



(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)



2-0002861

(51) **A61K 9/14; B82Y 5/00; A61K 9/107**
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2021-00551

(22) 14/01/2020

(67) 1-2020-00268

(45) 25/04/2022 409

(43) 27/04/2020 385ASC

(73) Công ty cổ phần Wakamono (VN)

95 Trần Trọng Cung, phường Tân Thuận Đông, Quận 7, TP. Hồ Chí Minh.

(72) Lại Nam Hải (VN); Đặng Thị Hồng Ngọc (VN).

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

(54) QUY TRÌNH SẢN XUẤT HỆ VI NHŨ TƯƠNG NANO TRÊN CƠ SỞ CURCUMIN

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano trên cơ sở curcumin bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho tetrahydrocurcumin và/hoặc curcumin hòa tan trong dung môi etanol bằng máy khuấy kết hợp gia nhiệt;

(ii) chuẩn bị chất mang polyetylen glycol (PEG) trong nước;

(iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán, tiếp tục gia nhiệt và khuấy hỗn hợp;

(iv) làm lạnh dung dịch hỗn hợp thu được ở bước (iii) đến nhiệt độ phòng;

(v) nhũ hóa; và

(vi) lọc sản phẩm trước khi chiết rót đóng gói.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano trên cơ sở curcumin.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Tetrahydrocurcumin là một sản phẩm của sự chuyển hóa vi khuẩn hoặc đường ruột của curcumin, có màu trắng. Curcumin là một sắc tố polyphenolic màu vàng, có nguồn gốc từ thân rễ của một loại cây (*Curcuma longa* Linn). Nó là chất curcuminoid chính của củ nghệ là một chất chống oxy hóa tự nhiên thể hiện một loạt các tác dụng dược lý và đặc tính trị liệu. Curcumin từ lâu đã được sử dụng như một loại thuốc truyền thống và như một chất bảo quản và chất tạo màu trong thực phẩm. Tetrahydrocurcumin có tính chất sinh lý và dược lý tương tự như của curcumin.

Tetrahydrocurcumin đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế chống oxy hóa của curcumin và đã được chứng minh là chất chống oxy hóa mạnh nhất của curcuminoid. Khả năng nhất gốc tự do được so sánh trong một loạt các nghiên cứu về các loại curcuminoid khác nhau bao gồm curcumin, bitoremethoxycurcumin và tetrahydrocurcumin. Kết quả là, tetrahydrocurcumin được chứng minh là có hiệu quả nhất, tiếp theo là curcumin và bitoremethoxycurcumin. Tetrahydrocurcumin cũng đã được chứng minh là có các hoạt động kháng viêm, giảm nguy cơ phát triển ung thư, kháng khuẩn, chống rối loạn lipid máu và chống lão hóa. Tetrahydrocurcumin và curcumin có hiệu quả để điều trị các triệu chứng mãn kinh và viêm xương khớp ở chuột bị cắt bỏ buồng trứng và có thể có khả năng can thiệp các triệu chứng mãn kinh và xương khớp ở người.

Ngoài ra, curcumin ổn định ở pH 1-6 nhưng không ổn định ở pH trung tính (khoảng pH 7-8) và mất khả năng chống oxy hóa. Do đó, curcumin có thể bị thoái hóa trong ruột và có thể không hoạt động như một chất chống oxy hóa *in vivo*. Các curcumin không bị phân hủy trong ruột được chuyển hóa thành tetrahydrocurcumin, tetrahydrocurcumin này khá ổn định và vẫn có các hoạt động chống oxy hóa ở pH trung tính hoặc pH kiềm. Do đó, tetrahydrocurcumin có thể có hoạt động tiềm năng ở ruột động vật và người hơn so với curcumin.

Tetrahydrocurcumin, curcumin và các dẫn xuất của curcumin đều không hòa tan trong nước. Tác dụng dược lý của tetrahydrocurcumin và curcumin bị hạn chế do độ hòa tan trong nước thấp. Do đó, việc cải thiện khả năng hấp thu, tăng sinh khả dụng của các chất này là rất cần thiết, và việc áp dụng công nghệ nano là một ứng dụng công nghệ mới để tạo hệ dẫn

thuốc và tăng sinh khả dụng của chất thu hút được rất nhiều sự quan tâm nghiên cứu. Một số tài liệu được đưa ra dưới đây để minh họa cho điều này.

Tác giả Xia Qiang và Xia Yongchang đã đề xuất, trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN103655214A, giải pháp hữu ích thuộc về lĩnh vực kỹ thuật chế biến thực phẩm và mỹ phẩm, cụ thể là quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nước trong dầu tạo ra hạt nano tetrahydrocurcumin có kích thước lớn hơn 300 nm. Quy trình nêu trên tạo ra các hạt tiểu phân có kích thước lớn hơn 100nm, các hạt này có kích thước không đồng đều, nên hiệu quả hòa tan trong nước chưa cao

Tác giả Anitha Krishnan Nair và đồng tác giả 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 không ion và một dung môi dạng không ion để tăng khả năng hòa tan trong nước. Cụ thể giải pháp hữu ích này đề cập đến quá trình nano hóa curcumin và các dẫn xuất của curcumin, không áp dụng được cho các chất khác.

Tác giả Trần Đại Lâm trong đơn đăng ký sáng chế 1-2015-00470, công bố ngày 25/06/2015 đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano curcumin. Trong công bố này, nhóm tác giả tạo các hạt tiểu phân curcumin kích thước hạt từ 30 đến 50 nm, quy trình theo sáng chế này sử dụng máy rung siêu âm, thiết bị nhũ hóa, máy ly tâm tốc độ 5000 vòng/phút. Các thiết bị này rất khó để triển khai quy mô lớn trong sản xuất công nghiệp. Thời gian xử lý mẫu từ bước thứ nhất đến bước thứ ba là hơn 11 giờ, sau đó để qua đêm rồi tiếp tục ly tâm, tổng thời gian để làm xong một mẫu là hơn 24 giờ liên tục, khó áp dụng vào sản xuất. Quy trình này chỉ áp dụng được cho curcumin, không áp dụng được cho chất khác.

Tác giả Lưu Hải Minh trong đơn đăng ký sáng chế 1-2018-04192, công bố ngày 25/02/2019 đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ nano tetrahydrocurcumin. Quy trình theo sáng chế này tạo ra các tiểu phân nano tetrahydrocurcumin với thời gian xử lý mẫu kéo dài, cụ thể bước một khuấy được tiến hành trong 10 giờ, bước rung siêu âm được tiến hành trong 6 giờ, bước nhũ hóa được tiến hành trong 6 giờ, sau đó đồng hóa. Tổng thời gian làm xong một mẫu là hơn 24 giờ liên tục, khó áp dụng vào sản xuất công nghiệp. Quy trình chỉ áp dụng được cho tetrahydrocurcumin, không áp dụng được cho chất khác.

Khi đưa vào sản xuất, Curcumin và các dẫn xuất của nó như tetrahydrocurcumin thường khó phân tách, các nguyên liệu thường chứa cả curcumin và dẫn xuất của nó, công dụng của chúng tương tự, thậm chí là hơn khi so với curcumin. Do đó với các quy trình chỉ có thể áp dụng cho một chất tinh đơn lẻ là curcumin hoặc tetrahydrocurcumin như nêu trên thì rất khó để có thể sản xuất công nghiệp và giá thành rất cao.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2012/035480 A2 công bố ngày 22/03/2012 đã bộc lộ chế phẩm vi nhũ tương chứa curcumin và quy định điều chế chế phẩm này, trong đó có bước hòa tan curcumin vào etanol (còn gọi là etyl alcohol) và bước bổ sung chất hoạt động bề mặt là dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 (Cremophor RH40), khuấy và gia nhiệt. Tuy nhiên, quy trình điều chế chế phẩm vi nhũ tương chứa curcumin trong WO2012/035480, trong sáng chế này đưa ra các quy trình thử nghiệm với các mức tỉ lệ khối lượng curcumin, thành phần chất tham gia và kết quả kích thước hạt thu được khác nhau. Cụ thể như sau: với thành phần curcumin chiếm 5% về khối lượng được hòa tan trong ethyl alcohol và propylene glycol, kết hợp Cremophore RH 40, Crodamol GTCC, và alpha-tocopherol thu được hỗn hợp có kích thước hạt dưới 100nm sau khi pha loãng 24h, tuy nhiên chưa đề cập đến mật độ, độ đồng nhất của hạt và với quy trình này sản phẩm cuối chỉ chứa 5% curcumin và chứa ethyl alcohol lên đến 9% không phù hợp cho việc sử dụng qua đường uống hoặc ứng dụng trong sản phẩm thực tế. Quy trình khác nhóm tác giả sử dụng: thành phần curcumin chiếm 21% về khối lượng được hòa tan trong ethyl alcohol (15.5% về khối lượng), kết hợp Cremophore RH 40 sau đó thêm propylene glycol và Crodamol GTCC thu được hỗn hợp có kích thước hạt khoảng 222 nm; với quy trình này hàm lượng curcumin được cải thiện tuy nhiên kích thước hạt lớn hơn 100nm, và lượng ethyl alcohol lên đến 15.5% không phù hợp cho việc sử dụng qua đường uống hoặc ứng dụng trong sản phẩm thực tế. Các quy trình thử nghiệm khác của sáng chế sản phẩm thu được vẫn chứa ethyl alcohol, kích thước hạt có sự dao động lớn từ 43.33nm đến 737.8nm. Do vậy khó ứng dụng vào sản phẩm và triển khai áp dụng để sản xuất ở quy mô công nghiệp.

Bằng độc quyền sáng chế Việt Nam số 16095 công bố ngày 25/11/2016 bộc lộ quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano curcumin bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho curcumin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ curcumin: dung môi etanol là 8:10 (khối lượng: thể tích), ở nhiệt độ 40-60°C;

(ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang gồm polyetylen glycol và etylen glycol (PEG/EG) bằng cách phân tán đều PEG và EG trong nước với tỷ lệ PEG:EG:nước là 7,5:30:10 (khối lượng:thể tích:thể tích) trên máy rung siêu âm trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng; và

(iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang PEG/EG và chất nhũ hóa lexitin sao cho các chất curcumin, PEG, lexitin trong hỗn hợp đồng nhất này có tỷ lệ curcumin:PEG:lexitin là 8:7,5:10 (khối lượng:khối lượng:thể tích) trong thiết bị tạo nhũ; và

(iv) tạo hệ vi nhũ tương nano curcumin bằng cách để qua đêm hỗn hợp đồng nhất thu được ở trên ở nhiệt độ phòng, đem ly tâm với tốc độ 5000 vòng/phút trong thời gian 10 phút và lặp lại ly tâm 6 lần, thu được hệ vi nhũ tương nano curcumin.

Với quy trình số 16095 là quy trình thực hiện quy mô thí nghiệm, không áp dụng cho quy trình sản xuất công nghiệp, việc ly tâm là một qua trình rất hạn chế khi áp dụng sản xuất số lượng lớn, bên cạnh đó việc ly tâm cũng sẽ ảnh hưởng đến cấu trúc liên kết giữa các hạt nano, đây là một trong các cách thức để khảo sát độ bền của hạt, do đó khi ly tâm có thể làm ảnh hưởng đến độ bền của hệ.

Đã biết tài liệu "Challenges and Future Prospects of Nanoemulsion as a Drug Delivery System" của N.M Yukuyama và đồng tác giả trong Current Pharmaceutical Design, Vol. 23, p. 495-508, công bố ngày 20/02/2017 đã bộc lộ các phương pháp phổ biến để tạo ra vi nhũ tương. Tài liệu cũng bộc lộ phương pháp để điều chế hệ vi nhũ tương chứa curcumin, cụ thể trong bài có đề cập đến tạo nhũ tương nano curcumin, được ổn định bằng tinh bột biến tính octenyl-succinicanhydride (OSA) và được phủ bởi một màng cao phân tử siêu mỏng bằng cách sử dụng một phần chitosan đã được khử hóa (mức độ khử oxy hóa: 93,4%, với trọng lượng phân tử trung bình là 100 kDa), và Na-cacboxymetyl xenluloza (CMC), lần lượt là chất đa điện tử cation và anion. Sử dụng thiết bị đồng nhất siêu âm cường độ cao đã được áp dụng để phân bố các lớp vỏ đa lớp cao phân tử này xung quanh mẫu nhũ tương nano curcumin được hình thành. Sáng chế tạo được hạt có kích thước 159.85 ± 0.92 nm lớn hơn 100nm, phương pháp sử dụng khó có thể triển khai áp dụng để sản xuất ở quy mô công nghiệp.

Đã biết đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Việt Nam số 1-2019-00609 công bố ngày 25/06/2019 đã bộc lộ quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano cannabidiol bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho cannabidiol hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng cannabidiol: 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 polyetylen glycol (PEG) và nước với từ 40 đến 60% theo khối lượng 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 dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 (ACRYSOL 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

nhệt 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.

Kích thước các hạt của hệ vi nhũ tương nano cannabidiol thu được là từ 30-80nm.

Quy trình đề cập trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Việt Nam số 1-2019-00609 đang thực hiện với chất cannabidiol có đặc tính khác với curcumin do đó không áp dụng được để sản xuất hệ vi nhũ tương nano trên cơ sở curcumin.

Do đó, có nhu cầu về quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương chứa các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ hơn hoặc bằng 50nm, đồng đều, có khả năng hòa tan tốt hơn trong nước và vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính của tetrahydrocurcumin và curcumin trong quá trình nano hóa. Quy trình này đòi hỏi phải áp dụng được cho cả curcumin và tetrahydrocurcumin cũng như các dẫn xuất khác của curcumin với quy mô sản xuất công nghiệp, từ đó mở rộng phạm vi ứng dụng của các chất này.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là đề xuất quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano trên cơ sở curcumin nhằm khắc phục các nhược điểm của quy trình đã biết nêu trên để tạo các hạt có kích thước nhỏ hơn 50nm, đồng đều, có khả năng hòa tan trong nước nhưng hoạt tính và cấu trúc không đổi giúp làm tăng hiệu quả sử dụng của hoạt chất tetrahydrocurcumin và curcumin, cụ thể là tăng khả năng hấp thu và tăng sinh khả dụng.

Để đạt được mục đích nêu trên, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano trên cơ sở curcumin bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho tetrahydrocurcumin và/hoặc curcumin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng chất : dung môi etanol nằm trong khoảng từ 8-9 : 10-11 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 khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút;

(ii) chuẩn bị chất mang polyetylen glycol (PEG) trong nước với tỷ lệ khối lượng PEG : nước nằm trong khoảng từ 30-40 : 50-60, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, khuấy đều, trong khoảng thời gian từ 50 đến 60 phút;

(iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 30-40 : 50-60, tiếp tục gia nhiệt hỗn hợp pha phân tán và chất mang đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút, trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ;

(iv) làm lạnh dung dịch hỗn hợp thu được ở bước (iii) đến nhiệt độ phòng, làm đồng nhất dung dịch này bằng cách sử dụng máy đồng nhất siêu âm (Ultrasonic homogenizer); và

(v) nhũ hóa bằng cách: bổ sung dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 (PEG-40 Hydrogenated Castor Oil) vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán thu được ở bước (iv) theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 30-40 : 50-60, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ này trong khoảng thời gian từ 3 đến 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm được tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt để duy trì ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C như nêu trên và đo độ trong 20 đến 40 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 20 đến 40 phút ở tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút; và

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

Theo một phương án của quy trình theo giải pháp hữu ích, trong đó ở bước (i), tetrahydrocurcumin và/hoặc curcumin được hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng chất : dung môi etanol là 8:10.

Theo một phương án của quy trình theo giải pháp hữu ích, trong đó ở bước (ii), tỷ lệ khối lượng PEG : nước là 40:60.

Theo một phương án của quy trình theo giải pháp hữu ích, trong đó ở bước (iii), chất mang được bổ sung vào pha phân tán theo tỷ lệ khối lượng là 40:60.

Theo một phương án của quy trình theo giải pháp hữu ích, trong đó ở bước (v), tiến hành nhũ hóa bằng cách: gia nhiệt cho đến khi nhiệt độ đạt đến 50°C, bổ sung dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 (PEG-40 Hydrogenated Castor Oil) vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán thu được ở bước (iv) theo tỷ lệ khối lượng là 40:60, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ bằng 50°C, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 50°C trong khoảng thời gian từ 3 đến 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm được tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt để duy trì ở nhiệt độ 50°C và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút.

Theo một phương án của quy trình theo giải pháp hữu ích, trong đó pha phân tán chứa đồng thời cả tetrahydrocurcumin và curcumin.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là ảnh so sánh khả năng phân tán trong nước giữa tetrahydrocurcumin 95% đã biết và nano tetrahydrocurcumin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích.

Hình 2 là ảnh so sánh khả năng phân tán trong nước giữa curcumin 95% đã biết và nano curcumin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích.

Hình 3 là ảnh phổ đo tán xạ ánh sáng động (Dynamic light scattering - DLS) để đo kích thước hạt nano tetrahydrocurcumin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích.

Hình 4 là ảnh phổ đo tán xạ ánh sáng động (Dynamic light scattering - DLS) để đo kích thước hạt nano curcumin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích.

Hình 5 là ảnh phổ đo tán xạ ánh sáng động (Dynamic light scattering - DLS) để đo kích thước hạt hỗn hợp nano curcumin và tetrahydrocurcumin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano trên cơ sở curcumin theo giải pháp hữu ích được thực hiện như sau:

(i) Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho tetrahydrocurcumin và/hoặc curcumin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng chất:dung môi etanol nằm trong khoảng từ 8-9 : 10-11, tốt nhất 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 khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút.

Tác giả giải pháp hữu ích sử dụng etanol là dung môi có khả năng hòa tan tốt tetrahydrocurcumin và curcumin, 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 giải pháp hữu ích xác định được với tỷ lệ chất (tetrahydrocurcumin và/hoặc curcumin) : etanol theo khối lượng nêu trên, nhất là 8:10 thì hai chất này 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 tetrahydrocurcumin và/hoặc curcumin 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 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C thì pha phân tán đều và ổn định hơn, khi kết hợp với chất mang PEG tốt hơn. Trong đơn đăng ký sáng chế số 1-2015-00470, công bố ngày 25/06/2015 của tác giả Trần Đại Lâm và đơn đăng ký sáng chế số 1-2018-04192, công bố ngày 25/02/2019 của tác giả Lưu Hải Minh, việc khuấy được tiến hành trong vòng 6 đến 10 giờ. Trong khi đó, giải pháp hữu ích này đã giảm được thời gian chuẩn bị pha phân tán xuống còn từ 30 đến 60 phút.

(ii) Chuẩn bị chất mang polyetylen glycol (PEG) trong nước với tỷ lệ khối lượng PEG : nước nằm trong khoảng từ 30-40 : 50-60, tốt nhất là 40:60, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, khuấy đều, trong khoảng thời gian từ 50 đến 60 phút.

Khi sử dụng, cả tetrahydrocurcumin và curcumin 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 tiêu phân chứa hoạt chất tetrahydrocurcumin và curcumin, 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 giải pháp hữu ích được sử dụng trong các ngành công nghiệp thực phẩm, mỹ 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, quy trình sử dụng chất mang PEG là polyme mạch dài có công thức chung là $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{H}$. 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, v.v., có thể được điều khiển bằng các tính chất hóa lý của polyme. Trong đơn đăng ký sáng chế số 1-2018-04192, công bố ngày 25/02/2019 của tác giả Lưu Hải Minh sử dụng Acrysol K140/EG làm hỗn hợp chất mang và cần sử dụng máy rung siêu âm 6 giờ để phân tán. Trong khi đó, giải pháp hữu ích này đã giảm được thời gian chuẩn bị chất mang và quy trình thực hiện cũng đơn giản hơn.

(iii) Bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 30-40 : 50-60, tốt nhất là 40:60, tiếp tục gia nhiệt hỗn hợp pha phân tán và chất mang đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút, trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ.

(iv) Làm lạnh dung dịch hỗn hợp thu được ở bước (iii) đến nhiệt độ phòng, tốt hơn là 25°C, làm đồng nhất dung dịch này bằng cách sử dụng máy đồng nhất siêu âm (Ultrasonic homogenizer).

Hạt nano có xu hướng kết tụ, để phân tán hạt nano cần phải cung cấp đủ năng lượng để tách các lực liên kết. Sử dụng máy đồng nhất siêu âm là một phương tiện hiệu quả trong việc phân tán hạt nano và giảm kích thước hạt nano, tạo ra các hạt có kích thước nhỏ hơn và kích thước đồng đều hơn. Sự phân tán và phá vỡ sự kết tụ của hạt nano là kết quả của hiện tượng xâm khí thực do sóng siêu âm. Khi siêu âm lan truyền vào trong dung môi, sẽ liên tục tạo ra các chu kỳ xen kẽ giữa áp suất cao và áp suất thấp, điều này tác động lên lực liên kết của hạt nano. Đồng thời, khi hàng loạt các bọt khí vỡ tung sẽ tạo ra một áp lực rất lớn tác động lên chùm hạt nano khiến chúng tách ra khỏi nhau dễ dàng.

(v) Nhũ hóa bằng cách: gia nhiệt cho đến khi nhiệt độ đạt từ 40 đến 50°C, tốt nhất là đến 50°C, bổ sung dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 (PEG-40 Hydrogenated Castor Oil) vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán thu được ở bước (iv) theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 30-40 : 50-60, tốt nhất là 40:60, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500

đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C, tốt nhất là đến 50°C như nêu trên trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ này trong khoảng thời gian 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 để duy trì ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C, tốt nhất là đến 50°C như nêu trên và đo độ trong 20 đến 40 phút một lần, tốt hơn là 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 20 đến 40 phút, tốt hơn là 30 phút, ở tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút.

Bằng các nghiên cứu lý thuyết và thực nghiệm, các tác giả giải pháp hữu ích nhận thấy rằng để sản xuất nano tetrahydrocurcumin và/hoặc nano curcumin 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 giải pháp hữu ích đã lựa chọn chất nhũ hóa là dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40, ví dụ sản phẩm thương mại ACRY SOL K-140 chẳng hạn, bởi vì ACRY SOL K-140 là chất thân nước, không có độc tính và độ an toàn cao. Các tác giả giải pháp hữu ích đã phải tiến hành rất nhiều thử nghiệm để xác định được 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 tetrahydrocurcumin và/hoặc curcumin và hỗn hợp chất mang. Phần thân dầu của ACRY SOL K-140 tạo liên kết với tetrahydrocurcumin và curcumin, 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 và với cấu trúc này bảo vệ tốt hoạt tính tetrahydrocurcumin và/hoặc curcumin.

Tạo hệ vi nhũ tương nano trên cơ sở curcumin 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 từ 40 đến 50°C, tốt nhất là đến 50°C như nêu trên trong khoảng thời gian từ 3 đến 5 giờ, sau đó tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 20 đến 40 phút, tốt hơn là 30 phút, ở tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút.

Hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích 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 tetrahydrocurcumin hoặc curcumin và vật liệu mang được giữ trong quá trình phân tán, trong khi hệ vi nhũ có độ pH từ 2 đến 4 thì liên kết này suy yếu dẫn đến hạt nano tetrahydrocurcumin và/hoặc curcumin sẽ bị vỡ hạt và giải phóng chất trong đường tiêu hóa (pH trong hệ tiêu hóa là từ 2 đến 4).

Hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin và/hoặc nano curcumin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích có độ cân bằng ưa kỵ nước (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 tetrahydrocurcumin và/hoặc curcumin thân nước, không kết dính, kích thước của các hạt ổn định nằm trong khoảng từ 10 đến 50 nm, nên có thể thâm nhập dễ dàng qua màng tế bào để phát huy hiệu quả và tăng độ phân tán trong nước, từ đó làm tăng tính sinh khả dụng của chất.

Trong các đơn đăng ký sáng chế số 1-2015-00470 và 1-2018-04192, cần để qua đêm để tạo hệ vi nhũ tốn nhiều thời gian, sau đó ly tâm lặp lại 6 lần không đảm bảo độ ổn định của hạt tiểu phân, vì lực ly tâm làm ảnh hưởng đến cấu trúc của các hạt tiểu phân làm giảm hạn sử dụng nếu áp dụng vào sản phẩm thực tế. Trong đơn đăng ký sáng chế số 1-2018-04192, thời gian tạo hệ vi nhũ là 6 giờ, sau đó cũng để qua đêm để tạo hệ vi nhũ, tốn nhiều thời gian và khó để áp dụng vào sản xuất công nghiệp.

(vi) 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.

Trong các đơn đăng ký sáng chế số 1-2015-00470 và 1-2018-04192, quy trình chỉ dừng lại ở bước tạo được hạt, chưa thể đưa lên sản xuất được, không có bước lọc để đảm bảo loại bỏ các lượng dư các chất và đảm bảo độ đồng đều, ổn định của dung dịch. Với bước lọc này sẽ đảm bảo chất lượng cho sản phẩm đầu ra khi ứng dụng trong quy mô sản xuất công nghiệp.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Sản xuất 33,3g hệ vi nhũ tương nano curcumin

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 6g curcumin hòa tan trong 7,5g dung môi etanol 96° bằng máy khuấy có tốc độ 400 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 30 phút để tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được 12g dung dịch (một phần etanol đã bay hơi).

Chuẩn bị chất mang: 8g PEG dạng lỏng (PEG 40%), được gia nhiệt đến 60°C, khuấy đều, trong khoảng thời gian 60 phút.

Bổ sung 8g chất mang vào 12g pha phân tán đã chuẩn bị ở trên, tiếp tục gia nhiệt hỗn hợp pha phân tán và chất mang đến 60°C, khuấy với tốc độ 600 vòng/phút, trong 2 giờ. Thu được 20g hỗn hợp chất mang và pha phân tán.

Làm lạnh dung dịch hỗn hợp thu được đến 25°C, làm đồng nhất dung dịch này bằng cách sử dụng máy đồng nhất siêu âm (Ultrasonic homogenizer).

Sau đó, gia nhiệt lên 50°C, bổ sung 13,3g ACRY SOL K-140 vào 20g hỗn hợp chất mang và pha phân tán thu được ở trên, tiếp tục khuấy ở tốc độ 700 vòng/phút, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 50°C trong thời gian trong 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong suốt, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt để duy trì ở nhiệt độ 50°C và đo độ trong 30 phút một lần cho

đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, tiến hành nhũ toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ 800 vòng/phút.

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

Ví dụ 2: Sản xuất 33,3g hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 6g tetrahydrocurcumin hòa tan trong 7,5g dung môi etanol 96° bằng máy khuấy có tốc độ 400 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 30 phút để tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được 12g dung dịch (một phần etanol đã bay hơi).

Chuẩn bị chất mang: 8g PEG dạng lỏng (PEG 40%), được gia nhiệt đến 60°C, khuấy đều, trong khoảng thời gian 60 phút.

Bổ sung 8g chất mang vào 12g pha phân tán đã chuẩn bị ở trên, tiếp tục gia nhiệt hỗn hợp pha phân tán và chất mang đến 60°C, khuấy với tốc độ 600 vòng/phút, trong 2 giờ. Thu được 20g hỗn hợp chất mang và pha phân tán.

Làm lạnh dung dịch hỗn hợp thu được đến 25°C, làm đồng nhất dung dịch này bằng cách sử dụng máy đồng nhất siêu âm (Ultrasonic homogenizer).

Sau đó, gia nhiệt lên 50°C, bổ sung 13,3g ACRY SOL K-140 vào 20g hỗn hợp chất mang và pha phân tán thu được ở trên, tiếp tục khuấy ở tốc độ 700 vòng/phút, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 50°C trong thời gian trong 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong suốt, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt để duy trì ở nhiệt độ 50°C và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, tiến hành nhũ toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ 800 vòng/phút.

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

Ví dụ 3: Sản xuất 33,3g hệ vi nhũ tương hỗn hợp nano tetrahydrocurcumin và curcumin.

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 6g hỗn hợp tetrahydrocurcumin và curcumin hòa tan trong 7,5g dung môi etanol 96° bằng máy khuấy có tốc độ 400 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 30 phút để tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được 12g dung dịch (một phần etanol đã bay hơi).

Chuẩn bị chất mang: 8g PEG dạng lỏng (PEG 40%), được gia nhiệt đến 60°C, khuấy đều, trong khoảng thời gian 60 phút.

Bổ sung 8g chất mang vào 12g pha phân tán đã chuẩn bị ở trên, tiếp tục gia nhiệt hỗn hợp pha phân tán và chất mang đến 60°C, khuấy với tốc độ 600 vòng/phút, trong 2 giờ. Thu được 20g hỗn hợp chất mang và pha phân tán.

Làm lạnh dung dịch hỗn hợp thu được đến 25°C, làm đồng nhất dung dịch này bằng cách sử dụng máy đồng nhất siêu âm (Ultrasonic homogenizer).

Sau đó, gia nhiệt lên 50°C, bổ sung 13,3g ACRY SOL K-140 vào 20g hỗn hợp chất mang và pha phân tán thu được ở trên, tiếp tục khuấy ở tốc độ 700 vòng/phút, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 50°C trong thời gian trong 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong suốt, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt để duy trì ở nhiệt độ 50°C và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, tiến hành nhũ toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ 800 vòng/phút.

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

Bằng phương pháp đo phổ bằng UV-vis, các tác giả giải pháp hữu ích đã nhận thấy là vị trí các pick của tetrahydrocurcumin và curcumin nguyên liệu và hệ vi nhũ tương nano tetrahydrocurcumin và nano curcumin hoàn toàn trùng khớp. Điều này cho thấy hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính của chất trong quá trình nano hóa. Sử dụng phương pháp đo phổ bằng UV-Vis để định lượng hàm lượng tetrahydrocurcumin và curcumin trong hệ vi nhũ. Kết quả cho thấy nồng độ tetrahydrocurcumin và curcumin trong hệ vi nhũ tương nano nằm trong khoảng 5-10%.

Tiến hành đo kích thước hạt nano tetrahydrocurcumin và nano curcumin bằng kính hiển vi điện tử quét TEM (Kính hiển vi điện tử truyền qua - *transmission electron microscopy*, viết tắt: TEM) cho thấy kích thước hạt dao động từ 10 đến 50nm (Hình 1 và Hình 2).

Kích thước hạt được đo bằng máy tán xạ ánh sáng động (Dynamic Light Scattering system - **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. Hạt nano tetrahydrocurcumin và nano curcumin được xác định điện tích bề mặt và đo độ phân bố hạt sử dụng máy DLS, Zetasizer Ver. 6.20, Malvern Instruments, Hoa Kỳ.

Trong DLS, ánh sáng đi qua mẫu, và ánh sáng tán xạ được phát hiện và ghi nhận ở một góc độ nhất định. Kết quả đo trên máy DLS cho thấy hạt nano tetrahydrocurcumin và nano curcumin thu được có kích thước chủ yếu đạt 10-50 nm.

Bảng dưới đây thể hiện các số liệu đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (Dynamic Light Scattering - DLS):

Nano tetrahydrocurcumin		Đường kính (nm)	Mật độ %	Chiều rộng (nm)
Kích thước hạt trung bình (d.nm): 21,07	Đỉnh phổ 1	22,03	100,0	5,783
Pdl: 0,117	Đỉnh phổ 2	0,00	0,00	0,00
Khả năng chặn: 0,940	Đỉnh phổ 3	0,00	0,00	0,00
Kết quả đánh giá: tốt				

Nano Curcumin		Đường kính (nm)	Mật độ %	Chiều rộng (nm)
Kích thước hạt trung bình (d.nm): 16,94	Đỉnh phổ 1	17,53	100,0	3,768
Pdl: 0,077	Đỉnh phổ 2	0,00	0,00	0,00
Khả năng chặn: 0,935	Đỉnh phổ 3	0,00	0,00	0,00
Kết quả đánh giá: tốt				

Hỗn hợp Nano Curcumin và tetrahydrocurcumin		Đường kính (nm)	Mật độ %	Chiều rộng (nm)
Kích thước hạt trung bình (d.nm): 18,90	Đỉnh phổ 1	18,94	100,0	3,960
Pdl: 0,079	Đỉnh phổ 2	0,00	0,00	0,00
Khả năng chặn: 0,930	Đỉnh phổ 3	0,00	0,00	0,00
Kết quả đánh giá: tốt				

Từ dữ liệu ba bảng trên ta thấy, với quy trình giải pháp hữu ích kích thước hạt trung bình của nano tetrahydrocurcumin là 21,07 và mật độ 100%; kích thước hạt trung bình của nano curcumin là 16,94 và mật độ 100%, kích thước hạt trung bình của hỗn hợp nano curcumin và tetrahydrocurcumin là 18,90 và mật độ 100%.

Như vậy, các kết quả kích thước hạt nano tetrahydrocurcumin sử dụng DLS là phù hợp với kết quả TEM.

Thế zeta hay điện thế động: Độ tích điện bề mặt của hạt nano ảnh hưởng đến độ bền của hạt trong dung dịch cũng như sự tương tác của hạt với tế bào. Về mặt lý thuyết, thế zeta

được sử dụng như một tiêu chí để đánh giá độ bền. Thế zeta là điện thế giữa pha phân tán và môi trường phân tán. Hạt nano tetrahydrocurcumin và hạt nano curcumin được xác định điện tích bề mặt và đo độ phân bố hạt sử dụng máy DLS. Theo lý thuyết, các hạt có thế zeta > -40 mV được xem là bền (Clogston JD và cộng sự., 2011 “Zeta potential measurement”). Trong quy trình này, thế zeta của nano curcumin hoặc nano tetrahydrocurcumin hoặc hỗn hợp của chúng đạt ≥ -40 mV, cho thấy hạt nano curcumin hoặc nano tetrahydrocurcumin hoặc hỗn hợp của chúng thu được có độ bền tốt.

	Kích thước (nm, theo TEM)	Kích thước (nm, theo DLS)	Thế zeta (mV)	Độ ổn định (tháng)	Tính tan trong nước
Nano curcumin	10-50	10-50	-40	> 12	Tan tốt trong nước, sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 7 ngày
Nano tetrahydro curcumin	10-50	10-50	-40	> 12	Tan tốt trong nước, sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 7 ngày
Hỗn hợp nano curcumin và tetrahydro curcumin	10-50	10-50	-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 10 đến 50nm, 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 tetrahydrocurcumin 95% đã biết và nano tetrahydrocurcumin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích, trong đó bình A thể hiện tetrahydrocurcumin 95% phân tán trong nước đã biết, bình B thể hiện nano tetrahydrocurcumin phân tán trong nước thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích. Hình 1 cho thấy tetrahydrocurcumin 95% 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

tetrahydrocurcumin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích phân tán hoàn toàn trong nước tạo dung dịch trong suốt, đồng nhất (bình B).

Theo Hình 3, là kết quả ảnh phổ đo DLS kích thước hạt nano tetrahydrocurcumin thu được bằng quy trình giải pháp hữu ích, ta thấy kích thước hạt trung bình dao động trong khoảng 10 đến 50nm

Theo Hình 2, là ảnh so sánh khả năng phân tán trong nước giữa curcumin 95% đã biết và nano curcumin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích, trong đó bình C thể hiện curcumin 95% phân tán trong nước đã biết, bình D thể hiện nano curcumin phân tán trong nước thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích. Hình 2 cho thấy curcumin 95% đã biết không tan trong nước, tạo hạt lơ lửng trong nước, dung dịch đục, có màu vàng, không đều, để thêm một thời gian đóng lại dưới đáy (bình C); nano curcumin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích phân tán hoàn toàn trong nước tạo dung dịch trong suốt, đồng nhất (bình D).

Theo Hình 4, là kết quả ảnh phổ đo DLS kích thước hạt nano curcumin thu được bằng quy trình giải pháp hữu ích, ta thấy kích thước hạt trung bình dao động trong khoảng 10 đến 50nm.

Theo Hình 5, là kết quả ảnh phổ đo DLS kích thước hạt hỗn hợp nano curcumin và tetrahydrocurcumin thu được bằng quy trình giải pháp hữu ích, ta thấy kích thước hạt trung bình dao động trong khoảng 10 đến 50nm.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano trên cơ sở curcumin theo giải pháp hữu ích đã thành công trong việc sản xuất hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân nano có kích thước nhỏ từ 10 đến 50nm, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước mà vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính tetrahydrocurcumin và curcumin trong quá trình nano hóa.

Các chất được sử dụng trong quy trình sản xuất nano tetrahydrocurcumin và curcumin phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ vi nhũ tương nano trên cơ sở curcumin 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 sản xuất hệ vi nhũ tương nano trên cơ sở curcumin bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho tetrahydrocurcumin và/hoặc curcumin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng chất : dung môi etanol nằm trong khoảng từ 8-9 : 10-11 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 khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút;

(ii) chuẩn bị chất mang polyetylen glycol (PEG) trong nước với tỷ lệ khối lượng PEG : nước nằm trong khoảng từ 30-40 : 50-60, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, khuấy đều, trong khoảng thời gian từ 50 đến 60 phút;

(iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 30-40 : 50-60, tiếp tục gia nhiệt hỗn hợp pha phân tán và chất mang đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút, trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ;

(iv) làm lạnh dung dịch hỗn hợp thu được ở bước (iii) đến nhiệt độ phòng, làm đồng nhất dung dịch này bằng cách sử dụng máy đồng nhất siêu âm (Ultrasonic homogenizer); và

(v) nhũ hóa bằng cách: gia nhiệt cho đến khi nhiệt độ đạt từ 40 đến 50°C, bổ sung dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 (PEG-40 Hydrogenated Castor Oil) vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán thu được ở bước (iv) theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 30-40 : 50-60, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ này trong khoảng thời gian từ 3 đến 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành được bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt để duy trì ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C như nêu trên và đo độ trong 20 đến 40 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 20 đến 40 phút ở tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút; và

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

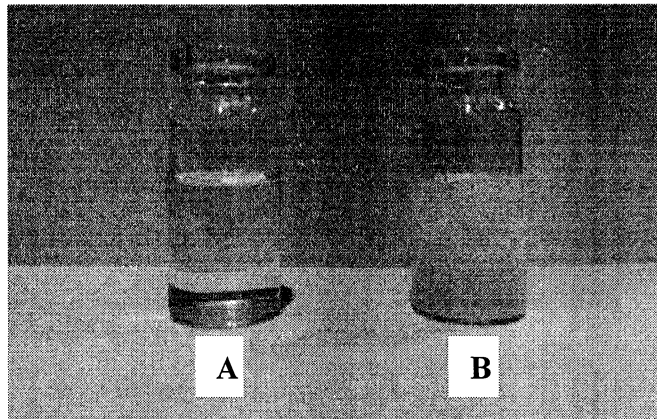
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó ở bước (i), tetrahydrocurcumin và/hoặc curcumin được hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng chất : dung môi etanol là 8:10.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó ở bước (ii), tỷ lệ khối lượng PEG : nước là 40:60.

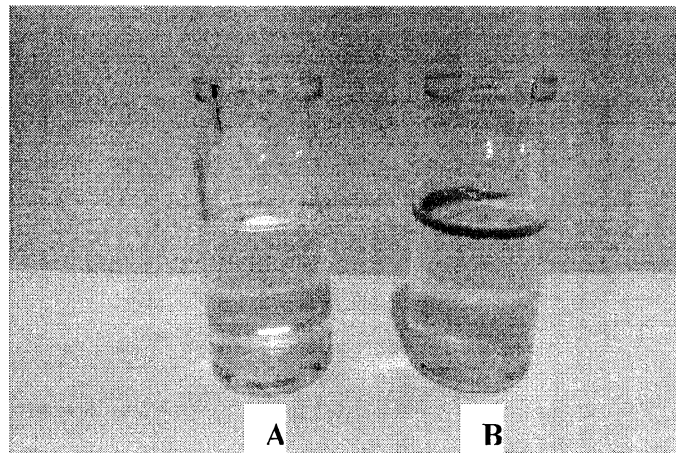
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó ở bước (iii), chất mang được bổ sung vào pha phân tán theo tỷ lệ khối lượng là 40:60.

5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó ở bước (v), tiến hành nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt đến 50°C, bổ sung dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 (PEG-40 Hydrogenated Castor Oil) vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán thu được ở bước (iv) theo tỷ lệ khối lượng là 40:60, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ bằng 50°C, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 50°C trong khoảng thời gian từ 3 đến 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm được tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt để duy trì ở nhiệt độ 50°C và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó pha phân tán chứa đồng thời cả tetrahydrocurcumin và curcumin.

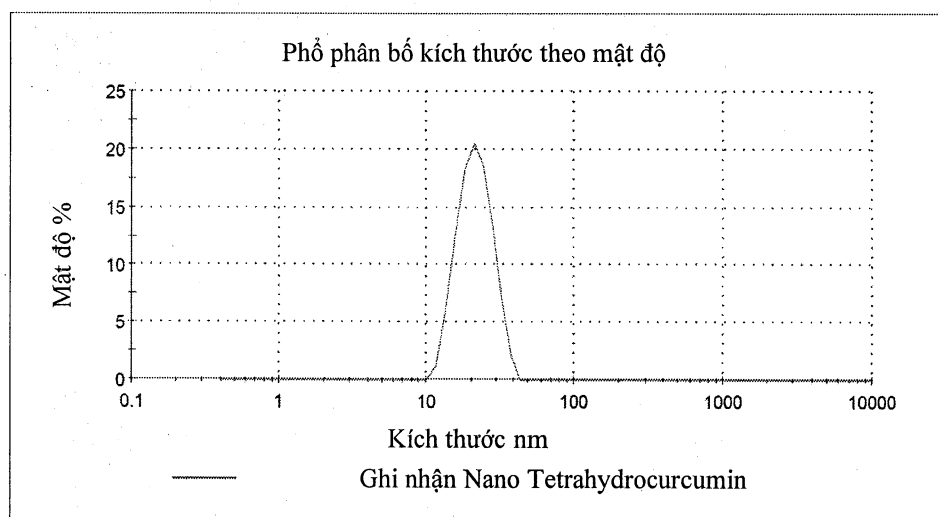


Hình 1

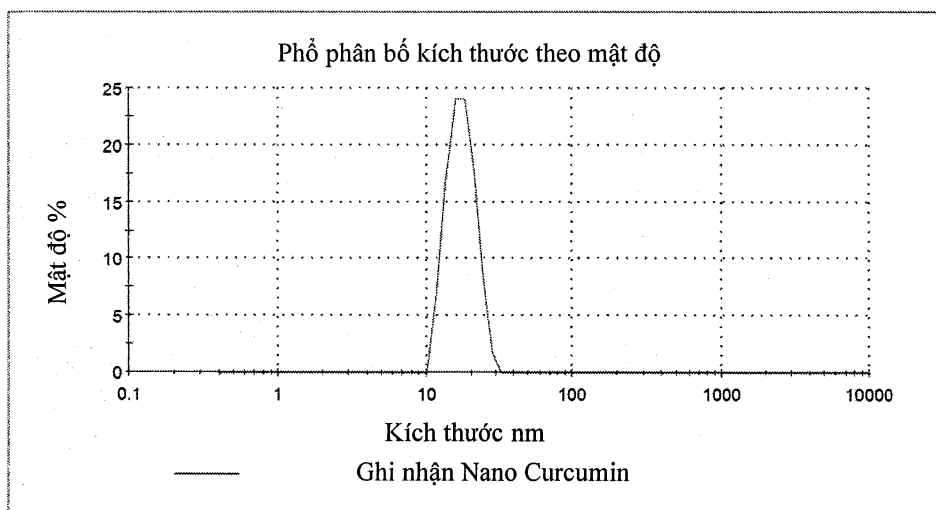


Hình 2

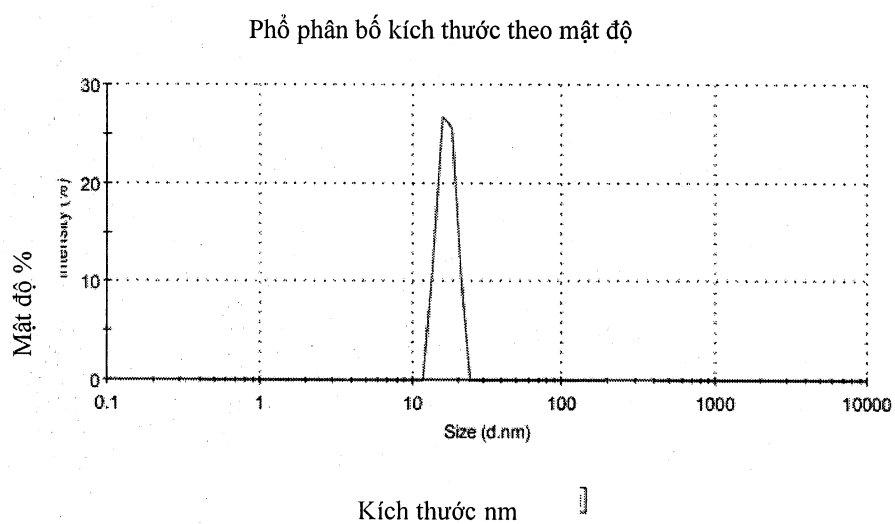
(Tác giả sửa giúp Hình 2: Thay “A” thành “C”; Thay “B” thành “D”)



Hình 3



Hình 4



Ghi nhận hỗn hợp Nano Curcumin và Tetrahydrocurcumin

Hình 5