



(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)



2-0003321

(51) **A61K 9/107; B82Y 5/00; A61K 9/14**
2021.01

(13) **Y**

(21) 2-2022-00267

(22) 03/01/2020

(67) 1-2020-00057

(45) 25/08/2023 425

(43) 27/04/2020 385ASC

(73) Lại Nam Hải (VN)

25A đường 5, khu phố 1, phường Linh Đông, quận Thủ Đức, 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) QUI TRÌNH SẢN XUẤT HỆ VI NHŨ TƯƠNG NANO TANSINON IIA

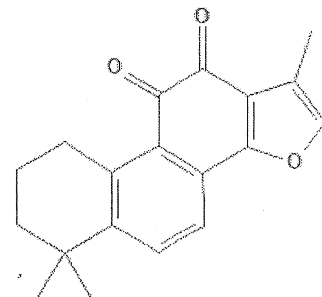
(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano Tanshinon IIA bao gồm các bước: (i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho Tanshinon IIA hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng Tanshinon IIA: thể tích dung môi etanol là 8:10 bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở 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 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 đến khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung dầu thầu dầu được hydro hóa PEG-40 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu được 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 3 đến 5h, khi đạt độ trong suốt thì dừng phản ứng, hạ nhiệt độ trong thời gian từ 30 đến 60 phút 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 Tanshinon IIA.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Tanshinon IIA được chiết xuất từ rễ của cây đan sâm hay *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen) thuộc họ Labiatae. Đan sâm đã được sử dụng rộng rãi ở các nước phương Đông, đặc biệt là Trung Quốc, để điều trị bệnh rối loạn liên quan đến tuần hoàn khác nhau do tác dụng dược lý đặc biệt của nó, bao gồm giãn mạch, thuốc chống đông máu, chống viêm, và làm giảm gốc tự do.



Tanshinon IIA giúp điều chỉnh hoặc ngăn ngừa sự di căn của tế bào ung thư bằng cách điều chỉnh các phân tử bám dính. Ngoài ra các nghiên cứu khác đã chứng minh Tanshinon IIA có khả năng chống viêm và chống oxy hóa mạnh. Tuy nhiên, Tanshinon IIA có sinh khả dụng thấp, nghiên cứu của Lu Xing và các cộng sự năm 2017 đã chứng minh sinh khả dụng của Tanshinon IIA qua đường uống thấp ảnh hưởng đến khả năng ứng dụng lâm sàng của chất.

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. Với kích thước hạt dưới 100nm, sẽ tăng khả năng hấp thu và khả năng lưu giữ. Tanshinon IIA được gói trong hệ dẫn thuốc nano, kích thước hạt nhỏ hơn 100nm 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 Tanshinon IIA. Sử dụng các hạt nano để mang thuốc và nhà thuốc là hướng mới để điều trị bệnh đặc biệt là bệnh động kinh và ung thư trong tương lai.

Tác giả LIU JIANPING và cộng sự trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN1215839C đã đề cập đến phương pháp điều chế hạt nano lipid rắn của tanshinon, theo quy trình giải pháp hữu ích đã tạo ra đường kính trung bình của các hạt nano lipid rắn tanshinon là 119,7nm, kích thước hạt 95% dưới 130nm. Với giải pháp hữu ích này hạt tạo ra vẫn lớn hơn 100nm, và hiệu suất đóng gói chỉ đạt 81,60%.

Tác giả XINGMU GUO và cộng sự trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN102688151B đã đề cập đến phương pháp điều chế hệ vi nhũ micro của tanshinon, theo quy trình giải pháp hữu ích đã tạo ra kích thước hạt dưới 100nm nhưng quy trình phức tạp không thể áp dụng trong sản xuất công nghiệp.

Tác giả Anitha Krishnan Nair và các đồng tác giả trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2011/0229532 A1 đã đề cập đến 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 không ion và một dung môi dạng không ion để tăng khả năng hòa tan trong nước. Cụ thể giải pháp hữu ích này nói về quá trình nano hóa curcumin và các dẫn xuất của curcumin, không áp dụng được cho có Tanshinon IIA, kích thước hạt chưa đồng đều.

Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Việt Nam số 64746 A (trương ứng với đơn số 1-2019-02608) công bố ngày 25/7/2019 đã đề cập đến đề cập đến quy trình sản xuất nano cannabidiol (CBD) cải tiến bao gồm các bước: (i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho CBD hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng CBD: thể tích dung môi etanol là 8:10 ở 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 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 được hydro hóa PEG-40 (40 hydrogenated castor oil hay ACRY SOL 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 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. Tuy nhiên tài liệu này không bộc lộ quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano Tanshinon IIA.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN104644553A công bố ngày 27/5/2015 đã bộc lộ hệ vi nhũ tương nano Tanshinon IIA được tạo thành từ các thành phần là Tanshinon IIA, chất tạo nhũ, chất đồng nhũ hóa, trong đó chất đồng nhũ hóa là rượu khử nước, chất nhũ hóa là Solutrol HS 15 (polyglycol mono- và di-este của axit 12-hydroxystearic với khoảng 30% polyetylen glycol) kết hợp với Tween 80. Chế phẩm vi nhũ tương tanshinone IIA được cấu tạo bởi các thành phần bao gồm tanshinone IIA, hỗn hợp Solutrol HS-15 và tween 80 với tỷ lệ khối lượng 7: 3, cồn etylic tuyệt đối, tinh dầu thực vật chứa tinh dầu oải hương, tinh dầu hương thảo, tinh dầu, tinh dầu bưởi và tinh dầu trà với tỷ lệ khối lượng là 2: 2: 1: 1 và nước. Chế phẩm gel vi nhũ tương tanshinone IIA bao gồm các thành phần bao gồm chế phẩm vi nhũ tương tanshinone IIA, carbomer 940 và triethanolamine. Theo sáng chế, chất nhũ hóa thích hợp, chất đồng nhũ hóa và pha dầu được sàng lọc thông qua các thí nghiệm; tỷ lệ của các thành phần khác nhau, thành phẩm là dạng gel vi nhũ tương hỗn hợp nhiều chất, độ tinh và đồng nhất thấp. Điểm khác biệt giữa hai quy trình là với quy trình sáng chế này sử dụng Solutrol HS-15 và tween 80, khác với quy trình dùng hệ PEG 400 và PEG 40 hydronate castor oil, quy trình sử dụng etylic khác với sáng chế dùng ethanol, ngoài ra quy trình còn kết hợp các

hương và nước trong hệ thành phẩm hoàn toàn khác với sáng chế không có các thành phần này.

Tài liệu của Hental N. Prajapati và đồng tác giả “Effect of difference in Fatty acid chain lengths of Medium chain lipids on Lipid/Surfactant/Water phase diagrams and drug solubility”, J. Excipients and Food Chem. 2(3) 2011, công bố ngày 17/8/2021 đã bộc lộ hệ vi nhũ tương lipid/chất hoạt động bề mặt/nước, cụ thể là propylene glycol monocaprylat (tên thương mại là Capmul PG-8*), dầu thầu dầu PEG-35 (tên thương mại là Cremphor EL*) và nước. Với các nghiệm tiến hành kích thước hạt có khoảng giao động lớn, phần lớn các nghiệm có kích thước từ 15 đến hơn 1000nm, hạt có kích thước trung bình nhỏ hơn 200nm. Hoạt chất sử dụng làm test trong quy trình khác hoàn toàn với Tan iia. Tài liệu này không bộc lộ quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano Tanshinon IIA.

Do đó có 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 Tanshinon IIA 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 Tanshinon IIA 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 Tanshinon IIA, 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 Tanshinon IIA theo giải pháp hữu ích bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho Tanshinon IIA hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng Tanshinon IIA: thể tích 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 ở 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 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 thu được ở bước (iii) cho đến khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung dầu thầu dầu được hydro hóa PEG-40 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán thu được 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 3 đến 5h, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành 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 trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút 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.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình1 là ảnh so sánh khả năng phân tán trong nước giữa Tanshinon IIA 90% đã biết và nano Tanshinon IIA thu được bằng quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano Tanshinon IIA theo giải pháp hữu ích.

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

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

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

(i) Bước thứ nhất: chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho Tanshinon IIA hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng Tanshinon IIA: thể tích 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 ở 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 Tanshinon IIA, 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 Tanshinon IIA: etanol là 8:10 (khối lượng: thể tích) Tanshinon IIA 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 Tanshinon IIA 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 Tanshinon IIA 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 đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, khuấy đều.

Khi sử dụng Tanshinon IIA 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 Tanshinon IIA, 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, 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 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 thu được ở bước (iii) cho đến khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung dầu thầu dầu được hydro hóa PEG-40 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán thu được ở bước thứ 3 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 3 đến 5h, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành 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 trong khoảng thời gian từ 30 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 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 Tanshinon IIA 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 được hydro hóa PEG-40, bởi vì dầu thầu dầu được 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 là với tỷ lệ PEG: dầu thầu dầu được hydro hóa PEG-40 là 40:60 theo khối lượng thì hình thành các mạch polyme bền vững.

Do chất nhũ hóa dầu thầu dầu được 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 Tanshinon IIA và hỗn hợp chất mang. Phần thân dầu của dầu thầu dầu được hydro hóa PEG-40 tạo liên kết

với Tanshinon IIA và phần thân nước của dầu thầu dầu được 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 Tanshinon IIA và với cấu trúc này bảo vệ tốt hoạt tính Tanshinon IIA.

Tạo hệ vi nhũ tương nano Tanshinon IIA 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 30 phút, ở tốc độ khuấy 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 Tanshinon IIA 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 Tanshinon IIA sẽ bị phá hủy trong đường tiêu hóa.

Hệ vi nhũ tương nano Tanshinon IIA 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 vi nhũ tương thân nước. Hệ vi nhũ tương này có các hạt tiểu phân chứa Tanshinon IIA thân nước, không kết dính, kích thước của các hạt ổn định nằm trong khoảng từ 20 đến 80nm, nên có thể thâm nhập dễ dàng qua màng tế bào để phát huy hiệu quả và tăng độ hòa tan của Tanshinon IIA 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 1: Sản xuất 58g hệ vi nhũ tương nano Tanshinon IIA

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 8g Tanshinon IIA 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: 10g PEG được gia nhiệt đến 60°C, khuấy đều.

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 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 trong thời gian nằm trong khoảng từ 30 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 Tanshinon IIA dư không tạo thành hạt tiểu phân, thu được hệ vi nhũ tương nano Tanshinon IIA 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 Tanshinon IIA nguyên liệu và hệ vi nhũ tương nano Tanshinon IIA 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 Tanshinon IIA trong quá trình nano hóa. Sử dụng phương pháp đo phổ bằng UV-Vis để định lượng hàm lượng Tanshinon IIA trong hệ vi nhũ. Kết quả cho thấy nồng độ Tanshinon IIA trong hệ vi nhũ tương nano Tanshinon IIA khoảng 10%.

Tiến hành đo kích thước hạt nano Tanshinon IIA bằng kính hiển vi điện tử quét SEM cho thấy kích thước hạt dao động nằm trong khoảng từ 20 đến 80nm.

SEM hay **Kính hiển vi điện tử quét** (*Scanning Electron Microscope*), là một loại kính hiển vi điện tử có thể tạo ra ảnh với độ phân giải cao của bề mặt mẫu vật bằng cách sử dụng một chùm điện tử (chùm các electron) hẹp quét trên bề mặt mẫu. Việc tạo ảnh của mẫu vật được thực hiện thông qua việc ghi nhận và phân tích các bức xạ phát ra từ tương tác của chùm điện tử với bề mặt mẫu vật.

Kích thước (nm, theo SEM)	Kích thước (nm, theo DLS)	Thế zeta (mV)	Độ ổn định (tháng)	Tính tan trong nước
20-80	20-80	-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 được hydro hóa PEG-40, thu được hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ (20 – 80 nm), 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 Tanshinon IIA 90% đã biết và nano Tanshinon IIA thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích, trong đó bình A thể hiện Tanshinon IIA 90% phân tán trong nước đã biết, bình B thể hiện nano Tanshinon IIA phân tán trong nước thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích:

Hình ảnh cho thấy Tanshinon IIA 90% 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.

Nano Tanshinon IIA thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích phân tán hoàn toàn trong nước tạo dung dịch trong suốt, đồng nhất.

Theo Hình 2, là kết quả ảnh phổ đo SEM kích thước hạt nano Tanshinon IIA thu được bằng quy trình giải pháp hữu ích, ta thấy hạt có sự đồng đều về kích thước, dao động trong khoảng 20 đến 80nm với mật độ cao đạt 100%.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

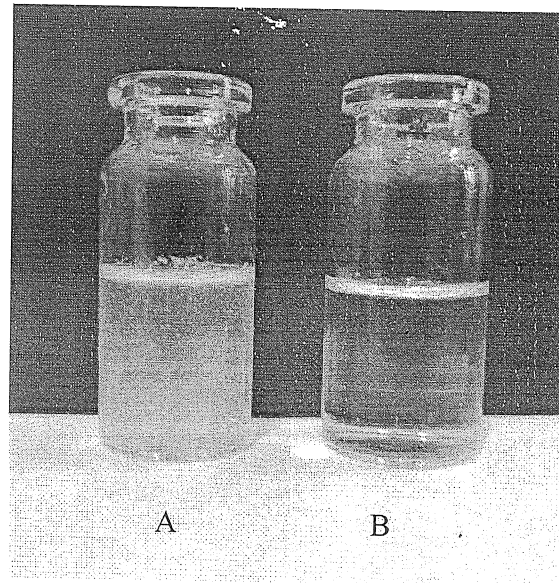
Quy trình sản xuất hệ nano Tanshinon IIA theo giải pháp hữu ích đã thành công trong việc sản xuất hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân nano Tanshinon IIA có kích thước nhỏ, nằm trong khoảng từ 20 đến 80nm, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước mà vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính Tanshinon IIA trong quá trình nano hóa.

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

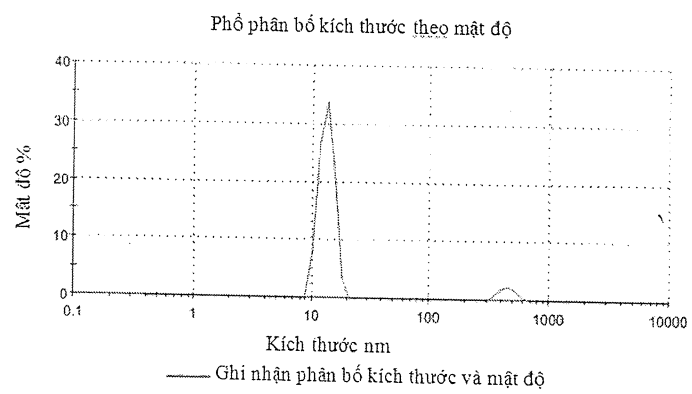
Quy trình theo giải pháp hữu ích đơn giản, dễ thực hiện và phù hợp với các điều kiện thực tế hiện nay của nước ta.

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình sản xuất hệ vi nhũ tương nano Tanshinon IIA bao gồm các bước:
 - (i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho Tanshinon IIA hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng Tanshinon IIA: thể tích 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 ở 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 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 thu được ở bước (iii) cho đến khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung dầu thầu dầu được hydro hóa PEG-40 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu được 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 3 đến 5h, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành 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 trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút 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.



Hình 1



Hình 2