(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0036793**

(51)[7] **B01F 3/08**

(13) **B**

(21) 1-2019-00608

(22) 31/01/2019

(45) 25/09/2023 426

(43) 25/06/2019 375A

(73) Công ty cổ phần Wakamono (VN)
95 Trần Trọng Cung, phường Tân Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh

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

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

(54) QUY TRÌNH SẢN XUẤT HỆ VI NHŨ TƯƠNG NANO OMEGA-3

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano omega-3 bao gồm các bước: (i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho các axit béo omega-3 gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C; (ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt PEG (polyetylen glycol) dạng lỏng chiếm từ gia nhiệt độ từ 40 đến 60°C, khuấy đều; (iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ 3:1 theo khối lượng, tiếp tục gia nhiệt pha phân tán 40-60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút, trong môi trường hút chân không; (iv) nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt 60°C, bổ sung (ACRYSOL K-140) 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 6:4 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng 60 đến 80°C, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C trong 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 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, 400 đến 800 vòng/ phút; (v) lọc sản phẩm bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano trước khi chiết rót đóng gói.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano omega-3.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Omega-3 là một nhóm các axit béo chưa no có nhiều nối đôi, và nối đôi cần nhất ở vị trí cacbon thứ 3, mà cơ thể chúng ta không tự tổng hợp được, phải bổ sung thông qua thực phẩm. Axit béo omega-3 có nhiều trong các loại cá ở vùng biển lạnh và sâu như cá ngừ, cá hồi, cá thu…

Các axit béo chưa no nhiều nối đôi như axit linoleic (Cis-9,12-Octadecadienoic axit, C18:2) và alpha axit linolenic (Cis-9,12,15-Octadecatrienoic axit, C18:3) còn được phân loại là axit béo omega-6 và omega-3, có vai trò rất quan trọng trong dinh dưỡng động vật, nhất là ở người. Các axit béo omega-3 có chức năng quan trọng trong việc hình thành mô thần kinh và mắt, đáp ứng cho các hoạt động ổn định của hệ thống tim mạch và điều hòa hoạt động của hệ thống miễn dịch (Neuringer et al., 1988; Levinson et al., 1990). Axit béo omega-3 được sử dụng trong nhiều loại thực phẩm chức năng để đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng của hệ thống sinh học con người. Tuy nhiên, nó không ổn định trong quá trình xử lý và lưu trữ, không tan trong nước có sinh khả dụng thấp nếu sử dụng thông thường, dễ bị biến tính. Nhũ tương nano có thể được sử dụng như hệ thống phân phối để tăng tính ổn định (Karthik, P. Et al., 2016). Nhu cầu về quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ hơn 100nm, đồng đều, khả năng hòa tan tốt hơn trong nước và vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính omega-3 trong quá trình nano hóa. Nhũ tương nano thuận lợi cho sự hấp thụ trong ruột, nó dễ dàng phân tán trong môi trường chất lỏng. Hệ vi nhũ nano omega-3 giúp tăng hấp thu, đặc biệt là bệnh nhân ung thư, những người gặp vấn đề khi nuốt các dạng bào chế rắn. Đóng gói trong hạt nano và công thức như hệ thống O/W (là hệ dầu/nước, giọt phân tán trong nước) giảm thiểu mùi tanh và vị không mong muốn của omega-3.

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 điều chế hệ vi nhũ tương của hợp chất thuộc nhóm polyphenol thân dầu bằng cách sử dụng siêu âm với chất hoạt động bề mặt dạng non-ionic và một dung môi dạng non-ionic để tăng khả năng hòa tan trong nước.Cụ thể sáng chế này nói vềquá trình nano hóa curcumin và các dẫn xuất của curcumin, không áp dụng được cho các chất khác.

Tác giả và đồng sự trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN106723052A đề cập đến một phương pháp chuẩn bị nhũ tương nano dầu hạt lanh giàu omega-3. Quy trình nói trên tạo ra các hạt tiểu phân có kích thước lớn khoảng 500nm.

Các quy trình nói trên tạo ra các hạt tiểu phân có kích thước lớn hơn 100nm trở lên, nên hiệu quả hòa tan trong nước chưa cao. Quy trình tạo các hạt tiểu phâncurcumin và dẫn xuất curcumin không thể áp dụng cho omega-3 vì sẽ làm mất hoạt tính omega-3.

Do đó,nhu cầu về quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ hơn 100nm, đồng đều, khả năng hòa tan tốt hơn trong nước và vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính omega-3 trong quá trình nano hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano axit béo omega-3 tạo các hạt có kích thước nhỏ hơn 100nm, đồng đều, có khả năng hòa tan trong nước mà hoạt tính và cấu trúc không đổi giúp làm tăng hiệu quả sử dụng của hoạt chất axit béo omega-3, 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 axit béo omega-3 theo sáng chế bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho axit béo omega-3 gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C;

(ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt PEG (polyetylen glycol) dạng lỏng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy đều;

(iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ3:1 theo khối lượng, tiếp tục giữ nhiệt độ pha phân tán nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút trong môi trường hút chân không;

(iv) nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt 60°C, bổ sung ACRYSOL K-140 (dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40) vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu ở bước (iii) theo tỷ lệ 6:4 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành được bằng cách hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt độ trong 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 độtrong khoảng từ 40 đến 60°C; tiến hành nhũ hóa trong thiết bị tạo nhũ toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ khuấy nằm trong khoảng từ 400đến 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 omega-3 đã biết (A) và nano omega-3 thu được bằng quy trình theo sáng chế (B);

Hình 2 là ảnh kết quả phổ đo TEM kích thước hạt nano omega-3 thu được bằng quy trình theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano omega-3 theo sáng chế được thực hiện như sau:

(i) Bước thứ nhất: chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho các axit béo omega-3 gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C. Việc gia nhiệt tạo điều kiện để pha phân tán có thể kết hợp với chất mang PEG tốt hơn. Việc sử dụng khuấy và gia nhiệt để tạo omega-3 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 omega-3 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 40 đến 60°C, khuấy đều.

Khi sử dụng, omega-3 dễ bị biến tính do ánh sáng, nhiệt độ, 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 omega-3, với kích thước nhỏ có màng bao sinh học, cấu trúc có độ ổn định, không kết dính và độ hòa tan cao. Bởi vì hệ vi nhũ theo sáng chế được sử dụng trong các ngành công nghiệp thực phẩm và dược phẩm, nên các chất được lựa chọn sử dụng phải có độ an toàn cao, không có độc tính và ít tác dụng phụ.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các quá trình vận chuyển thuốc có thể được nâng cao hiệu quả nhờ những hệ dẫn thuốc có nguồn gốc từ các loại polyme: polyme thiên nhiên ưa nước như protein (gelatin, albumin), polysacarit (alginat, dextran, chitosan), polyme tổng hợp kỵ nước như polyeste (poly (ε-capprolacton), poly axit lactic, poly axit lactic-co-glycolic. Các chất mang polyme với hàm lượng tải dược chất khá cao có thể đem tới nhiều thuận lợi về mặt dược động học như dược chất được giữ ổn định, có thể sử dụng để điều trị trong thời gian dài bằng quá trình nhả chậm thuốc theo sự phân hủy polyme, sự phân bố sinh học của dược chất, tính hướng đích, tính thấm qua màng tế bào,... có thể được điều khiển bằng các tính chất hóa lý của polyme.

(iii) Bước thứ ba: bổ sung chất mang vào pha phân tán (theo tỷ lệ 3:1), tiếp tục gia nhiệt pha phân tán đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80 °C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút.

(iv) Bước thứ tư: nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt 80°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 lệ3:1 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến

700 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành được bằng cách hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt độ trong 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 40 đến 60°C.

Bằng các nghiên cứu lý thuyết và thực nghiệm, các tác giả sáng chế nhận thấy rằng để sản xuất nano omega-3 tan tốt trong nước, thì hệ vi nhũ tương này ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Việc lựa chọn chất nhũ hóa để tăng tính bền của hệ vi nhũ tương dựa vào đặc điểm của hệ vi nhũ tương (dạng hệ vi nhũ tương dầu trong nước, dạng hệ vi nhũ tương nước trong dầu,...). Vì vậy, các tác giả sáng chế đã lựa chọn chất nhũ hóa là ACRYSOL K-140 (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 có độ an toàn cao. Các tác giả sáng chế đã tiến hành rất nhiều thử nghiệm để xác định được với tỷ lệ PEG: dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 là 40:60 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 các axit béo omega-3 và hỗn hợp chất mang. Phần thân dầu của dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 tạo liên kết với các axit béo omega-3 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 omega-3 và với cấu trúc này bảo vệ tốt hoạt tính omega-3.

Như vậy, việc tạo hệ vi nhũ tương nano omega-3 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 ởnhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5 giờ, sau đó tiến hành nhũ hóa trong thiết bị nhũ nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, với tốc độ khuấy nằm trong khoảng 400 đến 800 vòng/ phút.

Hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo sáng chế có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 7,4. Với giá trị độ pH này, các hạt tiểu phân tồn tại ổn định do trong môi trường trung tính này liên kết giữa omega-3 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 omega-3 sẽ bị phá hủy trong đường tiêu hóa.

Hệ vi nhũ tương nano omega-3 thu được bằng quy trình theo sáng chế có chỉ số cân bằng ưa nước – ưu béo viết tắt là 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 omega-3 thân nước, không kết dính, kích thước của các hạt ổn định nằm trong khoảng từ 30 đến 80 nm, nên có thể thâm nhập dễ dàng qua màng tế bào để phát huy hiệu quả và tăng độ hòa tan của omega-3 trong nước, từ đó làm tăng tính sinh khả dụng của chất.

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

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ: Sản xuất 100 ml hệ vi nhũ tương nano omega-3

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 10g axit béo omega-3 khuấy ở tốc độ 400 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C.

Tạo chất mang: 30ml PEG được gia nhiệt đến 60°C. Bổ sung 30ml chất mang vào pha phân tán đã chuẩn bị ở trên, tiếp tục gia nhiệt pha phân tán đến 60°C, khuấy với tốc độ 600 vòng/phút, trong môi trường chân không. Tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang PEG và chất nhũ hóa ACRYSOL K-140 (60ml) trong thiết bị tạo nhũ LSP – 500 với tần số là 20 KHz ở tốc độ khuấy 600 vòng/phút, ởnhiệt độ 80°C, tiếp tục khuấy ở tốc độ 600 vòng/phút trong 4 giờ, trong môi trường chân không. Kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành được bằng cách hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt trong suốt 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. Ở nhiệt độ 50°C thực hiện nhũ hóa ở tốc độ 500 vòng/phút, trong 30 phút.

Trước khi chiết rót, sản phẩm được bơm qua hệ thống lọc nano mục đích loại bỏ lượng omega-3 dư không tạo thành hạt tiểu phân, thu 100 ml được hệ vi nhũ tương nano omega-3 phân tán tốt trong nước.

Bằng phương pháp đo phổ bằng UV-vis các tác giả sáng chế đã nhận thấy là vị trí các pick của omega-3 nguyên liệu và hệ vi nhũ tương nano omega-3 hoàn toàn trùng khớp. Điều này cho thấy hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo sáng chế vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính omega-3 trong quá trình nano hóa. Sử dụng phương pháp đo phổ bằng UV-Vis để định lượng hàm lượng omega-3 trong hệ vi nhũ. Kết quả cho thấy nồng độ omega-3 trong hệ vi nhũ tương nano omega-3 nằm trong khoảng từ 8% đến 10%.

Tiến hành đo kích thước hạt nano omega-3 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 10nm đến 50nm chiếm tỉ lệ gần như tối đa 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.

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

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 ACRYSOL K-140, thu được hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ (từ 10nm đến 50 nm), 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 omega-3 đã biết và nano omega-3 thu được bằng quy trình theo sáng chế, trong đó bình A thể hiện omega-3 đã biết phân tán trong nước, bình B thể hiện nano omega-3 phân tán trong nước thu được bằng quy trình theo sáng chế. Nano omega-3 thu được bằng quy trình theo sáng chế phân tán hoàn toàn trong nước tạo dung dịch trong suốt, đồng nhất, trong khi omega-3 đã biết không tan trong nước, nổi trên bề mặt.

Theo Hình 2, là kết quả ảnh phổ đo TEM kích thước hạt nano omega-3 thu được bằng quy trình sáng chế, ta thấy kích thước hạt trung bình là 12,27nm, với mật độ 100%, với đỉnh phổ 1 có đương kính hạt 12,69nm, chiều rộng 2,874nm. Các hạ có sự đồng đều về kích thước, dao động trong khoảng 10-50nm (Hình 2), không xuất hiện các đỉnh phổ khác.

Bảng dưới đây thể hiện các số liệu đo:

		Đường kính (nm)	Mật độ %	Chiều rộng (nm)
Kích thước hạt trung bình (d.nm): 12,27	Đỉnh phổ 1	12,69	100	2,874
Pdl: 0,077	Đỉnh phổ 2	0,00	0,00	0,00
Khả năng chặn: 0,939	Đỉnh phổ 3	0,00	0,00	0,00
Kết quả đánh giá: tốt				

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano omega-3 theo sáng chế đã thành công trong việc sản xuất hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân nano omega-3 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 omega-3 trong quá trình nano hóa.

Các chất được sử dụng trong quy trình sản xuất nano omega-3 phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ vi nhũ tương nano omega-3 thu được từ quy trình theo sáng chế có độ an toàn cao khi sử dụng.

Quy trình theo sáng chế đơn giản, dễ thực hiện và phù hợp với các điều kiện thực tế hiện nay của nước ta.

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano omega-3 bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho các axit béo omega-3 gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C;

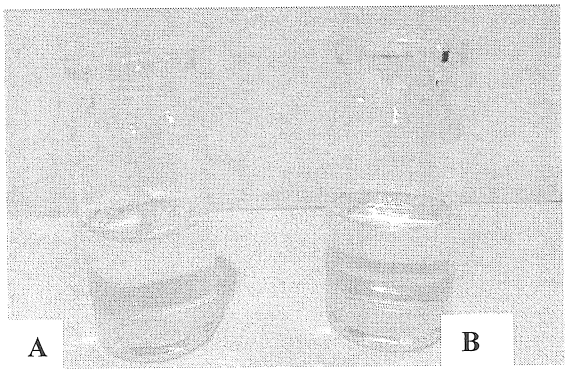
(ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt PEG (polyetylen glycol) dạng lỏng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy đều;

(iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ 3:1 theo khối lượng, tiếp tục giữ nhiệt độ pha phân tán nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút trong môi trường hút chân không;

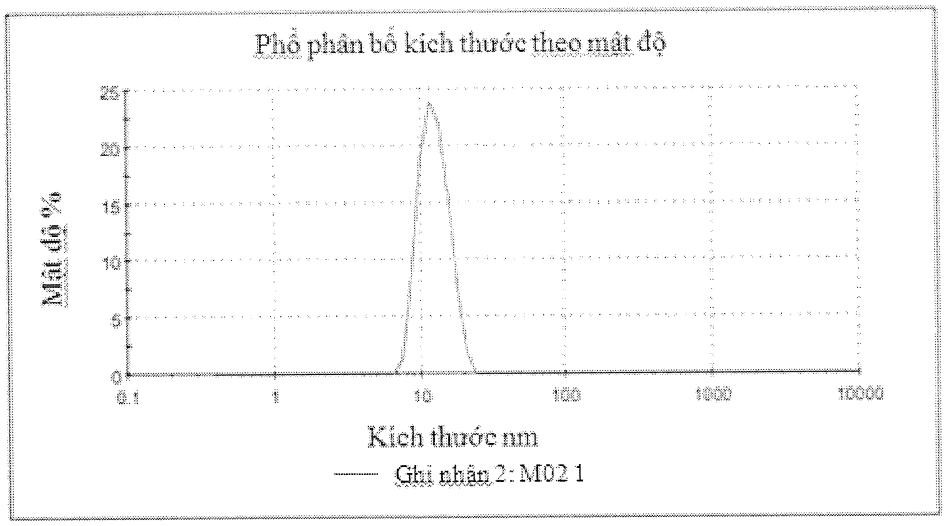
(iv) nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt 60°C, bổ sung ACRYSOL K-140 (dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40) vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu được ở bước (iii) theo tỷ lệ 6:4 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5 giờ,

kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành được bằng cách, trong thời gian diễn ra quá trình nhũ hóa trên đây, hòa tan mẫu dung dịch nhũ hóa vào nước và đo độ trong, nếu không đạt độ trong suốt thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, hạ nhiệt độ từ từ cho đến khi nhiệt độ còn nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C; tiến hành nhũ hóa trong thiết bị tạo nhũ 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.


A
B

Hình 1


Phổ phân bố kích thước theo mật độ
Mật độ %
25
20
15
10
5
0
0.1
1
10
100
1000
10000
Kích thước nm
Ghi nhận 2: M02 1

Hình 2