (Số patent: EP1160005, Tác giả: Sonnevile-Aubrun Odile, Simonnet Jean-Thierry, Ngày nộp đơn: 24/04/2001).

– Năm có lượng đăng ký sáng chế nhiều:

➤ Năm 2005: có 6 sáng chế được đăng ký ở Canada, Đức và Mỹ. Các sáng chế tập trung đề cập đến việc ứng dụng nanopolymer vào chất dẫn thuốc kỵ nước.

➤ Năm 2010: có 7 sáng chế được đăng ký ở Trung Quốc và Pháp.

2.2. Các quốc gia có đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược

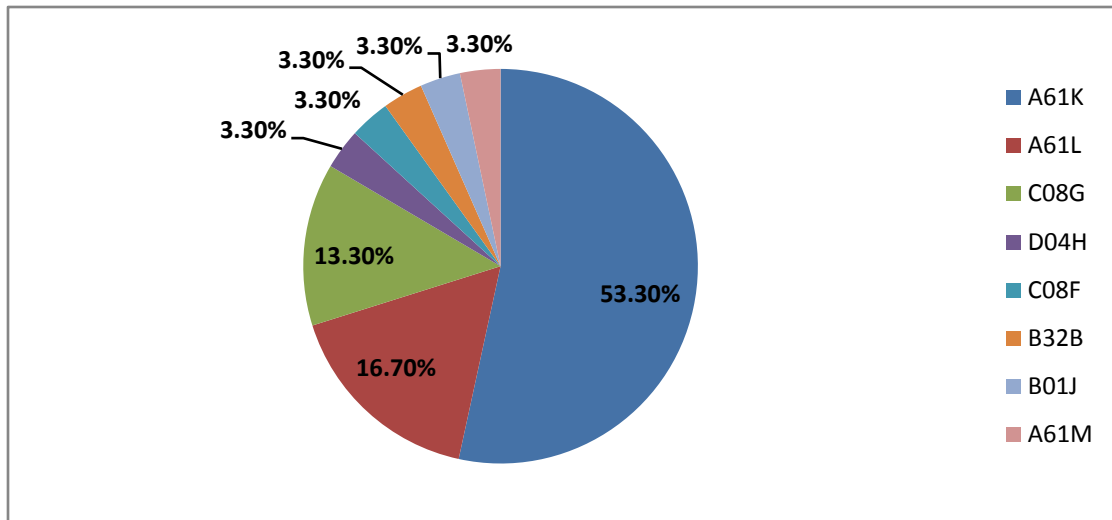


*Các quốc gia có đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược
(nguồn Wipsglobal)*

– Có 6 quốc gia đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược: Trung Quốc (CN), Hàn Quốc (KR), Mỹ (US), Đức (DE), Anh (GB) và Canada (CA). Trong đó, Trung Quốc là quốc gia có đăng ký sáng chế sớm nhất (năm 2002) và lượng sáng chế đăng ký nhiều nhất (16 sáng chế).

– Năm 2008, Anh bắt đầu nghiên cứu về ứng dụng nanopolymer trong y dược (1 sáng chế).

2.3. Các hướng nghiên cứu về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược



*Các hướng nghiên cứu về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược
(nguồn Wipsglobal)*

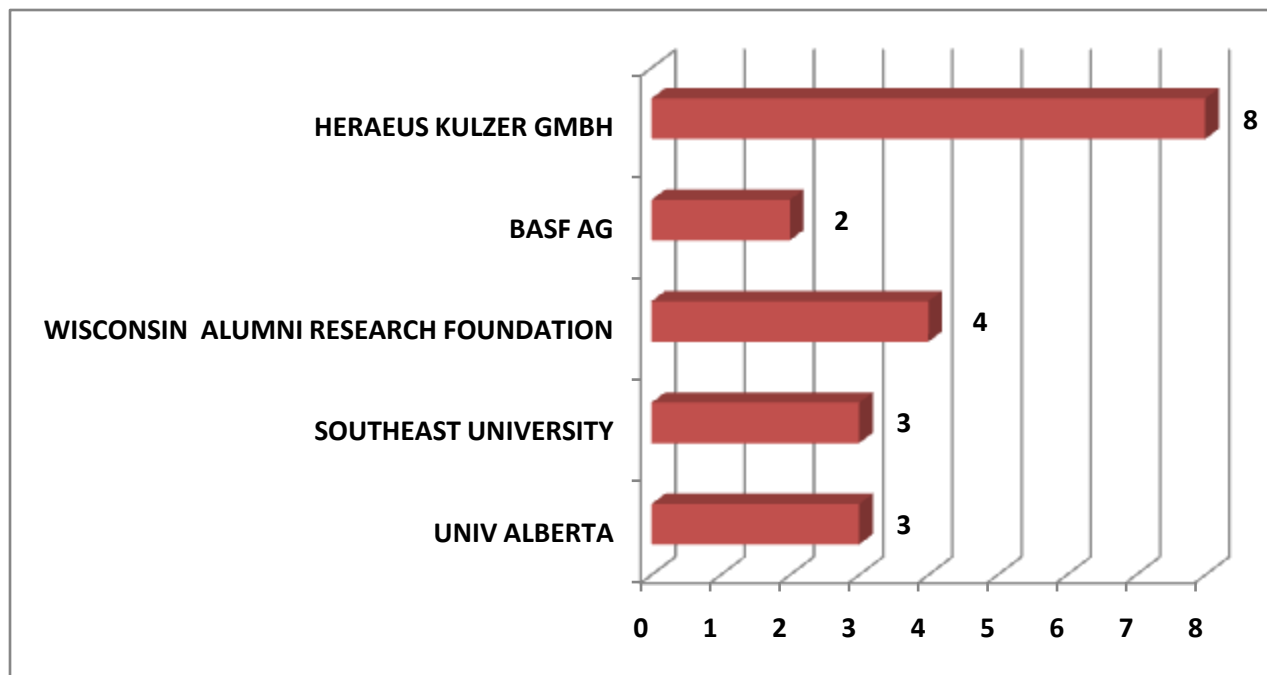
Từ 32 sáng chế nghiên cứu về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược thu thập được từ CSDL Wipsglobal, theo bảng phân loại sáng chế quốc tế (International Patent Classification – IPC), có 8 hướng nghiên cứu. Trong đó, 3 hướng nghiên cứu được quan tâm nhiều nhất là:

❖ Ứng dụng nanopolymer vào thuốc và chất dẫn thuốc trong điều trị bệnh (chỉ số phân loại A61K theo IPC), chiếm tỷ lệ 53.30%. Có 3 quốc gia đăng ký sáng chế thuộc hướng nghiên cứu này: Trung Quốc, Anh và Hàn Quốc. Trong đó, các sáng chế tập trung chủ yếu ở Trung Quốc.

❖ Ứng dụng nanopolymer để sát trùng dụng cụ y tế và sản xuất băng gạc (chỉ số phân loại A61L theo IPC), chiếm tỷ lệ 16.70%. Có 2 quốc gia đăng ký sáng chế thuộc hướng nghiên cứu này là Trung Quốc và Hàn Quốc.

Ứng dụng nanopolymer làm chất vận chuyển cho dược liệu kỵ nước (chỉ số phân loại C08G theo IPC), chiếm tỷ lệ 13.30%. Mỹ là quốc gia có đăng ký sáng chế thuộc hướng nghiên cứu này.

2.4. Các tổ chức nộp đơn đăng ký sáng chế nhiều nhất về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược

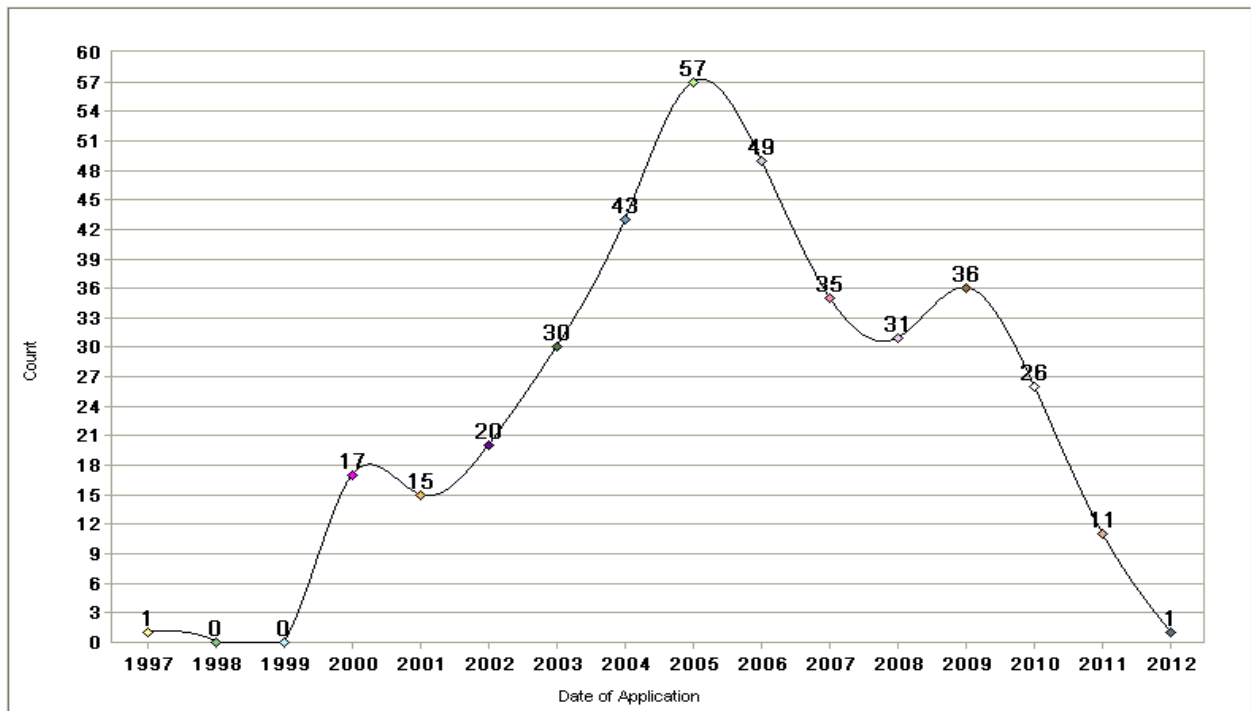


Các tổ chức nộp đơn đăng ký sáng chế nhiều nhất về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược (nguồn Wipsglobal)

- **Basf AG:** Công ty hóa học của Đức, chuyên về các sản phẩm: dầu, khí tự nhiên, phân bón, sợi tổng hợp, thuốc nhuộm, bột màu, mỹ phẩm, dược phẩm....
- **Univ Alberta:** Trường đại học của Canada.
- **Southeast University:** Trường đại học Đông Nam Trung Quốc
- **Wisconsin Alumni Research Foundation:** Quỹ cựu sinh viên nghiên cứu khoa học của trường đại học Wisconsin – Madison (Mỹ), chuyên khuyến khích – hỗ trợ nghiên cứu khoa học và giúp thương mại hóa những nghiên cứu có tính khả thi, hữu ích.
- **Heraeus Kulzer GMBH:** Công ty của Đức, chuyên sản xuất và cung cấp các sản phẩm nha khoa và các sản phẩm phục vụ trong phòng thí nghiệm.

3. Tình hình nghiên cứu sản xuất và ứng dụng Nanopolymer trong vật liệu mới

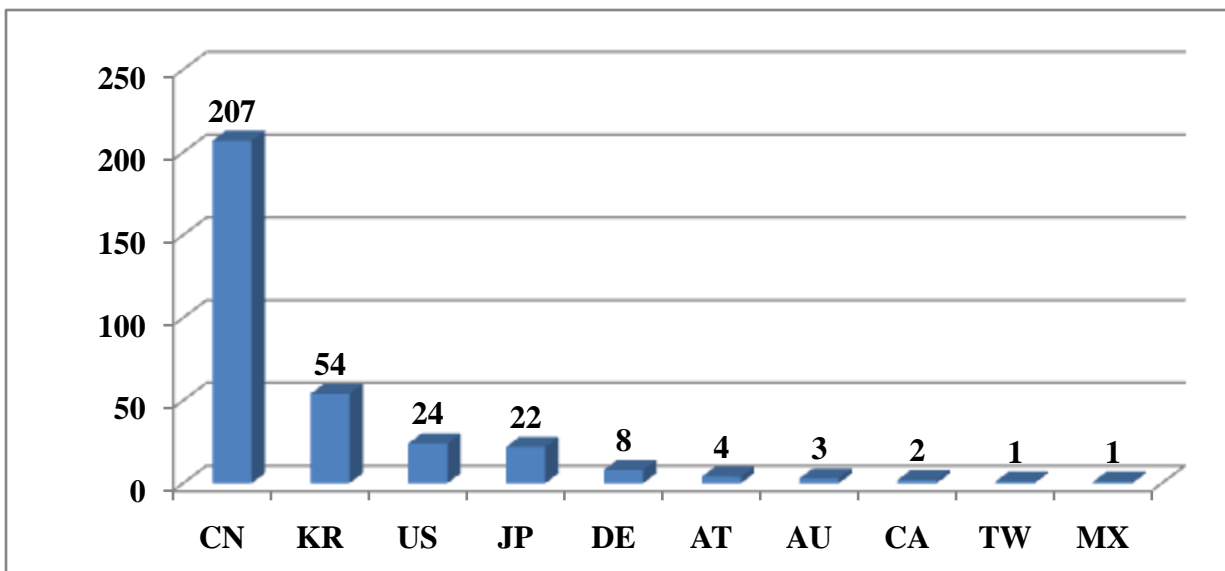
3.1. Tình hình đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong vật liệu mới từ 1997-2012



*Tình hình đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong vật liệu mới
(372 sáng chế, nguồn Wipsglobal)*

- Theo cơ sở dữ liệu Wipsglobal, từ 1997 đến nay có 372 sáng chế nghiên cứu về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong vật liệu mới.
- Năm 1997: 1 sáng chế đầu tiên đăng ký tại Nhật.
- Từ 2001-2005: lượng đăng ký sáng chế bắt đầu tăng dần, trung bình mỗi năm có thêm 10 sáng chế được đăng ký. Năm 2005: có lượng đăng ký sáng chế nhiều nhất (57 sáng chế), tập trung chủ yếu ở Trung Quốc với 28 sáng chế được đăng ký, chiếm tỷ lệ 49%.
- Từ năm 2006 đến nay, lượng đăng ký sáng chế giảm dần.

3.2. Các quốc gia có đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong vật liệu mới



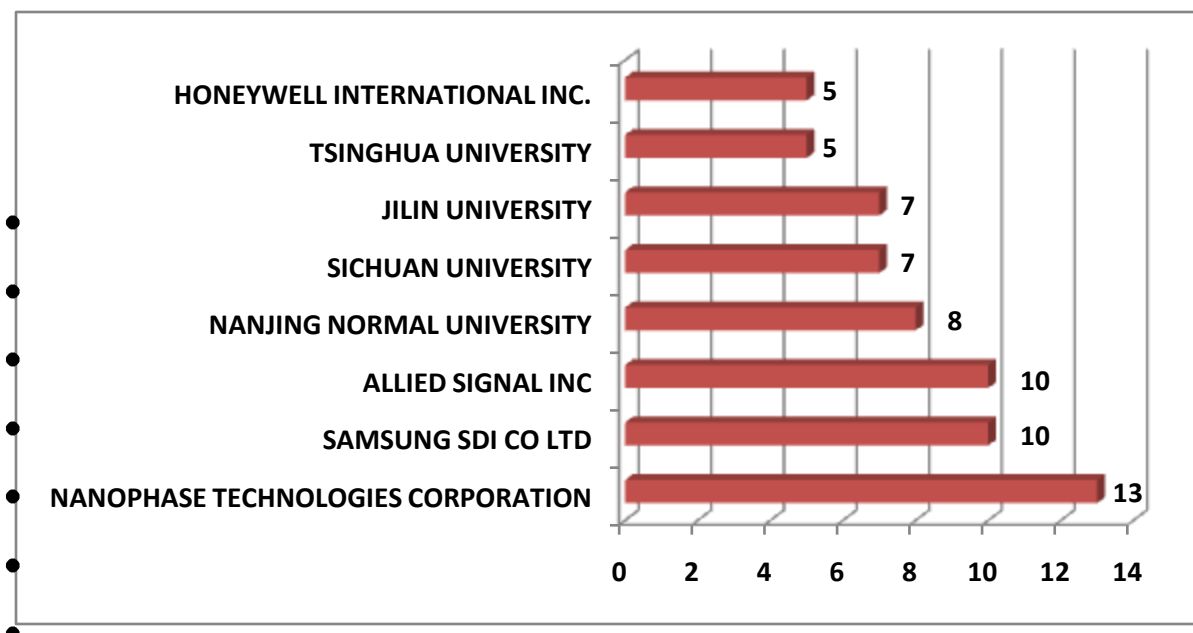
Các quốc gia có đăng ký sáng chế về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong vật liệu mới (nguồn Wipsglobal)

– Có 10 quốc gia đăng ký sáng chế về nghiên cứu sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong vật liệu mới: Trung Quốc (CN), Hàn Quốc (KR), Mỹ (US), Nhật (JP), Đức (DE), Áo (AT), Úc (AU), Canada (CA), Đài Loan (TW) và Mexico (MX). Trong đó, xuất hiện 4 quốc gia phát triển ở khu vực châu Á: Trung Quốc, Hàn Quốc, Nhật Bản và Đài Loan.

– Năm 1997: Nhật Bản là quốc gia đầu tiên có đăng ký sáng chế về nanopolymer ứng dụng trong sản xuất vật liệu mới. Năm 2001: Trung Quốc bắt đầu nghiên cứu về vấn đề này nhưng đã nhanh chóng trở thành quốc gia có nhiều sáng chế nhất hiện nay.

– Đài Loan và Mexico là 2 quốc gia gần đây bắt đầu nghiên cứu về nanopolymer ứng dụng trong sản xuất vật liệu mới (năm 2008).

3.3. Các tổ chức nộp đơn đăng ký sáng chế nhiều nhất về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong vật liệu mới



Các tổ chức nộp đơn đăng ký sáng chế nhiều nhất về sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong vật liệu mới (nguồn Wipsglobal)

- **Nanophase Technologies Corporation:** Công ty của Mỹ chuyên sản xuất, thiết kế các sản phẩm ứng dụng vật liệu nano, phục vụ cho nhiều lĩnh vực: ô tô, điện tử, sản phẩm chăm sóc sức khỏe, sơn,...
- **Samsung SDI Co Ltd:** Công ty của Hàn Quốc chuyên sản xuất các thiết bị kỹ thuật số, ti vi màn hình phẳng nổi tiếng trên thế giới.
- **Allied Signal Inc:** Công ty của Mỹ chuyên cung cấp các sản phẩm phục vụ cho ngành công nghiệp, như: bộ phận ô tô, hóa chất, sợi, nhựa, vật liệu tiên tiến..
- **Nanjing Normal University:** Đại học Nam Kinh (Trung Quốc)
- **Sichuan University:** Đại học Tứ Xuyên (Trung Quốc)
- **Jilin University:** Đại học Cát Lâm (Trung Quốc)
- **Tsinghua University:** Đại học Thanh Hoa (Trung Quốc)
- **Honeywell International Inc:** Công ty của Mỹ chuyên sản xuất các sản phẩm tiêu dùng, vật liệu xây dựng, thiết bị kỹ thuật,...

NHẬN XÉT

– Các nghiên cứu về sản xuất và ứng dụng nanopolymer đã xuất hiện từ thập niên 1990. Tuy nhiên, nghiên cứu ứng dụng nanopolymer vào trong y dược, vật liệu mới bắt đầu có sáng chế từ những năm cuối thập niên 1990, đầu thập niên 2000.

– Nanopolymer được ứng dụng nhiều trong sản xuất vật liệu mới, như: vật liệu cách điện, vật liệu chống thấm, vật liệu điện cực,... Trong y dược, nanopolymer được ứng dụng chủ yếu làm chất dẫn thuốc, chất vận chuyển cho dược liệu kỵ nước, sản xuất băng gạc y tế,...

– 3 quốc gia có lượng đăng ký sáng chế nhiều nhất về nghiên cứu sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược, vật liệu mới: Trung Quốc, Hàn Quốc và Mỹ. Trong đó, Trung Quốc là quốc gia dẫn đầu về lượng đăng ký sáng chế.

Các tổ chức có nhiều đơn đăng ký sáng chế thuộc về các quốc gia: Đức, Mỹ, Hàn Quốc và Trung Quốc.

III. GIỚI THIỆU MỘT SỐ SÁNG CHẾ VỀ NGHIÊN CỨU SẢN XUẤT VÀ ỨNG DỤNG NANOPOLYMER TRONG Y DƯỢC VÀ VẬT LIỆU MỚI

1. Một số sáng chế về nghiên cứu sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong y dược

- **Star polymer nano-medicament carrier preparation used for intracellular medicament delivery and preparation**

Số patent: CN101961494

Ngày nộp đơn: 26/09/2010

Tác giả: Ren Tianbin, Li Jianbo, Feng Yue, Li Yongyong, Jia Menghong

Nano polymer sao được dùng làm chất mang thuốc. Tổng hợp thuốc-nano polymer sao bao gồm các thành phần sau đây theo khối lượng: 1 đến 20 phần thuốc chữa bệnh, từ 10 đến 200 phần của copolymer amphiphilic, và từ 20 đến 500 phần dung môi hữu cơ, trong đó chất đồng trùng hợp amphiphilic được hình thành từ polyester béo hydroxyl.

- **Method for preparing tumor enzyme-targeted nano medicine-carrying polymer microsphere**

Số patent: CN 101480377

Ngày nộp đơn: 16/01/2009

Tác giả: Liu Baorui, Li Rutian, Qian Xiaoping

Liên kết nối của nhóm methoxyl của Polyetylglycol và chuỗi peptide, nhóm methoxyl Polyetylglycol-N-hydroxy succinimide phản ứng với amin của PEP để tổng hợp hydrophile MPEG-PEP, liên kết nối của các hydrophile PEP-MPEG và PCL-COOH, dùng tổng hợp chất mang thuốc.

- **Amphipathilic block polymer micelle nano medicament carrying system and preparation method**

Số patent: CN 101829046

Ngày nộp đơn: 21/05/2010

Tác giả: Chen Han, Li Xuemin, Zhang Qiqing, Zhang Tong

Các mixen polymer được tổng hợp từ amphipathilic polymer như polyethylene glycol-phosphatidyl etanolamin (PEG-DSPE) bằng một phương pháp hydrat hóa màng, và các mixen có thể được sử dụng làm chất mang thuốc chống khối u, thuốc hóa trị liệu của khối u. So với các mixen polymer tổng hợp mà không cần thêm các phân tử kỵ nước, các polymer mixen thu được bằng cách thêm các phân tử kỵ nước tăng tỷ lệ tải thuốc.

- **Calcium phosphate and amphiphilic polymer composite medicament-carrying nano-microsphere, preparation method and application**

Số patent: CN101721709

Ngày nộp đơn: 13/11/2009

Tác giả: Chen Xiaoyan, Duan Yourong, Li Xiaoyu, Liang Xiaofei, Sun Ying, Wang Kewei, Zhu Yingjie

Hạt cầu nano calcium phosphate - polymer amphiphilic được tổng hợp làm chất mang thuốc, Calcium phosphate - polymer amphiphilic có những lợi thế như tổng hợp đơn giản, tương hợp sinh học cao, có thể được sử dụng như một thuốc an toàn và hiệu quả lâm sàng.

- **Ổng đỡ động mạch với một lớp phủ nano cho sự vận chuyển thuốc của nanopolymer.** Số patent: WO10/143200, ngày nộp đơn: 04/06/2010, tác giả: Manoharan S.Sundar, Muralidharan T.R.

- **Nanopolymer - chất mang thuốc đuôi gai nhắm mục tiêu khối u để chữa bệnh.** Số patent: CN102429870, ngày nộp đơn: 21/12/2011.

- **Cấu trúc tổ ong nanopolymer bạc khử trùng ống thông dùng trong y tế.** Số patent: CN201949389, ngày nộp đơn: 02/11/2010.

- **Vật liệu nanopolymer có khả năng tự phân hủy sinh học để kiểm soát sự giải phóng thuốc.** Số patent: KR2011-0129711, ngày nộp đơn: 26/05/2010, tác giả: Lee Young Seak, Bai Byong Chol, Lee Sung Kyu, Im Ji Sun.

- **Phương pháp chuẩn bị vật liệu nanopolymer làm chất dẫn thuốc.** Số patent: CN1470289, ngày nộp đơn: 26/07/2002, tác giả: Mi Hedu, Kou Fuping, Ma Lichuan.

- **Nanopolymer làm chất dẫn thuốc cho dược liệu kỵ nước.** Số patent: US 20080038353, ngày nộp đơn: 02/06/2005, tác giả: Lavasanifar Afsaneh, Kwon Glen.

2. Một số sáng chế về nghiên cứu sản xuất và ứng dụng nanopolymer trong vật liệu mới

- **The polymer nano-hollow capsule preparation of super heat insulating polymer material method**

Số patent: CN102504326

Ngày nộp đơn: 28/09/2011

Tác giả: chưa rõ

Phương pháp tạo vật liệu nano polymer cách nhiệt, sử dụng amphiphilic đại phân tử để tổng hợp nano polymer -viên nang, sau đó tổng hợp chất liên kết các viên nang, tỉ lệ chất liên kết và viên nang từ 2,5: 1 đến 0,8: 1 các viên nang và chất liên kết ngang tạo hệ nhũ tương, điều chỉnh pH 3,0-6,8, phản ứng dưới 30 phút nhiệt độ 60-90C, thời gian 24h, gel nhũ tương, sau đó tetrahydrofuran thay thế cashiering m lõi sáp parafin ở dạng viên nang, sấy chân không để có được polymer nano-xốp, độ xốp và kích thước lỗ có thể điều chỉnh bằng cách thay hệ nhũ tương nano-viên nang.

- **Preparing method of nano polymer/metal composite material**

Số patent: CN1986631

Ngày nộp đơn: 28/12/2006

Tác giả: Bin, Tang Yang

Polymer và kim loại được đặt bên trong hệ thống CO₂ siêu tới hạn để kim loại dễ thấm vào polymer, áp suất và nhiệt độ giảm, kim loại thông qua quá trình thủy hoặc

nhiệt phân để có được nano polymer / kim loại vật liệu composite. Tổng hợp nano polymer / vật liệu composite kim loại, đồng nhất sự phân tán của các hạt kim loại.

- **Polythiophene based polymer nano material and method for controlling the properties of photoluminescence and conductivity of the same**

Số patent: KR2010-0119737

Ngày nộp đơn: 19/10/2010

Tác giả: Joo Jin Soo, Park Dong Hyuck, Lee Seok Ho, Lee Yong Baek, Hong Young Gi, Kim Hyeon Seung, Jo Mi Yeon

Polythiophene polyme dựa trên vật liệu nano được chuẩn bị bởi electropolymerization của ít nhất một monomer được lựa chọn từ một nhóm gồm thiophene, 3-methyl thiophene, 3-hexyl thiophene và thiophene 3-octyl. Vật liệu nano polymer có đường kính 150-250nm và chiều dài của 7-30µm. Các vật liệu nano polymer cho thấy đỉnh cao phát quang tối đa ở mức 480-560nm. Các vật liệu nano polymer được pha tạp với ít nhất một dopent được lựa chọn từ một nhóm gồm của tetrabutyl hexafluorophosphate, 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate, axit p-dodecylbenzenesulfonic, tetrafluoroborate tetrabutylammonium và trifloromethansunfonat tetrabutylammonium. Một phương pháp điều chỉnh các tính chất quang học của polythiophene polyme dựa trên vật liệu nano.

- **Sử dụng bột nanopolymer xếp như vật liệu cách điện.** Số patent: EP2388288, ngày nộp đơn: 18/05/2010, tác giả: Birnbrich Paul, Thomas Hans-Josef , Stahlhut-Behn Dagmar.

- **Sử dụng bột nanopolymer xếp như vật liệu lọc.** Số patent: EP2186843, ngày nộp đơn: 15/11/2008 , tác giả: Birnbrich Paul, Thomas Hans-Josef, Balser Martina.

- **Phương pháp sản xuất vật liệu chống thấm nước từ nano polyolefin nhiệt dẻo.** Số patent: CN200620154592, ngày nộp đơn: 11/12/2006, tác giả: Chen Guilan.

- **Polystyrene, đất sét nano – vật liệu hỗn hợp chứa polymer sao.** Số patent : CN1459467, ngày nộp đơn: 23/05/2003, tác giả : Robelo D R, Yamagaoky N , Blanton T N.

- **Vật liệu điện cực – Nanopolymer đất sét.** Số patent : WO09/157044, ngày nộp đơn : 27/06/2008 , tác giả : Kim Kyung Sik.

- **Phương pháp sản xuất vật liệu hỗn hợp đan xen giữa lớp nano silicale và nanopolymer.** Số patent : CN1202139, ngày nộp đơn : 11/07/2003 , tác giả : Zhang Bin, Chen Mingcai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. PGS.TS. Nguyễn Cửu Khoa, *Tình hình nghiên cứu và ứng dụng Nano polymer trong: Y dược, vật liệu mới trên thế giới và tại Việt Nam*, 2012
2. Trung tâm Thông tin KH&CN, *Xu hướng nghiên cứu và ứng dụng vật liệu nano polymer trong: y dược, vật liệu mới trên cơ sở số liệu sáng chế quốc tế*, 2012
3. Star polymer nano-medicament carrier preparation used for intracellular medicament delivery and preparation (CN101961494)
4. Method for preparing tumor enzyme-targeted nano medicine-carrying polymer microsphere (CN 101480377)
5. Amphiphilic block polymer micelle nano medicament carrying system and preparation method (CN 101829046)
6. Calcium phosphate and amphiphilic polymer composite medicament-carrying nano-microsphere, preparation method and application (CN101721709)
7. The polymer nano-hollow capsule preparation of super heat insulating polymer material method (CN102504326)
8. Preparing method of nano polymer/metal composite material (CN1986631)
9. Polythiophene based polymer nano material and method for controlling the properties of photoluminescence and conductivity of the same (KR2010-0119737)