



(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)



1-0030407

(51)⁷ B01F 3/08

(13) B

(21) 1-2019-00609

(22) 31/01/2019

(45) 25/12/2021 405

(43) 25/06/2019 375A

(76) Lại Nam Hải (VN)

25A đường 5, khu phố 1, phường Linh Đông, quận Thủ Đức, thành phố Hồ Chí Minh

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ PADEMARK (PADEMARK CO.,LTD.)

(54) QUY TRÌNH SẢN XUẤT HỆ VI NHŨ TƯƠNG NANO CANNABIDIOL (CBD)

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano cannabidiol (CBD) bao gồm các bước: (i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho CBD hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng CBD: thể tích dung môi etanol là 8:10 ở tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 4 đến 8 giờ; (ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt PEG (polyetylen glycol) dạng lỏng chiếm từ 40 đến 60% khối lượng hỗn hợp PEG và nước đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, khuấy đều; (iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ 40:60 theo khối lượng, tiếp tục gia nhiệt pha phân tán đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút; (iv) nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung ACRY SOL K-140 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu ở bước (iii) theo tỷ lệ 40:60 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng 100°C, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 100°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, hạ nhiệt độ từ từ cho đến khi nhiệt độ còn nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C; tiến hành nhũ toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/ phút. (v) lọc sản phẩm bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano trước khi chiết rót đóng gói.

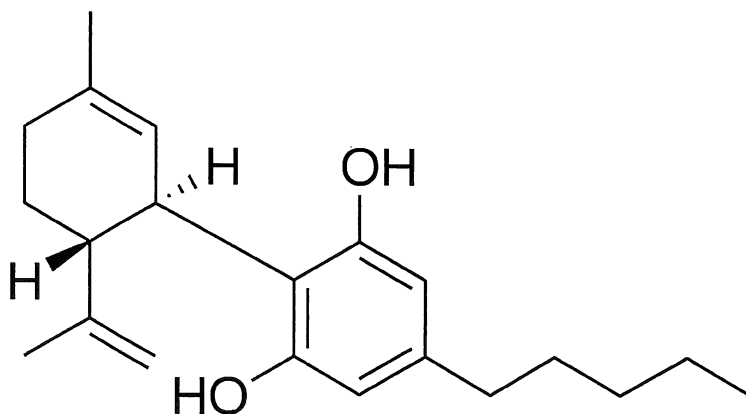
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano CBD.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cannabidiol (CBD) là một cannabinoid, là cyclohexen được thay thế bởi nhóm methyl ở vị trí 1, nhóm 2,6-dihydroxy-4-pentylphenyl ở vị trí 3 và nhóm prop-1-en-2-yl ở vị trí 4. Nó có vai trò như một chất chuyển hóa thực vật. Cannabidiol là một phyto cannabinoid có nguồn gốc từ loài Cannabis, không có hoạt động tâm sinh lý, được ứng dụng giảm đau, chống viêm, chống ung thư và dùng trong hóa trị.

CBD có công thức hóa học của là $C_{21}H_{30}O_2$, phân tử lượng là 314,469 g/mol và có cấu trúc phân tử như sau:



Khi dùng, cannabidiol (CBD) hoạt động chống tăng sinh, chống tạo mạch và pro-apoptotic thông qua các cơ chế khác nhau, có thể không liên quan đến việc truyền tín hiệu bởi thụ thể cannabinoid 1 (CB1), CB2 hoặc thụ thể vanilloit và ức chế tín hiệu AKT/mTOR, do đó kích hoạt tự thực bào (hay autophagy - quá trình mà trong đó tế bào “ăn” các thành phần của chính nó, là một cơ chế dị hóa cơ bản, liên quan đến sự thoái hóa những thành phần không cần thiết hoặc các thành phần bị rối loạn chức năng trong tế bào, thông qua hoạt động của lysosom) và thúc đẩy sự chết rụng tế bào (hay apoptosis - quá trình của sự chết tế bào được lập trình). Ngoài ra, CBD tăng cường việc tạo ra các loài oxy phản ứng (ROS), giúp tăng cường hơn nữa quá trình sự chết rụng tế bào. Tác nhân này cũng điều chỉnh tăng

sự biểu hiện của phân tử bám dính giữa tế bào 1 (ICAM-1) và chất ức chế mô của matrix metalloproteinaza-1 (TIMP1) và làm giảm biểu hiện của chất ức chế gắn DNA 1 (ID-1). Điều này ức chế sự xâm lấn tế bào ung thư và di căn. CBD cũng có thể kích hoạt vanilloit tiềm năng loại 2 thoáng qua (TRPV2), có thể làm tăng sự hấp thu của các tác nhân gây độc tế bào khác nhau trong các tế bào ung thư. CBD đã được chứng minh là có tác dụng giảm đau, chống co giật, giãn cơ, giảm lo âu, chống oxy hóa, và chống loạn thần, động kinh. Hiệu ứng đa dạng này có thể là do cơ chế dược lý phức tạp của CBD. Ngoài ràng buộc để CB1 và CB2 thụ của hệ thống endo canabinoit, có bằng chứng rằng CBD kích hoạt serotonin 5-HT1A và thụ thể vanilloit TRPV1-2, đối kháng thụ thể alpha-1 adrenergic và thụ thể μ -opioid, ức chế sự hấp thu synaptosome của noradrenalin, dopamin, serotonin và axit gaminobutyric và sự hấp thu tế bào của anandamit, hoạt động trên các cửa hàng Ca²⁺ của ty thể, chặn các kênh Ca²⁺ được kích hoạt điện áp thấp (loại T), kích thích hoạt động của glyxin-receptor ức chế và ức chế hoạt động của hydrolaza béo (FAAH)

CBD có hoạt tính cao trong cơ thể, nhưng nó có khả năng sinh khả dụng thấp, theo nghiên cứu của Mechoulam R và các cộng sự, công bố trên Journal of Clinical Pharmacology sinh khả dụng khi dùng qua đường uống chỉ từ 13-19%, sử dụng qua mũi (hít) khoảng 31%. Nó được chuyển hóa nhanh, thời gian bán thải trong khoảng 9 giờ. CBD được hấp thu tốt sau khi uống, và có hoạt tính cao trong cơ thể, nhưng nó có khả năng sinh khả dụng thấp. Do đó cải thiện khả năng hấp thu, tăng sinh khả dụng của chất này là rất cần thiết. Áp dụng công nghệ nano là một ứng dụng công nghệ mới để tạo hệ dẫn thuốc và tăng sinh khả dụng của chất. Với kích thước hạt dưới 100nm, sẽ tăng khả năng hấp thu và khả năng lưu giữ. CBD được gói trong hệ dẫn thuốc nano, kích thước hạt nhỏ hơn 100nm giúp vận chuyển chất đến đích một cách chọn lọc, hiệu quả và tiết kiệm dược chất. Ở nước ta, công nghệ nano trong y sinh học vẫn còn mới, chưa có nhiều ứng dụng nhưng đã thu hút rất nhiều sự quan tâm nghiên cứu. Các nghiên cứu phổ biến nhất hiện nay là về ứng dụng của nano curumin và các hệ vận chuyển thuốc đến tế bào đích, chưa có nghiên cứu về chế tạo nano CBD. Sử dụng các hạt nano để mang thuốc và nhả thuốc là hướng mới để điều trị bệnh đặc biệt là bệnh động kinh và ung thư trong tương lai.

Tác giả Anitha Krishnan Nair và đồng sự trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2011/0229532 A1 đã đề cập quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương của hợp chất thuộc nhóm polyphenol thân dầu bằng cách sử dụng siêu âm với chất hoạt động bề mặt dạng non-ionic và một dung môi dạng non-ionic để tăng khả năng hòa tan trong nước. Cụ thể sáng chế này nói về quá trình nano hóa curcumin và các dẫn xuất của curcumin, không áp dụng được cho các chất khác.

Tác giả Robert WINNICKI và đồng sự trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent số WO2013009928A1 đã đề cập đến các công thức canabinoit. Một dạng huyền phù micelle dung dịch của một hoặc nhiều chất tương tự canabinoit, tạo hạt có kích thước từ 50 đến 1000nm, một dạng khác là công thức liposom của một hoặc nhiều chất tương tự canabinoit có kích thước hạt từ 200 đến 400nm.

Các quy trình nói trên tạo ra các hạt tiểu phân có kích thước lớn hơn 100nm, các hạt không đồng đều kích thước, nên hiệu quả hòa tan trong nước chưa cao. Quy trình tạo các hạt tiểu phân curcumin và dẫn xuất curcumin không thể áp dụng cho CBD vì sẽ làm mất hoạt tính CBD.

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano CBD nhằm khắc phục các nhược điểm của quy trình đã biết nêu trên để tạo các hạt có kích thước nhỏ hơn 100nm, đồng đều, có khả năng hòa tan trong nước mà hoạt tính và cấu trúc không đổi giúp làm tăng hiệu quả sử dụng của hoạt chất CBD, cụ thể là tăng khả năng hấp thu và tăng sinh khả dụng.

Để đạt được mục đích nêu trên, quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano CBD theo sáng chế bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho CBD hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng CBD: thể tích dung môi etanol là 8:10 bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong

khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 4 đến 8 giờ;

(ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt PEG (polyetylen glycol) dạng lỏng chiếm từ 40 đến 60% khối lượng hỗn hợp PEG và nước đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, khuấy đều;

(iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ 40:60 theo khối lượng, tiếp tục gia nhiệt pha phân tán đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút;

(iv) nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung ACRY SOL K-140 (dầu thầu dầu được hydro hóa- PEG 40) vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu ở bước (iii) theo tỷ lệ 40: 60 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng 100 °C, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 100°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành được bằng cách hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, hạ nhiệt độ từ từ cho đến khi nhiệt độ còn nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C; tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/ phút.

(v) lọc sản phẩm bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano trước khi chiết rót đóng gói.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là ảnh so sánh khả năng phân tán trong nước giữa CBD 99% đã biết và nano CBD thu được bằng quy trình theo sáng chế.

Hình 2 là ảnh Phổ đo TEM kích thước hạt nano CBD thu được bằng quy trình theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano CBD theo sáng chế được thực hiện như sau:

(i) Bước thứ nhất: chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho CBD hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng CBD: thể tích dung môi etanol là 8:10 bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt đến nhiệt độ từ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 4 đến 8 giờ. Tác giả sáng chế sử dụng etanol là dung môi có khả năng hòa tan tốt CBD, giúp tạo pha phân tán tốt hơn và tạo điều kiện để pha phân tán có thể kết hợp với chất mang PEG tốt hơn. 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 sáng chế xác định được với tỷ lệ CBD: etanol là 8:10 (khối lượng: thể tích) CBD đạt được độ hòa tan lớn nhất và tránh dư thừa dung môi etanol gây lãng phí. Việc sử dụng khuấy và gia nhiệt để tạo CBD phân tán tốt hơn, khi tác giả thử nghiệm với nhiều điều kiện khuấy và nhiệt độ khác nhau cho thấy với tốc độ nằm trong khoảng 300-500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C thì pha phân tán CBD là tốt hơn và kết hợp với chất mang PEG tốt hơn.

(ii) Bước thứ hai: chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt PEG (polyetylen glycol) dạng lỏng chiếm từ 40-60% khối lượng hỗn hợp PEG và nước đến nhiệt độ từ 40-60°C, khuấy đều.

Khi sử dụng CBD thường bị phá hủy trong đường tiêu hóa, một phần được hấp thu vào máu, còn lại đa số bị đào thải. Vì vậy cần quy trình sản xuất hạt tiểu phân chứa hoạt chất CBD, với kích thước nhỏ có màng bao sinh học, cấu trúc có độ ổn định, không kết dính và độ hòa tan cao. Bởi vì hệ vi nhũ theo sáng chế 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.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các quá trình vận chuyển thuốc có thể được nâng cao hiệu quả nhờ những hệ dẫn thuốc có nguồn gốc từ các loại polyme: polyme thiên nhiên ưa nước như protein (gelatin, albumin), polysacarit (alginat, dextran, chitosan), polyme tổng hợp kỵ nước như polyeste (poly (ϵ -capprolacton), poly axit lactic, poly axit lactic-co-glycolic. Các chất mang polyme với hàm lượng tải dược chất khá cao có thể đem tới nhiều thuận lợi về mặt dược động học như dược chất được giữ ổn định, có thể sử dụng để điều trị

trong thời gian dài bằng quá trình nhả chậm thuốc theo sự phân hủy polyme, sự phân bố sinh học của dược chất, tính hướng đích, tính thấm qua màng tế bào,... có thể được điều khiển bằng các tính chất hóa lý của polyme.

(iii) Bước thứ ba: bổ sung chất mang vào pha phân tán (theo tỷ lệ 40:60), tiếp tục gia nhiệt pha phân tán đến 100 °C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút.

(iv) Bước thứ tư: nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung ACRY SOL K-140 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu ở bước (iii) theo tỷ lệ 40: 60 khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ 50-80°C trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nằm trong khoảng từ 50 đến 80°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành được bằng cách hòa tan vào nước và đo độ trong suốt, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, hạ nhiệt độ từ từ cho đến khi nhiệt độ còn nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C.

Bằng các nghiên cứu lý thuyết và thực nghiệm, các tác giả sáng chế nhận thấy rằng để sản xuất nano CBD tan tốt trong nước, thì hệ nhũ tương này ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Việc lựa chọn chất nhũ hóa để tăng tính bền của hệ vi nhũ tương dựa vào đặc điểm của hệ vi nhũ tương (dạng hệ vi nhũ tương dầu trong nước, dạng hệ vi nhũ tương nước trong dầu,...). Vì vậy, các tác giả sáng chế đã lựa chọn chất nhũ hóa là ACRY SOL K-140, bởi vì ACRY SOL K-140 là dầu thầu dầu được hydro hóa- PEG 40, chất thân nước, không có độc tính và độ an toàn cao. Các tác giả sáng chế đã phải tiến hành rất nhiều thử nghiệm để xác định được với tỷ lệ PEG: ACRY SOL K-140 để hình thành các mạch polyme bền vững.

Do chất nhũ hóa ACRY SOL K-140 là phân tử có 2 phần riêng biệt, phần thân dầu và phần thân nước, nên có khả năng tạo liên kết với CBD và hỗn hợp chất mang. Phần thân dầu của ACRY SOL K-140 tạo liên kết với CBD và phần thân nước của ACRY SOL K-140 tạo liên kết với phần thân nước của hỗn hợp chất mang PEG, nên đã tạo ra các hạt tiểu phân nano CBD và với cấu trúc này bảo vệ tốt hoạt tính CBD.

Tạo hệ vi nhũ tương nano CBD bằng cách thực hiện kết hợp khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 100°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5 giờ, sau đó tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/ phút.

Hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo sáng chế có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 7,4. Với giá trị độ pH này, các hạt tiểu phân tồn tại ổn định do trong môi trường trung tính này liên kết giữa CBD và vật liệu mang được giữ trong quá trình phân tán, trong khi hệ vi nhũ có độ pH <7 thì liên kết này suy yếu dẫn đến hạt nano CBD sẽ bị phá hủy trong đường tiêu hóa.

Hệ vi nhũ tương nano CBD thu được bằng quy trình theo sáng chế có HLB nằm trong khoảng từ 13 đến 18 là hệ vi nhũ tương thân nước. Hệ vi nhũ tương này có các hạt tiểu phân chứa CBD thân nước, không kết dính, kích thước của các hạt ổn định nằm trong khoảng từ 30 đến 80 nm, nên có thể thâm nhập dễ dàng qua màng tế bào để phát huy hiệu quả và tăng độ hòa tan của CBD trong nước, từ đó làm tăng tính sinh khả dụng của chất.

(v) Bước thứ năm: lọc sản phẩm bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano trước khi chiết rót đóng gói để loại bỏ các lượng dư các chất và đảm bảo độ đồng đều, ổn định của dung dịch.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ: Sản xuất 100 ml hệ vi nhũ tương nano CBD

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 8g CBD hòa tan trong 10ml dung môi etanol 960 bằng máy khuấy có tốc độ 400 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C trong thời gian 6 giờ để tạo thành dung dịch đồng nhất.

Tạo chất mang: 70ml PEG được gia nhiệt đến 70°C. Bỏ sung 70ml chất mang vào pha phân tán đã chuẩn bị ở trên, tiếp tục gia nhiệt pha phân tán đến 100°C, khuấy với tốc độ 600 vòng/phút. Tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang PEG và chất nhũ hóa ACRY SOL K-140 (20ml) trong thiết bị tạo nhũ LSP – 500 với tần số là 20 KHz ở tốc độ khuấy 600 vòng/phút, Ở nhiệt độ 80°C, tiếp tục khuấy ở tốc độ 600 vòng/phút, kết hợp khuấy ở tốc độ 500 vòng/phút trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 80°C trong 4 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành được

bằng cách hòa tan vào nước và đo độ trong suốt, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, hạ nhiệt độ từ từ cho đến khi nhiệt độ còn 50°C.

Trước khi chiết rót, sản phẩm được bơm qua hệ thống lọc nano mục đích loại bỏ lượng CBD dư không tạo thành hạt tiểu phân, thu được hệ vi nhũ tương nano CBD phân tán tốt trong nước.

Bằng phương pháp đo phổ bằng UV-vis các tác giả sáng chế đã nhận thấy là vị trí các pick của CBD nguyên liệu và hệ vi nhũ tương nano CBD hoàn toàn trùng khớp. Điều này cho thấy hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo sáng chế vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính CBD trong quá trình nano hóa. Sử dụng phương pháp đo phổ bằng UV-Vis để định lượng hàm lượng CBD trong hệ vi nhũ. Kết quả cho thấy nồng độ CBD trong hệ vi nhũ tương nano CBD nằm trong khoảng 10%.

Tiến hành đo kích thước hạt nano CBD bằng kính hiển vi điện tử quét TEM (Kính hiển vi điện tử truyền qua - *transmission electron microscopy*, viết tắt: TEM) được thể hiện theo Hình 2 cho thấy kích thước hạt dao động từ nằm trong khoảng từ 20 đến 85nm chiếm tỉ lệ 81,5% trong dung dịch.

Kích thước hạt được đo bằng DLS: Các hạt lơ lửng trong một chất lỏng liên tục trải qua chuyển động ngẫu nhiên, và kích thước của các hạt trực tiếp ảnh hưởng đến tốc độ của chúng. Hạt nhỏ di chuyển nhanh hơn so với những hạt lớn hơn. Trong DLS, ánh sáng đi qua mẫu, và ánh sáng tán xạ được phát hiện và ghi nhận ở một góc độ nhất định.

Điện thế zeta hay điện thế động: điện thế giữa pha phân tán và môi trường phân tán.

Kích thước (nm, theo TEM)	Kích thước (nm, theo DLS)	Thế zeta (mV)	Độ ổn định (tháng)	Tính tan trong nước
30-80	30-80	-40	> 12	Tan tốt trong nước, sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 7 ngày

Từ kết quả trên thấy rằng, việc sử dụng chất mang PEG với ACRY SOL K-140, thu được hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ từ 20 đến 85nm, có ổn định cao (>12 tháng), tan tốt trong nước và sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 7 ngày. Theo Hình 1, là ảnh so sánh khả năng phân tán trong nước giữa CBD 99% đã biết và nano CBD thu được bằng quy trình theo sáng chế, trong đó bình A thể hiện CBD 99% phân tán trong nước đã biết, bình B thể hiện nano CBD phân tán trong nước thu được bằng quy trình theo sáng chế. Hình 1 cho thấy CBD 99% đã biết không tan trong nước, tạo hạt lơ lửng trong nước, dung dịch đục, để thêm một thời gian đóng lại dưới đáy bình (A); nano CBD thu được bằng quy trình theo sáng chế phân tán hoàn toàn trong nước tạo dung dịch trong suốt, đồng nhất (B)

Theo Hình 2, là kết quả ảnh phổ đo TEM kích thước hạt nano CBD thu được bằng quy trình sáng chế, ta thấy kích thước hạt trung bình là 27,25nm, với mật độ 81,5%, với đỉnh phổ 1 có đường kính hạt 20,61nm, chiều rộng 4,376nm. Các hạt có sự đồng đều về kích thước, dao động trong khoảng 20 đến 85nm (Hình 2), xuất hiện các đỉnh phổ 2 có đường kính hạt 250,5nm, chiều rộng 51,17nm nhưng chỉ chiếm 18,5%.

Bảng dưới đây thể hiện các số liệu đo:

		Đường kính (nm)	Mật độ %	Chiều rộng (nm)
Kích thước hạt trung bình (d.nm): 27,25	Đỉnh phổ 1	20,61	81,5	4,376
Pdl: 0,412	Đỉnh phổ 2	250,5	18,5	51,17
Khả năng chặn: 0,930	Đỉnh phổ 3	0,00	0,00	0,00
Kết quả đánh giá: tốt				

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano CBD theo sáng chế đã thành công trong việc sản xuất hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân nano CBD có kích thước nhỏ từ 20 đến 85nm, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước mà vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính CBD trong quá trình nano hóa.

Các chất được sử dụng trong quy trình sản xuất nano CBD phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ vi nhũ tương nano CBD thu được từ quy trình theo sáng chế có độ an toàn cao khi sử dụng.

Quy trình theo sáng chế 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 sản xuất hệ vi nhũ tương nano cannabidiol (CBD) bao gồm các bước:

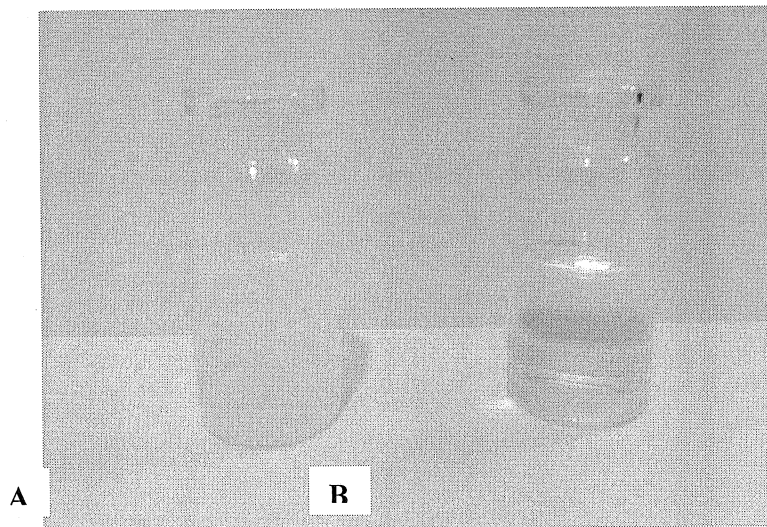
(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho CBD hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng CBD: thể tích dung môi etanol là 8:10 bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 4 đến 8 giờ;

(ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt PEG (polyetylen glycol) dạng lỏng chiếm từ 40 đến 60% khối lượng hỗn hợp PEG và nước đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, khuấy đều;

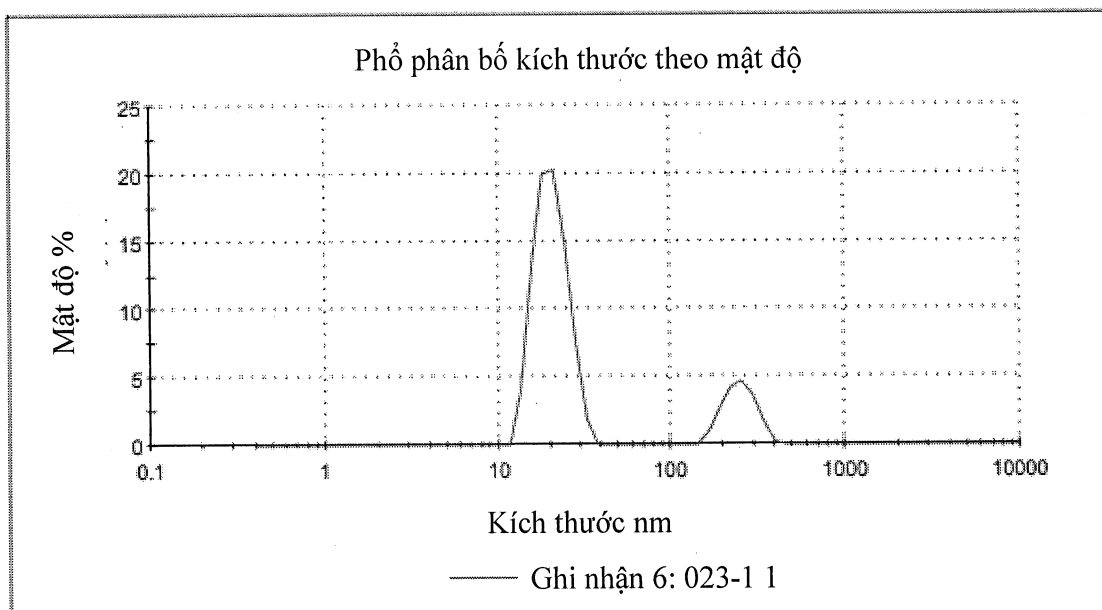
(iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ 40:60 theo khối lượng, tiếp tục gia nhiệt pha phân tán đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút;

(iv) nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung ACRY SOL K-140 (dầu thầu dầu được hydro hóa- PEG 40) vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu ở bước (iii) theo tỷ lệ 40:60 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng 100°C, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 100°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành được bằng cách hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, hạ nhiệt độ từ từ cho đến khi nhiệt độ còn nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C; tiến hành nhũ toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/ phút.

(v) lọc sản phẩm bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano trước khi chiết rót đóng gói.



Hình 1



Hình 2