



(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)



2-0003269

(51)
2020.01

**A61K 8/06; A61K 9/107; A61K 8/92; A61K
31/00**

(13) **Y**

(21) 2-2022-00123

(22) 18/02/2020

(67) 1-2020-00871

(45) 25/08/2023 425

(43) 25/06/2020 387ASC

(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 DẦU ARGAN

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano dầu argan bao gồm các bước: (i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho dầu argan hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng dầu argan: dung môi etanol là 8:10 ở 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 trong thời gian nằm trong khoảng từ 4 đến 8 giờ; (ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt hỗn hợp propylen glycol monocaprylat và lexitin theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 5:1,5 đến 6:1 đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°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: 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 40:62 đến 40:60 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 5h, 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 thời gian nằm trong khoảng từ 30 đến 60 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.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Dầu argan là loại dầu thực vật được chiết xuất từ nhân hạt của cây argan (có tên khoa học là *argan ia spinosa spinosa* L) ở Ma-rốc (Morocco), châu Phi. Dầu argan có màu vàng trong và mùi thơm nhẹ, là một loại dầu tự nhiên giàu chất dinh dưỡng được dùng trong ẩm thực, chữa vết thương, giảm đau và mỹ phẩm dưỡng da. Dầu argan chứa vitamin E (loại tocopherol), các chất chống oxy hóa phenol, các caroten, squalen và các axit béo thiết yếu cùng nhiều dưỡng chất khác. Các phenol tự nhiên chính trong dầu argan là: axit caffeic, oleuropein, axit vanillic, tyrosol, catechol, resorcinol, epicatechin và catechin. Dầu argan chứa thành phần dưỡng chất có tính chống viêm, chống gốc tự do, tăng cường sức đề kháng, hạn chế cholesterol, bảo vệ hệ tim mạch, tiêu hóa,.. Dầu argan giàu vitamin E có khả năng chống ô xi hóa cao hơn so với dầu oliu, giúp làm dịu và giảm các tổn thương da. Chúng giúp các vết thương, vết nứt da, vết bỏng, bong tróc nhanh lành hơn và giảm đau. Các nghiên cứu chứng minh dầu argan có thể làm giảm các triệu chứng của bệnh eczema, vẩy nến.

Tuy nhiên, dầu argan 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, các chất béo trong dầu argan làm cho nó dễ bị ôi thiu. Do đó phải bảo quản dầu argan khỏi tác động của ánh sáng và nhiệt và sử dụng dầu trong vòng sáu tháng kể từ khi mở nắp. Nhũ tương nano có thể được sử dụng như hệ thống phân phối để tăng tính ổn định (Karthik, P. và các cộng sự, 2016). Nhũ tương nano tạo thuận lợi cho sự hấp thụ trong ruột, nó dễ dàng phân tán trong môi trường chất lỏng. Hệ vi nhũ tương nano dầu argan 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 dầu argan.

Carla Arancibia và các cộng sự năm 2017 đã nghiên cứu đề tài “So sánh hiệu quả của các chất nhũ hóa tự nhiên và tổng hợp về tính ổn định oxy hóa và vật lý của các hạt nano dựa trên dầu bơ” (Comparing the effectiveness of natural and synthetic emulsifiers on oxidative and physical stability of avocado oil-based nanoemulsions). Kết quả nghiên cứu so sánh giữa tween 80 và lexitin cho thấy tween 80 hoạt động tốt hơn, tuy nhiên nghiên cứu này được tiến hành ở mô hình thí nghiệm, chưa thể áp dụng vào sản xuất và chỉ dừng ở mức so sánh chọn chất tối ưu hơn.

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. Phương pháp này tạo ra các hạt tiểu phân có kích thước lớn khoảng 500nm và hàm lượng dầu hạt lanh dưới 20%, không ổn định trong nước.

Tác giả Sirikarn Pengona và các cộng sự trong nghiên cứu “The effect of surfactant on the physical properties of coconut oil nanoemulsions”, 2018, đã phát triển dạng dầu dừa tương thích với nước thông qua quá trình nhũ hóa nano. Kết quả cho thấy các hạt nano dầu dừa sử dụng polyetylen glycol octyl phenyl ete (PGO), polyoxyetylen sorbitan monostearat (POS), dầu thầu dầu hydro hóa polyetylen glycol (polyetylen glycol hydrogenated castor oil - PHC) làm chất hoạt động bề mặt cho chỉ số kem thấp mà cho thấy độ ổn định tuyệt vời, trong khi những chất chứa natri lauryl sulfat (sodium lauryl sulfate - SLS) và poloxamer 407 (PLX) cho chỉ số kem cao hơn mà cho thấy độ ổn định vật lý thấp hơn. Kích thước giọt của các hạt nano giảm từ 33 μm xuống dưới 200nm với sự gia tăng lượng PHC từ 1% đến 10% khối lượng. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, các hạt có kích thước lớn 200nm và các hạt không đồng đều và tỷ lệ dầu trong hệ chỉ đạt 5%, không ổn định trong nước.

Nhìn chung, các quy trình nêu trên chủ yếu tạo ra các hạt tiểu phân có kích thước lớn hơn 100nm trở lên, nên hiệu quả phân tán trong nước chưa cao, thời gian ổn định ngắn, không đáp ứng được nếu áp dụng vào sản phẩm thực tế, các nghiên cứu ở mô hình

thí nghiệm, sử dụng dụng cụ thiết bị và các bước phức tạp khó áp dụng quy mô công nghiệp và không thể điều chỉnh tạo được kích thước hạt mong muốn để áp dụng cho từng dòng sản phẩm, đặt biệt hàm lượng dầu được dẫn trong hệ thấp, dưới 20% và có sử dụng PEG, do đó chưa đáp ứng được nhu cầu sử dụng.

Đã biết đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Việt Nam số 1-2019-00608 (số công bố VN 63895, công bố ngày 15/06/2019) đã bộc lộ quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano omega-3 bao gồm các bước: (i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 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 đến 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 ở 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 dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 (ACRYSOL K-140) 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 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 hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, khuấy ở tốc độ từ 400 đến 800 vòng/phút; (v) lọc sản phẩm bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano trước khi chiết rót đóng gói. Quy trình này sản xuất hệ vi nhũ tương nano omega-3 khác với sáng chế là dầu argan, hai chất này có các đặc tính khác nhau. Với hệ quy trình sản xuất dầu argan cần xử lý với ethanol trong khi omega-3 thì không và các bước xử lý khác nhau.

Đã biết đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Việt Nam số 1-2019-02608 (số công bố VN 67476, công bố ngày 15/07/2019) đã bộc lộ quy trình sản xuất nano cannabidiol bao gồm các bước: (i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho cannabidiol (CBD) hòa tan trong dung môi ethanol với tỷ lệ khối lượng CBD: thể tích dung môi ethanol là 8:10 ở 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 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 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; (iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ 60:40 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 TWEEN 80 và (dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 (PEG-40 hydrogenated castor oil hay ACRYCOL K-140) tỉ lệ 30:70 theo khối lượng 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 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 1 đến 2h, 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 nhiệt độ còn nằm 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) đồng hóa hỗn hợp bằng cách bơm qua hệ thống đồng hóa áp lực cao ở 30Mpa; (vi) lọc sản phẩm bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano trước khi chiết rót đóng gói. Quy trình này để sản xuất nano với chất đầu vào là cannabidiol khác với quy trình sáng chế này đầu vào là dầu argan, hai chất khác nhau. Quy trình số 1-2019-02608 sử dụng hệ phân tán gồm Tween và PEG-40 khác với sáng chế.

Đã biết công bố đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN 101601695 A, công bố ngày 16/12/2019, đã bộc lộ chế phẩm tự vi nhũ hóa dạng nano chứa chiết xuất triteroen từ nấm Linh Chi sử dụng hoạt chất bề mặt là polysorbat 80 (Tween 80) và polysorbat 60 (Tween 60), lecithin và sử dụng pha dầu là propylen glycol monocaprylat (xem ví dụ 7 và ví dụ 9). CN 101601695 A cũng đã bộc lộ tỷ lệ pha dầu propylen glycol monocaprylat và pha phân tán là 4:1, tỷ lệ hoạt chất bề mặt với chất phân tán là 10:1 (xem ví dụ 7). Tài liệu sử dụng chiết xuất triteroen từ nấm Linh Chi khác với dầu dừa, hệ các chất sử dụng khác nhau.

Do đó, có nhu cầu về quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano dầu argan cho phép tạo ra các hạt tiểu phân dầu với kích thước theo mong muốn của nhà sản xuất, nhỏ hơn 100nm, và tỉ lệ hàm lượng dầu cao 20%, tạo ra các hạt đồng đều, thời gian ổn định của hạt lâu trong vòng hai năm, khả năng phân tán tốt hơn trong nước và ổn định trong hệ nước lâu dài vẫn giữ được cấu trúc ổn định, hoạt tính của các hoạt chất và các hạt vi nhũ tạo ra phải ổn định trong quy trình sản xuất công nghiệp, có khả năng ứng dụng cao cả trong thực phẩm, dược phẩm và mỹ phẩm.

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 dầu argan có kích thước hạt nhỏ hơn 100nm mà hoạt tính và cấu trúc không đổi giúp làm tăng hiệu quả sử dụng của hoạt chất dầu argan, 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 dầu argan theo giải pháp hữu ích bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho dầu argan hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng dầu argan: 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 hỗn hợp capryol 90 (propylen glycol monocaprylat) và lexitin theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 5:1,5 đến 6:1 đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°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

(PEG-40 hydrogenated castor oil) vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 40:62 đến 40:60 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 5h, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan 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 trong thời gian nằm trong khoảng từ 40 phút đến 60 phút cho đến khi nhiệt độ còn nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C; tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong thời gian nằm trong khoảng từ 30 đến 60 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 dầu argan 99% đã biết và nano dầu argan thu được bằng quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano dầu argan theo giải pháp hữu ích.

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

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

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

(i) Bước thứ nhất: chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho dầu argan hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng dầu argan: dung môi etanol là 8:10 bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt đến nhiệt độ từ 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 dầu argan, 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 dầu argan: etanol là 8:10 (theo khối lượng) thì dầu argan 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 dầu argan 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 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C thì pha phân tán dầu argan là tốt hơn và kết hợp với chất mang PEG tốt hơn.

(ii) Bước thứ hai: chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt hỗn hợp propylen glycol monocaprylat và lexitin theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 5:1,5 đến 6:1 đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, khuấy đều.

Khi sử dụng, dầu argan 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 dầu argan, 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 tương 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.

Propylen glycol monocaprylat là một hỗn hợp của monoeste propylen glycol và dieste của axit béo bao gồm chủ yếu là axit caprylic. Hàm lượng monoeste và dieste khác nhau đối với hai loại propylen glycol monocaprylat (Type I và Type II), chất này được công nhận an toàn. Với đặc tính là chất mang hòa tan chuyên dụng cho thuốc tiêm, dung dịch (Dược và Thú y), tác nhân điều chỉnh ổn định độ nhớt, tạo dịch vi nhũ tương, propylen glycol monocaprylat giúp nhũ hóa và tạo hệ vi nhũ tương tốt, giúp tăng hấp thu. Tuy nhiên, chất mang này nếu dùng trên da liều cao sẽ gây kích ứng. Do đó, để tạo hệ vi nhũ tương ổn định và an toàn cho người dùng, sản phẩm có thể sử dụng được trên da và

cả đường uống, theo khảo sát, tác giả giải pháp hữu ích đã kết hợp giữa propylen glycol monocaprylat và lexitin theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 5:1,5 đến 6:1, tốt nhất là 5:1. Lexitin là một chất phụ gia thực phẩm rất phổ biến và được châu Âu công nhận là an toàn với sức khỏe con người. Lexitin có bản chất là một loại phospholipit, thành phần có trong mỗi tế bào của cơ thể con người. Công thức hóa học của lexitin cho thấy lexitin là chất béo, tuy nhiên thành phần cấu tạo nên phân tử lexitin lại có thể hòa tan trong nước. Điều này giúp lexitin nhũ tương hóa dầu argan, giúp chúng phân tán trong nước.

Nếu tỷ lệ giữa propylen glycol monocaprylat và lexitin nhỏ hơn 5:1,5 thì khả năng chất mang tạo thành không mang được toàn bộ lượng dầu, dẫn đến kích thước hạt không đồng nhất, hệ tạo thành không ổn định, dễ tách lớp; còn nếu tỷ lệ nêu trên cao hơn 6:1 thì lượng lexitin sẽ còn thừa trong hệ, gây lãng phí và cũng làm hệ kém ổn định hơn.

(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 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 (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 đã thu theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 40:62 đến 40:60 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 5h, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách hòa tan 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 trong thời gian nằm trong khoảng từ 40 đến 60 phút cho đến khi nhiệt độ còn nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C. Sau đó tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong thời gian nằm trong khoảng từ 30 đến 60 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 dầu argan 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 có 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 dầu argan và hỗn hợp chất mang. Phần thân dầu của dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40 tạo liên kết với dầu argan 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 dầu argan và với cấu trúc này bảo vệ tốt hoạt tính dầu argan. Tạo hệ vi nhũ tương nano dầu argan 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 5h, sau đó tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong thời gian nằm trong khoảng từ 30 đến 60 phút, ở tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/ phút.

(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.

Hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano dầu argan 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 dầu argan và vật liệu mang được duy trì trong quá trình phân tán, trong khi hệ vi nhũ tương có độ pH <7 thì liên kết này suy yếu dẫn đến hạt nano dầu argan sẽ bị phá hủy trong đường tiêu hóa.

Hệ vi nhũ tương nano dầu argan thu được bằng quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano dầu argan 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 dầu argan thân nước, không kết dính, kích thước của các hạt ổn định nằm trong khoảng từ 10 đến 60 nm, nên có thể thâm nhập dễ dàng qua màng tế bào để phát huy hiệu quả và tăng độ hòa tan của dầu argan trong nước, từ đó làm tăng tính sinh khả dụng của chất.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Sản xuất 58g hệ vi nhũ tương nano dầu argan

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 8g dầu argan hòa tan trong 10g 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 6 giờ để tạo thành dung dịch đồng nhất bằng máy khuấy từ gia nhiệt IKA C-MAG HS 7 công suất 1000 W. Thu được 15g pha phân tán (dung môi etanol 96° bay hơi một phần trong quá trình khuấy gia nhiệt).

Chuẩn bị chất mang: cho hỗn hợp gồm 8,5g Capryol 90 (propylen glycol monocaprylat) và 1,5g lexitin được gia nhiệt đến 60°C trong 40 phút, khuấy đều. Thu được 10g chất mang.

Bổ sung 10g chất mang vào 15g pha phân tán đã chuẩn bị ở trên (tỷ lệ chất mang: pha phân tán là 40:60 theo khối lượng), tiếp tục gia nhiệt hỗn hợp chất mang và pha phân tán đến 60°C, khuấy với tốc độ 600 vòng/phút bằng máy khuấy từ gia nhiệt IKA C-MAG HS 7 công suất 1000 W. Thu được 35g hỗn hợp chất mang và pha phân tán.

Sau đó, gia nhiệt 35g hỗn hợp chất mang và pha phân tán thu được cho đến khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung 23,3g ACRY SOL K-140 vào 35g hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã 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 100°C trong thời gian trong 5h, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan 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 trong thời gian nằm trong khoảng từ 40 phút đến 60 phút cho đến khi nhiệt độ còn 50°C; tiến hành nhũ toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ 800 vòng/phút bằng máy nhũ IKA T25 DIGITAL ULTRA-TURRAX công suất 800W.

Trước khi chiết rót, sản phẩm được bơm qua hệ thống lọc nano mục đích loại bỏ lượng dầu argan dư không tạo thành hạt tiểu phân, thu được hệ vi nhũ tương nano dầu argan 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 dầu argan nguyên liệu và hệ vi nhũ tương nano dầu argan hoàn toàn trùng khớp. Điều này cho thấy hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano dầu argan theo giải pháp hữu ích vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính dầu argan trong quá trình nano hóa. Sử dụng phương pháp đo phổ bằng UV-Vis để định lượng hàm lượng dầu argan trong hệ vi nhũ tương. Kết quả cho thấy nồng độ dầu argan trong hệ vi nhũ tương nano dầu argan nằm trong khoảng 10%.

Tiến hành đo kích thước hạt nano dầu argan 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 từ nằm trong khoảng từ 10nm đến 60nm chiếm tỉ lệ 95% 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
10-60	10-60	-40	> 12	Tan 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 dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40, thu được hệ vi nhũ tương nano dầu argan có các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ từ 10 đến 60nm, 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 dầu argan 99% đã biết và nano dầu argan thu được bằng quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano dầu argan theo giải pháp hữu ích, trong đó bình A thể hiện dầu argan 99% phân tán trong nước đã biết, bình B thể hiện nano dầu argan phân tán trong nước thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích. Hình 1 cho thấy dầu argan 99% 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 (bình A); nano dầu argan thu được bằng quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano dầu argan 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 dầu argan thu được bằng quy trình giải pháp hữu ích, ta thấy kích thước hạt trung bình là từ 10 đến 60nm.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano dầu argan theo giải pháp hữu ích đã thành công trong việc sản xuất hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân nano dầu argan có kích

thước nhỏ từ 10 đến 60nm, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước mà vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính dầu argan trong quá trình nano hóa.

Các chất được sử dụng trong quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano dầu argan 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 dầu argan thu được từ quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano dầu argan theo giải pháp hữu ích có độ an toàn cao khi sử dụng.

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

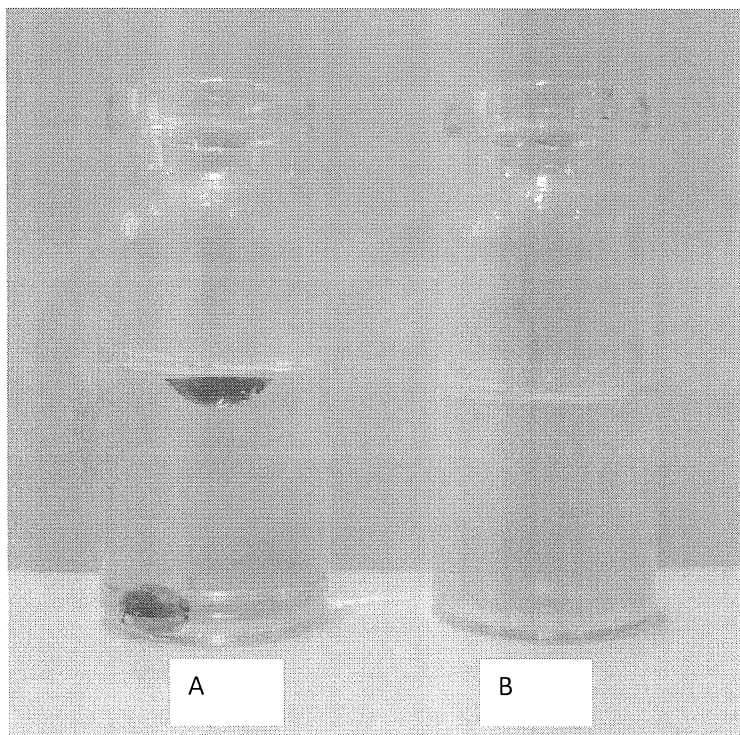
(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho dầu argan hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng dầu argan: dung môi etanol là 8:10 bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C trong thời gian nằm trong khoảng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

(ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt hỗn hợp propylen glycol monocaprylat và lexitin theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 5:1,5 đến 6:1 đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, khuấy đều;

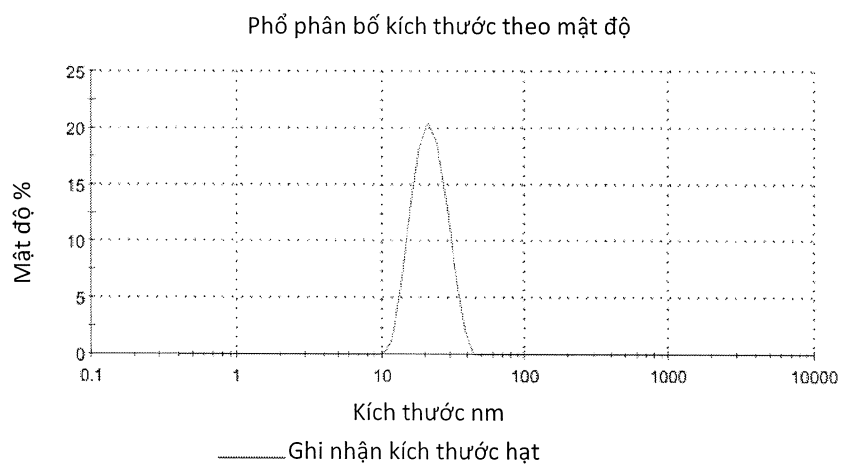
(iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ 40:60 theo khối lượng, tiếp tục gia nhiệt hỗn hợp chất mang và pha phân tán đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút;

(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 40:62 đến 40:60 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 5h, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan 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 trong thời gian nằm trong khoảng từ 40 phút đến 60 phút cho đến khi nhiệt độ còn nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C; tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong thời gian nằm trong khoảng từ 30 đến 60 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



Hình 2