



(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)



2-0003225

(51) **A61K 8/06**
2022.01

(13) **Y**

(21) 2-2023-00006

(22) 03/07/2019

(67) 1-2019-03548

(45) 25/07/2023 424

(43) 25/01/2021 394

(73) Công ty Cổ phần Công nghệ mới Nhật Hải (VN)

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

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

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

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano sesamin, trong đó quy trình này bao gồm các bước: a) chuẩn bị dung dịch sesamin; b) chuẩn bị hỗn hợp chất tạo nhũ PEG/EG/lecithin; c) tạo hỗn hợp vi nhũ tương; và d) đồng hóa hỗn hợp để thu được hệ vi nhũ tương nano sesamin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Sesamin là một loại lignan có công thức giống estrogen, được tìm thấy nhiều trong dầu mè. Các nghiên cứu cho thấy sesamin có rất nhiều tính chất sinh học đáng quý như chống oxy hóa, chống gốc tự do, chống viêm, ảnh hưởng đến chuyển hóa chất béo, ức chế chuyển hóa vitamin E và ức chế tế bào ung thư. Một nghiên cứu về tác dụng chống oxy hóa của sesamin ở tế bào thần kinh chuột đã được Peiyuan F Hsieh và các cộng sự thực hiện. Chuột được cho ăn chiết xuất có chứa 90% sesamin với liều lượng 30 mg/kg. Sau 3 ngày bổ sung sesamin, chuột được tiêm axit kainic (KA) là một chất tạo ra các gốc tự do dẫn đến các triệu chứng co giật ở bệnh động kinh. Kết quả công bố trong bài báo: *“Sesamin ameliorates oxidative stress and mortality in kainic acid-induced status epilepticus by inhibition of MAPK and COX-2 activation”* (2011) đã chứng tỏ sesamin có tác dụng bảo vệ tế bào PC12 và tế bào BV-2 khỏi tổn thương do KA gây ra, làm giảm tỷ lệ tử vong từ 22% xuống 0%.

Yasuo Matsumura và các cộng sự đã công bố tác dụng chống tăng huyết áp và phình đại mạch của sesamin trong bài báo: *“Antihypertensive Effect of Sesamin. I. Protection against Deoxycorticosterone Acetate-Salt-Induced Hypertension and Cardiovascular Hypertrophy”*. Nghiên cứu được thực hiện trên chuột, sau năm tuần bổ sung sesamin, độ dày và diện tích thành mạch được cải thiện. Kết quả cho thấy, sesamin rất hữu hiệu trong điều trị dự phòng tăng huyết áp và phình động mạch.

Các tác động của sesamin đến sự chuyển hóa chất béo đã được Rumi Emeda Sawada và các cộng sự nghiên cứu qua thí nghiệm nuôi cấy với tế bào gan chuột. Kết quả trong bài báo: *“Effects of Sesamin and Capsaicin on the mRNA Expressions of $\Delta 6$ and $\Delta 5$ Desaturases in Rat Primary Cultured Hepatocytes”* cho thấy sesamin làm giảm sự chuyển hóa tạo mỡ và tăng sự phát triển hệ mô và cơ.

Từ các tài liệu nghiên cứu tổng hợp được có thể thấy sesamin là một hợp chất thiên nhiên quý giá như khả năng ngăn ngừa bệnh cao huyết áp, hạn chế sự chuyển hóa tạo lipid trên thành mạch và gan. Tuy nhiên, nếu sử dụng sesamin qua đường uống thì khả năng sinh khả dụng của nó rất thấp do tính tan trong nước kém. Chính vì vậy, để giải quyết vấn đề hòa tan kém của sesamin đã có nhiều nghiên cứu chuyển hóa sesamin thành dạng chế phẩm tan tốt trong nước. Hiện nay, các nghiên cứu thường tập trung chuyển hóa các dược chất kém tan thành các dạng nano. Dưới kích thước nano các dược chất có khả năng tan tốt trong nước, độ đồng nhất, phân tán cao, khả năng phân bố trong tĩnh mạch tốt.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu công bố quy trình chuyển hóa sesamin thành các dạng nano khác nhau. Trong đó, tác giả Toshihiko Arita và các cộng sự đã tạo nano sesamin bằng thiết bị phun ở áp suất cao sử dụng dung dịch CO₂. Kết quả công bố trên tạp chí: *“Instant and supersaturated dissolution of naproxen and sesamin (poorly water-soluble drugs and supplements) nanoparticles prepared by continuous expansion of liquid carbon dioxide solution through long dielectric nozzle”*, các hạt nano sesamin tạo thành có kích thước 60,2 nm. Ưu điểm của phương pháp này là tạo được chế phẩm sesamin có kích thước bé, hàm lượng cao, không cần phải gia nhiệt và không cần bổ sung dung môi và chất hoạt động bề mặt. Nhược điểm của phương pháp là thiết bị phức tạp, giá thành cao.

Tác giả Prachya Kongtawelert đã sử dụng phương pháp tạo phức sesamin với poloxamer. Trong sáng chế: *“Process of improving water solubility of sesamin”* sesamin tạo thành ở dạng bột và có hàm lượng cao 70%. Nhưng ngược điểm của phương pháp này là kích thước hạt thu được to sẽ ảnh hưởng đến quá trình vận chuyển hấp thụ dược chất.

Một phương pháp khác nhằm tăng khả năng hòa tan của sesamin đã được Hideyuki Sato và các cộng sự nghiên cứu là sử dụng chất mang là glycosylat gồm Stevia-G, Rutin-G và Hesperidin-G. Kết quả trong bài báo: *“Development of sesamin-loaded solid dispersion with α -glycosylated stevia for improving physicochemical and nutraceutical properties”* cho thấy chế phẩm sesamin tạo thành có dạng bột, khả năng hòa tan đã được tăng lên 190 lần. Nhược điểm của phương pháp là kích thước hạt lớn, thời gian chuyển hóa chậm.

Theo tìm hiểu của tác giả, hiện nay có rất nhiều phương pháp tạo các chế phẩm sesamin dạng nano có khả năng hấp thụ tốt qua đường tiêu hóa. Các nghiên cứu đã nêu trên đều có những ưu nhược điểm riêng và điểm hạn chế chung của các nghiên cứu trên là khả năng phân bố và hấp thụ của các chế phẩm tạo thành còn thấp. Vì vậy, giải pháp hữu ích này sẽ đưa ra quy trình tạo chế phẩm nano sesamin đơn giản mà tính sinh khả dụng của chế phẩm cao. Hơn nữa, ở Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu tạo chế phẩm sesamin dạng nano được công bố. Nên quy trình được đề cập trong giải pháp hữu ích là tạo ra hệ vi nhũ tương nano sesamin có độ tan cao, cải thiện tính thấm qua màng tế bào, hoạt tính ổn định, độ bền hệ vi nhũ tương cao. Vi nhũ tương là một hệ phân tán có kích thước hạt từ 10 nm đến 100 nm, có độ trong suốt cao, bền nhiệt động học, phân tán tốt trong nước và dầu, đồng thời giữ được hoạt tính của chất phân tán trong thời gian khá dài. Với những ưu điểm trên, phương pháp điều chế hệ vi nhũ tương hiện đang được ứng dụng trong công nghệ thực phẩm, dược phẩm và mỹ phẩm.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là tạo chế phẩm sesamin có độ tan cao, cải thiện tính thấm qua màng tế bào, hoạt tính ổn định và có độ bền hệ vi nhũ tương cao. Để đạt được mục đích này, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano sesamin như sau:

- a) chuẩn bị dung dịch sesamin;
- b) chuẩn bị hỗn hợp chất tạo nhũ PEG/EG/lecithin;
- c) tạo hỗn hợp vi nhũ tương; và
- d) đồng hóa hỗn hợp để thu được hệ vi nhũ tương nano sesamin.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 là hình ảnh thể hiện kích thước tiểu phân sesamin chụp bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM).

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

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

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

a) Chuẩn bị dung dịch sesamin:

Sesamin được hòa tan vào dung môi etanol theo tỷ lệ là 1:20 (g/g) ở nhiệt độ 40°C kết hợp rung siêu âm cho đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất. Dung môi etanol là một chất dễ bay hơi, hòa tan tốt sesamin và đã được sử dụng nhiều trong ngành thực phẩm và dược phẩm. Vì vậy, đây là dung môi an toàn thích hợp để tạo dung dịch sesamin. Tỷ lệ hòa tan phù hợp theo tính toán để đạt được chế phẩm có hàm lượng mong muốn là 1g sesamin trong 20g etanol.

b) Chuẩn bị hỗn hợp chất tạo nhũ PEG/EG/lecithin:

Hỗn hợp PEG 1000, EG lecithin được trộn với tỷ lệ 3:30:1 (g/g/g) và được khuấy trộn trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 40°C. PEG là một polyme tổng hợp không độc, không thể hiện tính kháng nguyên, có hệ số phân bố dầu nước thích hợp. PEG đã được được điển các nước công nhận làm tá dược cho nhiều dạng thuốc khác nhau như dạng uống, dạng tiêm truyền và dùng trên da. Lecithin được tinh chế từ đậu nành có chứa một lượng lớn phospholipid, có tính chống oxy hóa cao. Ngoài ra, lecithin còn có tác dụng tăng cường quá trình hấp thụ các chất béo, môi trường hòa tan tốt các vitamin. Do đó, hỗn hợp tạo nhũ PEG/EG/lecithin được sử dụng để tăng khả năng hấp thụ vận chuyển sesamin trong cơ thể, đồng thời là chất bảo vệ sesamin khỏi các tác nhân oxy hóa.

c) Tạo hỗn hợp vi nhũ tương:

Dung dịch sesamin được trộn với hỗn hợp chất tạo nhũ với tỷ lệ 10:90 (g/g) trong thiết bị tạo nhũ với nhiệt độ 40°C trong 10 phút để tạo thành hỗn hợp đồng nhất.

d) Đồng hóa hỗn hợp để thu được hệ vi nhũ tương nano sesamin:

Hỗn hợp vi nhũ tương thu được ở bước c) được để qua đêm, ở nhiệt độ phòng, sau đó được đồng hóa với tốc độ 2000 vòng/ phút và lặp lại 5 lần để loại bỏ dung môi và thu được hệ vi nhũ tương nano sesamin.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Chế tạo 100 g hệ vi nhũ tương nano sesamin

Chuẩn bị dung dịch sesamin bằng cách hòa tan 2g sesamin vào 40g dung môi etanol ở nhiệt độ 40°C kết hợp rung siêu âm cho đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất.

Chuẩn bị hỗn hợp chất tạo nhũ PEG/EG/lecithin bằng cách trộn 9g PEG 1000 vào 90g EG, sau đó bổ sung 3g lecithin. Hỗn hợp được khuấy trộn trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 40°C.

Trộn 10g dung dịch sesamin được trộn với 90g hỗn hợp chất tạo nhũ trong thiết bị tạo nhũ ở nhiệt độ 40°C trong 10 phút để tạo thành hỗn hợp đồng nhất.

Hỗn hợp vi nhũ tương trên được để qua đêm, ở nhiệt độ phòng, sau đó được đồng hóa với tốc độ 2000 vòng/phút và lặp lại 5 lần để loại bỏ dung môi và thu được 100g hệ vi nhũ tương nano sesamin.

Tiến hành thí nghiệm như phần mô tả chi tiết giải pháp hữu ích ở trên. Sản phẩm tạo thành được tiến hành kiểm tra với các phương pháp phân tích hiện đại. Kết quả phân tích như sau:

1. Kết quả đo HR-TEM

Hệ vi nhũ tương sesamin phân tán trong nước theo tập hợp, mỗi tập hợp gồm một số hạt hình hình que có chiều dài khoảng 50nm và chiều rộng khoảng 10nm.

2. Kết quả phân tích hàm lượng

Hàm lượng của sesamin trong mẫu được đo bằng HPLC. Kết quả định lượng cho thấy hàm lượng sesamin trong mẫu phân tích đạt 6,96%.

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

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

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị	Phương pháp thử	Kết quả
10.1	Tổng vi sinh vật hiếu khí	CFU/mL	ISO 4833-1:2013	KPH (LOD:1 CFU/mL)
10.2	<i>Cl. Perfringens</i>	CFU/mL	TCVN 4991:2005	KPH (LOD:1 CFU/mL)
10.3	Coliforms	CFU/mL	TCVN 6848:2007	KPH (LOD:1 CFU/mL)
10.4	<i>E. coli</i>	CFU/mL	TCVN 7924 -2:2008	KPH (LOD:1CFU/mL)
10.5	Tổng số bào tử nấm men-mốc		TCVN 8275-1:2010	KPH (LOD:1 CFU/mL)
10.6	Hàm lượng Cadmi	mg/kg	H.HD.QT.429(ICP-MS)	KPH (LOD:0,004 mg/kg)
10.7	Hàm lượng Chì	mg/kg	H.HD.QT.429(ICP-MS)	0.037
10.8	Độ pH	-	H.HD.QT.070	7,29
10.9	Tỷ trọng	g/mL	NIFC.05.M.197	1,076

KPH: không phát hiện

LOD: giới hạn phát hiện

Kết quả cho thấy, mẫu sesamin chế tạo được đạt các chỉ tiêu về an toàn thực phẩm.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Đã chế tạo thành công hệ vi nhũ tương nano sesamin có chứa các tiểu phân nano sesamin có kích thước tiểu phân trong khoảng 50nm, hàm lượng sesamin trong hệ vi nhũ tương là 6,96%.

YÊU CẦU BẢO HỘ

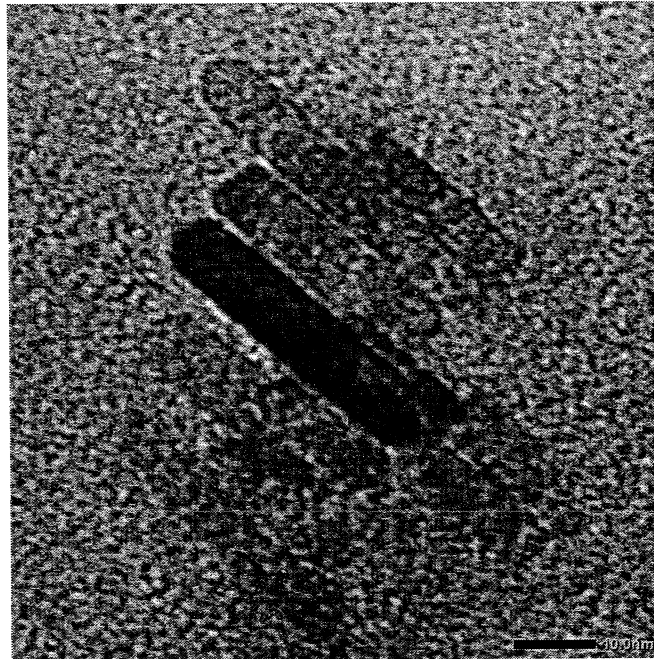
1. Quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano sesamin bao gồm các bước:

a) chuẩn bị dung dịch sesamin: hòa tan sesamin vào dung môi etanol theo tỷ lệ là 1:20 (g/g) ở nhiệt độ 40°C kết hợp rung siêu âm cho đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất;

b) chuẩn bị hỗn hợp chất tạo nhũ PEG/EG/lecithin: trộn hỗn hợp PEG 1000, EG, lecithin theo tỷ lệ PEG:EG:lecithin là 3:30:1 (g/g/g) và khuấy trộn trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 40°C;

c) tạo hỗn hợp vi nhũ tương: trộn dung dịch sesamin với hỗn hợp chất tạo nhũ PEG/EG/lecithin theo tỷ lệ tương ứng là 10:90 (g/g) trong thiết bị tạo nhũ với nhiệt độ 40°C trong 10 phút để tạo thành hỗn hợp đồng nhất; và

d) đồng hóa hỗn hợp để thu được hệ vi nhũ tương nano sesamin: để hỗn hợp vi nhũ tương thu được ở bước c) qua đêm, ở nhiệt độ phòng, sau đó đồng hóa với tốc độ 2000 vòng/phút và lặp lại 5 lần để loại bỏ dung môi và thu được hệ vi nhũ tương nano sesamin.



Hình 1