



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**

(11)



2-0002573

(51) **A61K 31/00**
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2020-00476

(22) 21/09/2018

(67) 1-2018-04192

(45) 25/02/2021 395

(43) 25/02/2019 371A

(73) **CÔNG TY CỔ PHẦN CÔNG NGHỆ MỚI NHẬT HẢI (VN)**

Số 9 BT2, Bán đảo Linh Đàm, phường Hoàng Liệt, quận Hoàng Mai, thành phố Hà Nội

(72) **LƯU HẢI MINH (VN); BÙI QUỐC ANH (VN).**

(54) **QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỆ VI NHŨ TƯƠNG NANO TETRAHYDROCUCUMIN**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin, trong đó quy trình này bao gồm các bước: a) chuẩn bị pha phân tán; b) chuẩn bị hỗn hợp chất mang Acrysol K140/etylen glycol; c) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang Acrysol K140/etylen glycol và chất nhũ hóa lexitin; và d) tạo hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Như ta đã biết, hợp chất thiên nhiên từ thảo mộc có hoạt tính sinh học cao rất quý. Từ ngàn đời nay củ nghệ vàng được ông cha ta sử dụng như là một vị thuốc quý của Việt Nam,. Củ nghệ được sử dụng trong phương pháp làm đẹp bởi trong củ nghệ có chứa hoạt chất curcumin, đây là hoạt chất có tác dụng chống oxy hóa mạnh giúp loại bỏ các gốc tự do ra khỏi cơ thể từ đó dưỡng da giúp da sáng hồng, giảm thâm nám, mờ sẹo v.v.. Có thể sử dụng nghệ làm đẹp bằng cách cắt lát nghệ tươi đã rửa sạch hoặc dùng bột nghệ để đắp, giã lấy nước bôi lên vùng da làm đẹp. Curcumin là hoạt chất trong củ nghệ và được chứng minh rất hiệu quả trong làm đẹp nhờ khả năng ức chế sắc tố da melanin, tuy nhiên khi sử dụng lại gặp phải vấn đề màu vàng của nghệ bám trên da khó rửa sạch khi là đẹp nên đã hạn chế khi dùng sản phẩm mỹ phẩm từ nghệ vàng.

Các nhà khoa học đã nghiên cứu và phát hiện ra dẫn xuất hydro hóa của curcumin là tetrahydrocurcumin (THC) có màu trắng được chứng minh là bền hơn curcumin và khắc phục nhược điểm sinh khả dụng kém của curcumin. Hơn thế nữa, hoạt tính sinh học cao khả năng oxy hóa, kháng viêm tốt và đặc tính không màu của tetrahydrocurcumin được đánh giá tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực y- dược phẩm, thực phẩm đặc biệt là mỹ phẩm. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy khả năng loại bỏ gốc tự do vượt trội của tetrahydrocurcumin. Trong giải pháp hữu ích này, các tác giả giải pháp hữu ích đã điều chế thành công nano tetrahydrocurcumin theo hướng nano hóa.

Trong công bố: “The effects of tetrahydrocurcumin in curmin cream on the hydration, elasticity, and color of human skin” của tác giả Rungsima Wanitphakdeedecha, Sasima Eimpunth, Woraphong Manuskiatti - Faculty of Medicine Siriraj Hospital,

Bangkok, Thailand đã nghiên cứu tác dụng tetrahydrocurcumin trong kem dưỡng ẩm ảnh hưởng độ đàn hồi và sắc tố của màu da. Các tác giả đã nghiên cứu trên 80 tình nguyện viên nữ độ tuổi từ 30 đến 45 với làn da bình thường. Các nhóm được chia ngẫu nhiên khảo sát áp dụng 1g kem trên khuôn mặt với lộ trình chăm sóc 2 lần một ngày trong vòng 4 tuần. Kết quả cho thấy độ ẩm, độ đàn hồi và màu da ở nhóm đối tượng sử dụng kem dưỡng chứa tetrahydrocurcumin được cải thiện hơn cả.

Tác giả A. Etxabide, R.D.C. Ribeiro, P. Guerrero, A.M. Ferreir, G.P. Stafford, K. Dalgarno, K. de la Caba, P. Gentile trong công bố “Lactose-crosslinked fish gelatin-based porous scaffolds embedded with tetrahydrocurcumin for cartilage regeneration” nêu rõ tác dụng tetrahydrocurcumin trong việc tái tạo tế bào.

Trong tài liệu sáng chế CN 103655214 A đã đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin. Tuy nhiên, quy trình này tạo ra các hạt tiểu phân tetrahydrocurcumin có kích thước lớn hơn 100 nm trở lên, nên hiệu quả hòa tan tetrahydrocurcumin trong nước chưa cao.

Do đó, có nhu cầu cao về một quy trình điều chế hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ hơn 100 nm, đồng đều, khả năng hòa tan tốt hơn trong nước và vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính tetrahydrocurcumin trong quá trình nano hóa.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là làm tăng tính sinh khả dụng của hoạt chất tetrahydrocurcumin theo hướng nano hóa. Để đạt được mục đích này, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin. Quy trình này bao gồm các bước:

a) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho tetrahydrocurcumin hòa tan trong dung môi ethanol theo tỷ lệ là 10:100 (g/mL) trên máy khuấy từ trong thời gian 10 giờ, tốc độ từ 400 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ từ 30 đến 45°C đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán;

b) chuẩn bị hỗn hợp chất mang Acrysol K140/etylen glycol bằng cách trộn hỗn hợp Acrysol K140 và etylen glycol theo tỷ lệ 2:10 (mL/mL) được phân tán đều trên máy rung siêu âm trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ phòng;

c) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang Acrysol K140/etylen glycol và chất nhũ hóa lexitin sao cho các chất tetrahydrocurcumin, Acrysol K140/etylen glycol và lexitin trong hỗn hợp đồng nhất có tỷ lệ tetrahydrocurcumin: Acrysol K140:lexitin là 10:2:10 (g/mL/mL) vào thiết bị tạo nhũ trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng; và

d) tạo hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin bằng cách để qua đêm hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước c, ở nhiệt độ phòng, đem đi ly tâm với tốc độ 3500 vòng/phút và lặp lại đồng hóa 5 lần, thu được hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 là kết quả ảnh TEM độ phân giải cao của hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Sau đây, giải pháp hữu ích mô tả chi tiết các phương án cụ thể, tuy nhiên, các phương án này chỉ nhằm mục đích mô tả chi tiết giải pháp hữu ích, chứ không nhằm mục đích hạn chế phạm vi yêu cầu bảo hộ giải pháp hữu ích.

Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

a, chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho tetrahydrocurcumin hòa tan trong dung môi etanol theo tỷ lệ là 10:100 (g/mL) trên máy khuấy từ trong thời gian 10 giờ, tốc độ từ 400 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ từ 30 đến 45°C đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán;

Với mục đích tạo ra các hạt tiểu phân chứa tetrahydrocurcumin có kích thước nano và ổn định, các tác giả đã sử dụng etanol là dung môi có khả năng hòa tan tetrahydrocurcumin cao, nên đã giúp tạo pha phân tán tốt hơn và tạo điều kiện để pha phân tán có thể kết hợp với hỗn hợp chất mang Acrysol K140/etylen glycol tốt hơn.

Ngoài ra, việc sử dụng dung môi etanol có gốc hydroxyl (OH^-) tạo liên kết với nước, nên có tác dụng ổn định cấu trúc hệ vi nhũ tương dầu trong nước. Bằng các thử nghiệm, các tác giả xác định được với tỷ lệ tetrahydrocurcumin:dung môi etanol là 10:100 (g/mL), thì tetrahydrocurcumin đạt được độ hòa tan lớn nhất và tránh việc sử dụng dư thừa dung môi etanol gây lãng phí nguyên liệu;

b, chuẩn bị hỗn hợp chất mang Acrysol K140/etylen glycol bằng cách trộn hỗn hợp Acrysol K140 và etylen glycol theo tỷ lệ 2:10 (mL/mL) được phân tán đều trên máy rung siêu âm trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ phòng;

Khi tetrahydrocurcumin được đưa vào cơ thể qua đường miệng, tetrahydrocurcumin thường bị phá hủy trong đường tiêu hóa, một phần được hấp thu vào máu thông qua quá trình tiêu hóa, còn lại đa số tetrahydrocurcumin bị đào thải ra môi trường. Vì vậy, cần quy trình điều chế hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân chứa hoạt chất tetrahydrocurcumin trong đó, tetrahydrocurcumin với kích thước nhỏ có màng bao sinh học, nên cấu trúc tetrahydrocurcumin có độ ổn định cao, không kết dính và có độ hòa tan cao.

Hệ vi nhũ tương theo giải pháp hữu ích được sử dụng trong các ngành công nghiệp thực phẩm và dược phẩm nên các chất được lựa chọn sử dụng phải có độ an toàn cao, không có độc tính và ít tác dụng phụ.

c, tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang Acrysol K140/etylen glycol và chất nhũ hóa lexitin sao cho các chất tetrahydrocurcumin, Acrysol K140/etylen glycol và lexitin trong hỗn hợp đồng nhất có tỷ lệ tetrahydrocurcumin:Acrysol K140:lexitin là 10:2:10 (g/mL/mL) vào thiết bị tạo nhũ trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng;

Giá trị tỷ lệ cụ thể pha phân tán, hỗn hợp chất mang Acrysol /EG và chất nhũ hóa lexitin và các điều kiện cụ thể được thực hiện tạo nhũ đều là kết quả của quá trình nghiên cứu và thử nghiệm nhằm tối ưu hóa quá trình này;

d, tạo hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin bằng cách để qua đêm hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước c, ở nhiệt độ phòng, đem đi ly tâm với tốc độ 3500 vòng/phút và lặp lại đồng hóa 5 lần, thu được hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin.

Việc tạo hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước có thể phát sinh lượng tetrahydrocurcumin dư là tetrahydrocurcumin không được tạo thành hạt tiêu phân tetrahydrocurcumin. Lượng tetrahydrocurcumin này có thể lắng xuống trong hỗn hợp đồng nhất sau khi để hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ phòng, nên có thể được tách ra bằng cách ly tâm để loại bỏ lượng tetrahydrocurcumin dư này.

Việc tiến hành ly tâm với tốc độ 3500 vòng/phút và lặp lại 5 lần nhằm để loại bỏ hoàn toàn lượng tetrahydrocurcumin dư và thu được hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin chứa các hạt tiêu phân tetrahydrocurcumin ổn định

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 10 g tetrahydrocurcumin hòa tan trong dung môi 100 mL etanol trên máy khuấy từ trong thời gian 10 giờ, tốc độ 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ 30°C đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán.

Chuẩn bị hỗn hợp chất mang bằng cách trộn hỗn hợp 2 mL Acrysol K140 và 10 mL etylen glycol được phân tán đều trên máy rung siêu âm trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang Acrysol K140/etylen glycol và 10 mL chất nhũ hóa lexitin vào thiết bị tạo nhũ trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tạo hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin bằng cách để qua đêm hỗn hợp đồng nhất ở nhiệt độ phòng, đem đi ly tâm với tốc độ 3500 vòng/phút và lặp lại đồng hóa 5 lần, thu được hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin.

Sau khi thu được sản phẩm, các phương pháp phân tích hiện đại đã được tiến hành và đạt kết quả đạt được như sau:

- Kết quả đo HR-TEM

Mẫu nano tetrahydrocurcumin dạng dung dịch phân tán trong dung môi nước được tiến hành phân tích bằng kính hiển vi điện tử truyền qua có độ phân giải cao (HR-TEM) JEM 2100. Kết quả HR-TEM cho thấy hệ tự vi nhũ tetrahydrocurcumin phân tán tốt trong nước, có chứa các hạt nano tetrahydrocurcumin có kích thước dưới 100 nm

- Kết quả phân tích hàm lượng

Hàm lượng của tetrahydrocurcumin trong mẫu được đo bằng HPLC. Kết quả định lượng cho thấy hàm lượng tetrahydrocurcumin trong mẫu phân tích đạt 6,92 g/100 g

- Kết quả phân tích chỉ tiêu hóa lý và vi sinh vật

Hệ tự vi nhũ nano tetrahydrocurcumin sau khi chế tạo được đi kiểm nghiệm các tiêu chuẩn về vi sinh vật và hóa lý. Kết quả kiểm nghiệm được thể hiện trong bảng dưới đây:

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị	Phương pháp thử	Kết quả
10.1	Tổng vi sinh vật hiếu khí	CFU/g	ISO 4833-1:2013	KPH (LOD:1 CFU/g)
10.2	<i>Cl. Perfringens</i>	CFU/g	TCVN 4991:2005	KPH (LOD:1 CFU/g)
10.3	Coliforms	CFU/g	TCVN 6848:2007	KPH (LOD:1 CFU/g)
10.4	<i>E. coli</i>	CFU/g	TCVN 7924 -2:2008	KPH (LOD:1CFU/g)
10.5	Tổng số bào tử mầm men-mốc	CFU/g	TCVN 8275-1:2010	KPH (LOD:1 CFU/g)
10.6	Hàm lượng Cadmi	mg/kg	H.HD.QT.429 (ICP-MS)	KPH (LOD:0,004 mg/kg)

10.7	Hàm lượng Chì	mg/kg	H.HD.QT.429 (ICP-MS)	0,085
10.8	Độ pH	-	NIFC.05. M. 196	9,01
10.9	Tỷ trọng	g/mL	NIFC.05. M. 197	1,08

Các kết quả về phân tích hàm lượng, phân tích chỉ tiêu hóa lý và vi sinh vật cho thấy hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích đạt các chỉ tiêu về an toàn thực phẩm.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin đã thành công trong việc điều chế hệ vi nhũ tương có chứa các tiểu phân nano tetrahydrocurcumin có kích thước giảm, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước.

Các chất được sử dụng trong quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin thu được từ quy trình theo giải pháp hữu ích có độ an toàn cao khi sử dụng.

Quy trình theo giải pháp hữu ích đơn giản, dễ thực hiện và phù hợp với các điều kiện thực tế hiện nay của nước ta.

YÊU CẦU BẢO HỘ

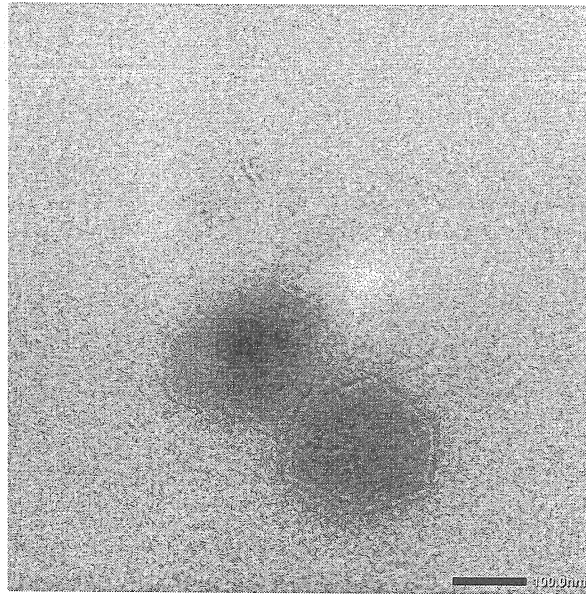
1. Quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

a) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho tetrahydrocurcumin hòa tan trong dung môi etanol theo tỷ lệ là 10:100 (g/mL) trên máy khuấy từ trong thời gian 10 giờ, tốc độ từ 400 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ từ 30 đến 45°C đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán;

b) chuẩn bị hỗn hợp chất mang Acrysol K140/etylen glycol bằng cách trộn hỗn hợp Acrysol K140 và etylen glycol theo tỷ lệ 2:10 (mL/mL) được phân tán đều trên máy rung siêu âm trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ phòng;

c) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang Acrysol K140/etylen glycol và chất nhũ hóa lexitin sao cho các chất tetrahydrocurcumin, Acrysol K140/etylen glycol và lexitin trong hỗn hợp đồng nhất có tỷ lệ tetrahydrocurcumin: Acrysol K140:lexitin là 10:2:10 (g/mL/mL) vào thiết bị tạo nhũ trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng; và

d) tạo hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin bằng cách để qua đêm hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước c, ở nhiệt độ phòng, đem đi ly tâm với tốc độ 3500 vòng/phút và lặp lại đồng hóa 5 lần, thu được hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin.



Hình 1