



(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)



2-0003210

(51) **A61K 9/127; B82Y 5/00; A61K 36/67**
2021.01

(13) **Y**

(21) 2-2022-00196

(22) 06/03/2020

(67) 1-2020-01312

(45) 25/07/2023 424

(43) 25/06/2020 387ASC

(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 LIPOSOM NANO PIPERIN

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất hệ liposom 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 piperin: dung môi etanol là 8:10 theo khối lượng 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 liposom gồm lexitin và dầu ôliu với tỉ lệ 1:3 theo khối lượng được trộn trong bể ổn nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C để đảm bảo lexitin hòa tan hoàn toàn trong dầu, 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 800 đến 1000 vòng/phút trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ; (iv) làm lạnh hỗn hợp thu được đến 25°C và bơm hỗn hợp đã làm lạnh bằng cách sử dụng vòi phun siêu âm ở tần số 60Hz, có kích thước giọt nằm trong khoảng từ 10 đến 20µm, vào nước cất với tỉ lệ nước cất và hỗn hợp chất mang và pha phân tán nằm trong khoảng từ 10:3 đến 15:3 theo khối lượng với nhiệt độ nước cất nằm trong khoảng từ 23 đến 26°C, thu được huyền phù liposom - nước; (v) đồng hóa hỗn hợp huyền phù liposom - nước bằng cách bơm qua hệ thống đồng hóa áp lực cao 30Mpa để thu được hệ liposom nano piperin là hỗn hợp đồng nhất, ổn định, đảm bảo kích thước hạt <200nm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất hệ liposom nano piperin.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Piperin là ancaloit (alkaloid), 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.

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. Đặc biệt là ứng dụng hệ liposom là hệ mới với cấu trúc bao gồm những tiểu phân tử hình cầu và kích thước rất nhỏ (nano), lõi của nó chứa các hoạt chất dinh dưỡng và được bao bọc phía ngoài bởi một hoặc nhiều lớp màng photpholipit kép, có khả năng chứa, bảo vệ, vận chuyển và giải phóng những hoạt chất đến những vị trí mong muốn trong cơ thể một cách chính xác và đúng liều lượng. Piperin được gói trong hệ dẫn thuốc nano 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 piperin. Sử dụng hệ liposom tạo hạt nano để mang thuốc và nhả thuốc là hướng mới để điều trị bệnh và ứng dụng trong các sản phẩm khác.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent số WO2013108254A1 với tên là “Formulation and method for increasing oral bioavailability of drugs” đề cập để quy trình tạo ra các hạt liposom nhỏ hơn 500nm, giải pháp hữu ích liên quan đề cập đến công thức và phương

pháp để tăng sinh khả dụng qua đường uống của thuốc bằng cách sử dụng các pro-nano liposphere (PNL) và piperin kết hợp PNL. Quy trình tạo hạt kích thước 500nm, chưa đồng đều, độ ổn định chưa cao.

Các quy trình tạo nano piperin đã biết tạo ra các hạt tiểu phân không đồng đều, kích thước lớn, đặc biệt tạo nano piperin theo công thức liposom có các hạt liposom có kích thước lớn hơn 200nm, nên hiệu quả hòa tan trong nước và hiệu quả sử dụng chưa cao.

Do đó có nhu cầu về quy trình sản xuất hệ liposom nano piperin có các hạt tiểu phân liposom có kích thước nhỏ hơn 200nm, 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 liposom nano piperin nhằm khắc phục các nhược điểm của quy trình đã biết để tạo các hạt có kích thước nhỏ hơn 200nm, 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 liposom nano piperin theo giải pháp hữu ích bao gồm các bước:

(i) Bước 1: chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho piperin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ piperin: dung môi etanol là 8:10 theo khối lượng 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) Bước 2: chuẩn bị chất mang liposom gồm lexitin và dầu ôliu với tỉ lệ 1:3 theo khối lượng được trộn trong bể ổn nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C để đảm bảo lexitin hòa tan hoàn toàn trong dầu, khuấy đều.

(iii) Bước 3: bổ sung chất mang liposom 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 800 đến 1000 vòng/phút trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ.

(iv) Bước 4: làm lạnh hỗn hợp thu được đến 25°C và bơm hỗn hợp đã làm lạnh bằng cách sử dụng vòi phun siêu âm ở tần số 60 Hz, có kích thước giọt nằm trong khoảng từ 10 đến 20µm, vào nước cất với tỉ lệ nước cất và hỗn hợp chất mang và pha phân tán nằm trong khoảng từ 10:3 đến 15:3 theo khối lượng, với nhiệt độ nước cất nằm trong khoảng từ 23 đến 26°C, thu được hỗn hợp huyền phù liposom - nước;

(v) Bước 5: đồng hóa hỗn hợp huyền phù liposom - nước bằng cách bơm qua hệ thống đồng hóa áp lực cao 30Mpa để thu được hệ liposom nano piperin.

Mô tả các văn tắt hình vẽ

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

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

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Quy trình sản xuất hệ liposom 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 piperin: dung môi etanol là 8:10 theo khối lượng 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. 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 liposom dầu trong nước. Bằng các thử nghiệm, các tác giả giải pháp hữu ích xác định được 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 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 liposom gồm lexitin và dầu ôliu với tỉ lệ 1:3 theo khối lượng được trộn trong bể ổn nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C để đảm bảo lexitin hòa tan hoàn toàn trong dầu, 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 tiêu 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 liposom nano piperin theo giải pháp hữu ích được sử dụng trong các ngành công nghiệp 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.

Chất hoạt động bề mặt được sử dụng nhằm tạo sự ổn định và đồng nhất cho hệ, ngăn cản sự keo tụ, kết dính của các chất trong hệ, ở đây các tác giả sử dụng lexitin (các phospholipit). Trong quy trình này, các tác giả giải pháp hữu ích sử dụng lexitin từ đậu nành, an toàn cho người sử dụng và có giá thành hợp lý. Công thức phân tử của lexitin theo công bố của Willstatter năm 1918 gồm có axit glyxerophosphoric, axit béo và cholin, 3 thành phần này có thể ghép với nhau theo nhiều cách tạo ra nhiều loại lexitin. Hai phân tử axit béo hấp dẫn nhau nên chúng xếp trên cùng hướng, đầu của axit béo chứa gốc kỵ nước tạo nên phần kỵ nước của lexitin. Liên kết của C₂-C₃ ở gốc glyxerin có thể bị quay vận đi một góc 180° làm cho nhóm P phân cực nằm về chiều ngược lại với chuỗi axit béo, hình thành đầu ưa nước của lexitin. Do cấu trúc đặc biệt đó mà phân tử lexitin

vừa ưa nước vừa kỵ nước (ưa dầu). Đó là ưu điểm để ứng dụng lexitin tạo hệ liposom. Hệ liposom có thể nhốt các hoạt chất hòa tan trong nước (ưa nước) trong khoang chứa nước bên trong và các hoạt chất không tan trong nước (kỵ nước) trong màng hai lớp của chúng. Đặc tính thứ hai làm cho nó có thể sử dụng liposom để tạo thành hạt nano piperin tương thích với nước. Sau nhiều thử nghiệm tác giả chọn lexitin, dầu ôliu với tỉ lệ 1:3 theo khối lượng để tạo được hệ ổn định nhất.

(iii) Bước thứ ba: 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 800 đến 1000 vòng/phút từ 1 đến 2 giờ.

(iv) Bước thứ tư: Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 25°C và được bơm bằng cách sử dụng vòi phun siêu âm (Ultrasonic Atomizer Nozzle) ở tần số 60 Hz (kích thước giọt từ 10 µm đến 20 µm, công suất phun 10 ml/phút), vào nước cất với tỉ lệ nước cất và hỗn hợp chất mang và pha phân tán nằm trong khoảng từ 10:3 đến 15:3 theo khối lượng (nhiệt độ nước cất nằm trong khoảng từ 23 đến 26°C). Hỗn hợp huyền phù liposom - nước được cô đặc bằng cách cô quay bay hơi ở áp suất nằm trong khoảng từ 20 đến 30mm Hg và nhiệt độ dưới 55°C.

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 vòi phun 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) Bước thứ năm: đồng hóa hỗn hợp huyền phù liposom – nước bằng cách bơm qua hệ thống đồng hóa áp lực cao (high pressure homogenizer) 30Mpa (300bar). Đồng

hóa hỗn hợp huyền phù liposom – nước nhằm làm giảm kích thước các hạt thuộc pha phân tán và phân bố đều chúng trong pha liên tục để hạn chế sự tách pha dưới tác dụng của trọng lực, đảm bảo độ đồng đều, ổn định của dung dịch, tăng tuổi thọ cho sản phẩm.

Sử dụng đánh sóng siêu âm (ultrasonic) giúp tác động lên các hạt nano, làm cho chúng không kết dính lại với nhau, tuy nhiên phương pháp này có nhược điểm là đầu ultrasonic bằng kim loại nên khi siêu âm ở cường độ cao có thể làm sản phẩm nhiễm titan. Để đảm bảo an toàn cho sản phẩm nhóm tác giả đã thử nghiệm và chọn ra tần số 60hz để phân tách hạt nano mà vẫn đảm bảo an toàn cho sản phẩm. Tuy nhiên ở tần số này, sản phẩm nano không duy trì độ ổn định hạt lâu dài, hạn sử dụng của sản phẩm ngắn. Để tăng tuổi thọ và độ ổn định nhóm tác giả tiến hành bơm dung dịch đã thu được ở bước thứ tư qua hệ thống đồng hóa áp lực cao (high pressure homogenizers) 30Mpa để đảm bảo độ đồng đều, ổn định của dung dịch, tăng tuổi thọ cho sản phẩm.

Hệ liposom thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 7,5. 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 chất mang được giữ trong quá trình phân tán, trong khi hệ nano liposom có độ pH <7 thì liên kết này suy yếu dẫn đến hạt nano piperin sẽ bị phá hủy trong đường tiêu hóa.

Hệ liposom nano piperin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích có HLB (hydrophilic lipophilic balance - là độ cân bằng ưa kị nước có giá trị từ 0 đến 40) nằm trong khoảng từ 13 đến 18 là hệ liposom thân nước. Hệ liposom này có các hạt tiểu phân chứa piperin thân nước, không kết dính, kích thước của các hạt ổn định nằm trong khoảng từ 20 đến 150nm, 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.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ: Sản xuất 1000g hệ liposom nano piperin

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 80g piperin hòa tan trong 100g dung môi etanol bằng máy khuấy từ gia nhiệt KIA – Đức C-MAG HS 4/7/10 với tốc độ 400 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ thu được 180g pha phân tán.

Chuẩn bị chất mang liposom gồm 30g lexitin và 90 g dầu ôliu được trộn trong bể ổn nhiệt Labtech LWB-106D, 1200 W, ở nhiệt độ 50°C để đảm bảo lexitin hòa tan hoàn toàn trong dầu ôliu, khuấy đều trong 30 phút thu được 120g dung dịch chất mang.

Bổ sung 120g chất mang vào 180g pha phân tán, tiếp tục gia nhiệt hỗn hợp chất mang và pha phân tán đến nhiệt độ 50°C, khuấy với tốc độ 900 vòng/phút trong thời gian 2 giờ bằng máy khuấy từ gia nhiệt KIA – Đức C-MAG HS 4/7/10.

Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 25°C và được bơm bằng cách sử dụng vòi phun siêu âm (Ultrasonic Atomizer Nozzle, 100W, 30Khz) ở tần số 60 Hz (vòi phun siêu âm có kích thước giọt nằm trong khoảng từ 10 đến 20 μ m, công suất phun 10ml/phút) vào 1 lít nước cất (ở 25°C), thu được hỗn hợp huyền phù liposom - nước. Hỗn hợp huyền phù liposom - nước được cô đặc bằng cách cô quay bay hơi ở áp suất 25mm Hg và nhiệt độ dưới 55°C cho đến khi còn 1000g hỗn hợp huyền phù.

Đồng hóa hỗn hợp hỗn hợp huyền phù liposom - nước bằng cách bơm qua hệ thống đồng hóa áp lực cao 30Mpa bằng máy high pressure homogenizer có áp suất đồng hóa tối đa 60 Mpa. Thu được 1000g hệ liposom nano piperin là hỗn hợp đồng nhất, ổn định, đảm bảo kích thước hạt <200nm.

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 liposom nano piperin hoàn toàn trùng khớp. Điều này cho thấy hệ liposom 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 liposom. Kết quả cho thấy nồng độ piperin trong hệ liposom nano piperin nằm trong khoảng từ 8 đến 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 theo Hình 2 cho thấy kích thước hạt dao động từ nằm trong khoảng từ 20 đến 150nm chiếm tỉ lệ 81,3% 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
20-150	20-150	-40	> 12	Tan tốt trong nước, sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 30 ngày

Từ kết quả trên thấy rằng, hệ liposom có các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ hơn 200nm, có ổn định cao (>12 tháng), tan tốt trong nước và sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 30 ngày.

Theo 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 theo giải pháp hữu ích, trong đó bình A thể hiện piperin 95% phân tán trong nước đã biết, bình B thể hiện 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 (B); 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 (A).

Theo Hình 2, là kết quả ảnh phổ đo TEM kích thước hạt nano piperin thu được bằng quy trình giải pháp hữu ích, ta thấy kích thước hạt trung bình dao động trong khoảng 10 đến 200nm

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình sản xuất hệ liposom nano piperin theo giải pháp hữu ích đã thành công trong việc sản xuất hệ liposom có các hạt tiểu phân nano piperin có kích thước nhỏ hơn 200nm, 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 nano piperin phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ liposom nano piperin 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 liposom nano piperin bao gồm các bước:

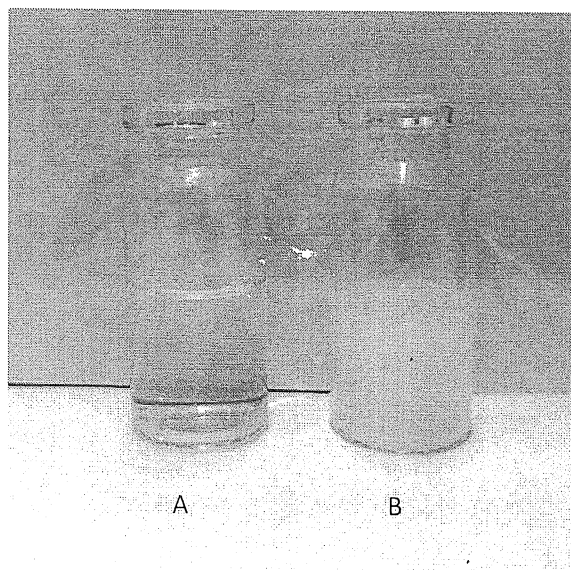
(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho piperin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ piperin: dung môi etanol là 8:10 theo khối lượng bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C trong thời gian nằm trong khoảng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

(ii) chuẩn bị chất mang liposom gồm lexitin và dầu ôliu với tỉ lệ 1:3 theo khối lượng được trộn trong bể ổn nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C để đảm bảo lexitin hòa tan hoàn toàn trong dầu, khuấy đều;

(iii) bổ sung chất mang liposom 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 800 đến 1000 vòng/phút trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ;

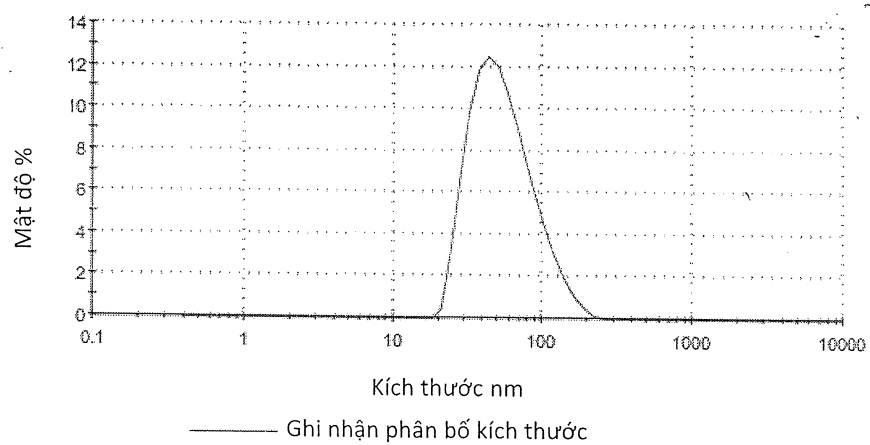
(iv) làm lạnh hỗn hợp thu được đến 25°C và bơm hỗn hợp đã làm lạnh này bằng cách sử dụng vòi phun siêu âm ở tần số 60 Hz, có kích thước giọt nằm trong khoảng từ 10 đến 20µm, vào vào nước cất với tỉ lệ nước cất và hỗn hợp chất mang và pha phân tán nằm trong khoảng từ 10:3 đến 15:3 theo khối lượng, với nhiệt độ nước cất nằm trong khoảng từ 23 đến 26°C, thu được hỗn hợp huyền phù liposom - nước;

(v) đồng hóa hỗn hợp huyền phù liposom - nước bằng cách bơm qua hệ thống đồng hóa áp lực cao 30Mpa để thu được hệ liposom nano piperin.



Hình 1

Phổ phân bố kích thước theo mật độ



Hình 2