



(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)



2-0002971

(51) **A61K 9/107; B82Y 5/00**
2016.01

(13) **Y**

(21) 2-2022-00052 (22) 07/01/2020
(67) 1-2020-00123
(45) 25/08/2022 413 (43) 27/04/2020 385ASC
(73) Công ty cổ phần Wakamono (VN)
95 Trần Trọng Cung, phường Tân Thuận Đông, Quận 7, thành phố 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 PIPERIN

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano piperin bao gồm các bước: (i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho piperin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng piperin: 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, trong đó PEG chiếm từ 40 đến 60% khối lượng hỗn hợp và phần còn lại là 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 hỗn hợp chất mang và 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: gia nhiệt cho đến khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu được ở bước (iii) theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 40:60 đến 40:59 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ 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, khi đạt độ trong suốt thì dừng phản ứng, hạ nhiệt độ từ từ cho đến khi nhiệt độ còn trong khoảng từ 40 đến 60°C; tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ khuấy 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

Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano piperin.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Piperin là alkaloit, thành phần hóa học của hồ tiêu, tổng hàm lượng piperin theo khối lượng trong hạt tiêu khô trung bình khoảng 4%. Piperin với liều lượng hợp lý khi dùng phối hợp đã làm tăng sinh khả dụng nhiều loại thuốc theo nhiều cơ chế khác nhau (ảnh hưởng tới hấp thu, phân bố và chuyển hóa thuốc). Tuy nhiên piperin là một chất không tan trong nước, dễ bị biến tính khi bị tác động nhiệt, ánh sáng.

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 không ion và một dung môi dạng không ion để tăng khả năng hòa tan trong nước. Cụ thể patent Mỹ này đề cập về quá trình nano hóa curcumin và các dẫn xuất của curcumin, không áp dụng được cho các chất khác.

Các quy trình nói trên tạo ra các hạt tiêu 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 tiêu phân curcumin và dẫn xuất curcumin không thể áp dụng cho piperin.

Do đó, có nhu cầu về quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương có các hạt tiêu phân có kích thước nhỏ hơn 100nm, thậm chí nhỏ hơn 50nm, đồng đều, khả năng hòa tan tốt hơn trong nước và vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính piperin trong quá trình nano hóa.

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 piperin tạo ra các hạt có kích thước nhỏ hơn 100nm, thậm chí nhỏ hơn 50nm, 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 piperin, 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 piperin theo giải pháp hữu ích bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho piperin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng piperin: 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, trong đó PEG chiếm từ 40 đến 60% khối lượng và phần còn lại là 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 hỗn hợp chất mang và 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: gia nhiệt hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu ở bước (iii) cho đến khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 40:60 đến 40:59 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ 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 cho 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 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.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là ảnh so sánh khả năng phân tán trong nước giữa piperin 95% đã biết và nano piperin thu được bằng quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano piperin theo giải pháp hữu ích.

Hình 2 là ảnh phổ đo TEM kích thước hạt nano piperin thu được bằng quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano piperin theo giải pháp hữu ích.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

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

(i) Bước thứ nhất: chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho piperin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng piperin: 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 từ 4 đến 8 giờ. Tác giả giải pháp hữu ích sử dụng etanol là dung môi có khả năng hòa tan tốt piperin, 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 rằng với tỷ lệ piperin: etanol là 8:10 (theo khối lượng) piperin 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 piperin phân tán tốt hơn, khi tác giả thử nghiệm với nhiều điều kiện khuấy và nhiệt độ khác nhau cho thấy với tốc độ khuấy 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 thì pha phân tán piperin 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 đến 60% khối lượng hỗn hợp PEG và nước đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, khuấy đều. Khi sử dụng piperin 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 piperin, 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 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 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, quy trình sử dụng chất mang PEG (Polyethylene Glycol) 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,... 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 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) Bước thứ tư: nhũ hóa bằng cách: gia nhiệt hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu ở bước thứ ba (iii) cho đến 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 theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 40:60 đến 40:59 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ 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 cho 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; tiến hành nhũ toàn bộ hỗn hợp trong 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 piperin 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, bởi vì dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 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 với tỷ lệ PEG: dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 để hình thành các mạch polyme bền vững.

Do chất nhũ hóa dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 là phân tử có 2 phần riêng biệt, phần thân dầu và phần thân nước, nên có khả năng tạo liên kết với piperin và hỗn hợp chất mang. Phần thân dầu của dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 tạo liên kết với piperin và phần thân nước của dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 tạo liên kết với phần thân nước của hỗn hợp chất mang PEG, nên đã tạo ra các hạt tiểu phân nano piperin và với cấu trúc này bảo vệ tốt hoạt tính piperin.

Tạo hệ vi nhũ tương nano piperin bằng cách thực hiện kết hợp khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 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 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 piperin 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 piperin sẽ bị phá hủy trong đường tiêu hóa.

Hệ vi nhũ tương nano piperin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích có chỉ số cân bằng ưa nước – ưa béo, viết tắt là HLB (hydrophilic lipophilic balance) 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 piperin 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 hòa tan của piperin 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 giải pháp hữu ích

Ví dụ: Sản xuất 41,7g hệ vi nhũ tương nano piperin

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 8g piperin hòa tan trong 10g dung môi etanol 96% 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. Thu được 15g pha phân tán (một phần etanol đã bay hơi).

Chuẩn bị chất mang: 10g PEG dạng lỏng, trong đó PEG chiếm 60% khối lượng và phần còn lại là nước, gia nhiệt đến 70°C, khuấy đều. Thu được 10g chất mang.

Bổ sung 10g chất mang vào 15g pha phân tán đã chuẩn bị ở trên, tiếp tục gia nhiệt hỗn hợp chất mang và pha phân tán đến 50°C, khuấy với tốc độ 600 vòng/phút. Thu được 25g hỗn hợp chất mang và pha phân tán.

Nhũ hóa bằng cách: gia nhiệt hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu ở bước thứ ba (iii) cho đến khi nhiệt độ đạt 100°C, trộn 16,7g chất nhũ hóa ACRY SOL K-140 vào hỗn hợp 25g chất mang và pha phân tán đã gia nhiệt đến 100°C trong thiết bị tạo nhũ LSP – 500 với tần số là 20 KHz ở tốc độ khuấy 600 vòng/phút, ở nhiệt độ 100°C trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 100°C trong 4 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành được bằng cách cho 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. Sau đó tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ 500 vòng/phút.

Trước khi chiết rót, sản phẩm được bơm qua hệ thống lọc nano với mục đích loại bỏ lượng piperin dư không tạo thành hạt tiểu phân, thu được 41,7g hệ vi nhũ tương nano piperin 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 piperin nguyên liệu và hệ vi nhũ tương nano piperin 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 piperin trong quá trình nano hóa. Sử dụng phương pháp đo phổ bằng UV-Vis để định lượng hàm lượng piperin trong hệ vi nhũ. Kết quả cho thấy nồng độ piperin trong hệ vi nhũ tương nano piperin khoảng 10%.

Tiến hành đo kích thước hạt nano piperin bằng kính hiển vi điện tử quét TEM (Kính hiển vi điện tử truyền qua - *transmission electron microscopy*, viết tắt: TEM) được

thể hiện trên Hình 2 cho thấy kích thước hạt dao động nằm trong khoảng từ 10 đến 50nm chiếm tỉ lệ gần như 100% 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.

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
10-50	10-50	-40	> 12	tốt trong nước, sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 7 ngày

Từ kết quả trên thấy rằng, với 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, nằm trong khoảng từ 10 đến 50nm, có độ 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 piperin 95% đã biết và hệ vi nhũ tương nano piperin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích, trong đó bình A thể hiện piperin 95% phân tán trong nước đã biết, bình B thể hiện hệ vi nhũ tương nano piperin phân tán trong nước thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích. Hình 1 cho thấy piperin 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; hệ vi nhũ tương nano piperin 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 2, là kết quả ảnh phổ đo TEM kích thước hạt nano piperin thu được bằng quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano piperin theo giải pháp hữu ích, ta thấy kích thước hạt trung bình là 17,71nm, với mật độ 100%, với đỉnh phổ 1 có đường kính hạt 3,022nm. Các hạt có sự đồng đều về kích thước, dao động trong khoảng từ 10 đến 50nm.

Bảng thể hiện các số liệu đo:

		Đường kính (nm)	Mật độ (%)	Chiều rộng (nm)
Kích thước hạt trung bình (d.nm): 17,71	Đỉnh phổ 1	16,35	100	3,022
Pdl: 0,233	Đỉnh phổ 2	0,00	0,00	0,00
Khả năng chặn: 0,938	Đỉnh phổ 3	0,00	0,00	0,00
Kết quả đánh giá: tốt				

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano piperin theo giải pháp hữu ích đã thành công trong việc sản xuất hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân nano piperin 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 piperin trong quá trình nano hóa.

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

Quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano piperin 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 piperin bao gồm các bước:

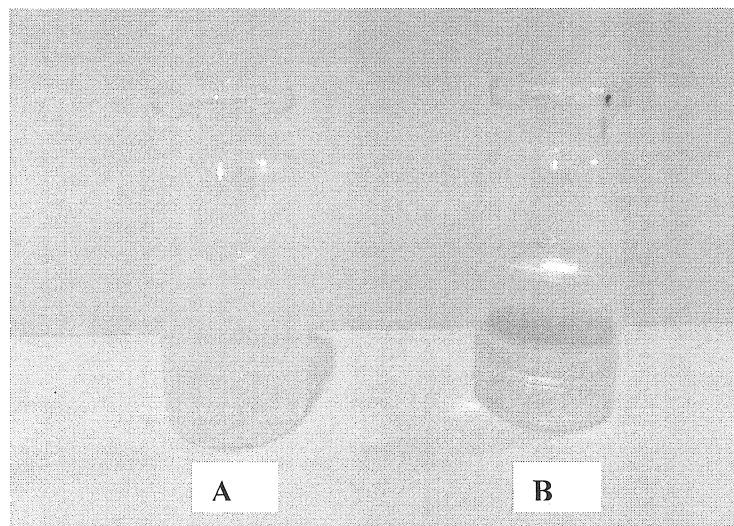
(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho piperin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng piperin: dung môi etanol là 8:10 bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C trong thời gian nằm trong khoảng từ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

(ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt PEG (polyetylen glycol) dạng lỏng, trong đó PEG chiếm từ 40 đến 60% khối lượng hỗn hợp và phần còn lại là 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 hỗn hợp chất mang và 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;

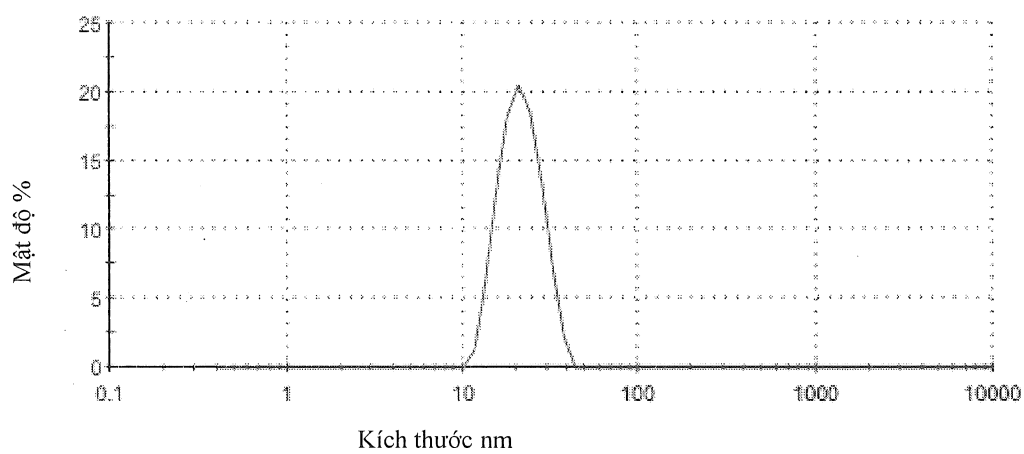
(iv) nhũ hóa bằng cách: gia nhiệt hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu ở bước (iii) cho đến khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 40:60 đến 40:59 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ 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 cho 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 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

Phân bố kích thước theo mật độ



Ghi nhận phân bố kích thước và mật độ

Hình 2