



(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)



1-0038345

(51)^{2016.01} A61K 9/14; A61K 9/00

(13) B

(21) 1-2020-06429

(22) 04/11/2020

(45) 25/01/2024 430

(43) 25/05/2022 410

(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 BẢO CHẾ HỆ TIỀN VI NHỮ NANO LUTEOLIN

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình bảo chế hệ tiền vi nhũ tương nano luteolin, trong đó quy trình này bao gồm các bước: a) tạo hỗn hợp môi trường phân tán; b) tạo pha phân tán luteolin vào Capryol; c) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán và môi trường phân tán; d) đem ly tâm hỗn hợp phân tán; và e) đồng hóa tạo hệ vi nhũ tương nano luteolin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình bào chế hệ tiền vi nhũ nano luteolin

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Luteolin là hợp chất hóa học có tên gọi 3',4',5,7-tetrahydroxyflavon. Đây là một hợp chất thuộc họ flavonoid polyphenolic được tìm thấy trong nhiều loại thực vật như trái cây, rau và dược liệu. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng luteolin có các tác dụng sinh học như chống viêm, chống dị ứng và chống ung thư. Gần đây, các nghiên cứu cũng cho thấy tác dụng chống ung thư của luteolin đối với các loại ung thư phổi, ung thư đầu và cổ, tuyến tiền liệt, vú, ruột kết, gan, cổ tử cung và ung thư da có liên quan đến việc gây ra quá trình tự tiêu hủy, ngăn chặn di căn và hình thành mạch. Những kết quả của các nghiên cứu trên đảm bảo đánh giá thêm về tiềm năng phòng ngừa hóa học của luteolin ở người. Mặc dù luteolin có rất nhiều lợi ích và tiềm năng đối với sức khỏe, nhưng các nghiên cứu “in vivo” đã chỉ ra rằng vai trò của luteolin phần nào không hiệu quả, thậm chí không có lợi ích gì. Điều này là do tính chất hòa tan trong lipid của luteolin kém và kích thước phân tử không phù hợp dẫn đến mức độ hấp thu và sinh khả dụng của luteolin kém. Vì vậy, để tăng cường tính năng và tác dụng của luteolin, cần tăng cường độ tan của nó trong các ứng dụng lâm sàng và tiền lâm sàng.

Để tăng khả năng hòa tan trong nước, tăng độ ổn định và khả năng hấp thu vào cơ thể của hoạt chất luteolin, có một số các công trình đã được thực hiện nhằm tăng sinh khả dụng của luteolin.

Tác giả Guixia Wu và các cộng sự trong công trình “Liposome encapsulated luteoline showed enhanced antitumor efficacy to colorectal carcinoma” đã sử dụng phương pháp chế tạo luteolin dạng liposome bằng với vỏ bọc cholesterol và lecithin. Kết quả là khả năng dẫn thuốc được lâu hơn và sinh khả dụng của luteolin cũng tăng lên so với luteolin. Tuy nhiên, phương pháp này chế tạo ra liposome luteolin dạng màng, khó sản xuất ở quy mô lớn và các thao tác cũng tương đối phức tạp.

Tác giả Debastosh Majumdar và cộng sự trong nghiên cứu “Luteolin nanoparticles in chemoprevention – in vitro and in vivo anticancer activity” đã thành công trong việc chế hạt nano luteolin bao bọc bởi màng polyme ưa nước.

Tác giả Phillip Birbara với sáng chế US 9730953B2 “Methods of increasing solubility of poorly soluble compounds and methods of making and using formulations of such compounds” đã đưa ra phương pháp tạo hỗn hợp luteolin và một số chất thuộc họ flavone để tăng khả năng hòa tan trong nước.

Trong sáng chế này, chúng tôi đề xuất quy trình chế tạo hệ nhũ tương nano luteolin với quy trình đơn giản và các hạt luteolin thu được kích thước hạt nhỏ dưới 100 nm với độ ổn định và độ bền cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm đưa ra quy trình chế tạo ra hệ tiền vi nhũ nano luteolin để làm tăng khả năng hấp thu và thẩm thấu của hoạt chất này trong cơ thể với phương pháp tiến hành đơn giản, kích thước hạt thu được nhỏ. Chính vì vậy, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế hệ tiền vi nhũ nano luteolin sử dụng phương pháp nhũ hoá và đồng hóa. Quy trình này bao gồm các bước sau:

a) tạo hỗn hợp môi trường phân tán bằng cách trộn PEG 400 và Tween 80; khuấy đều bằng máy khuấy cơ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng cho đồng đều ở tốc độ 500 vòng/phút;

b) phân tán luteolin vào pha dầu Capryol 90, khuấy đều bằng máy khuấy cơ trong vòng 30 phút với tốc độ 500 vòng/phút;

c) tiến hành trộn hỗn hợp ở bước b) vào hỗn hợp môi trường phân tán ở bước a) và tiến hành lắc hỗn hợp trong máy lắc rung trong vòng 24 giờ ở bể ổn nhiệt với nhiệt độ 40°C;

d) đem ly tâm hỗn hợp bằng máy ly tâm ở tốc độ quay 10,000 vòng/phút trong 10 phút. Sau đó lọc hệ bằng máy lọc; và

e) sau đó tạo hệ tiền vi nhũ nano luteolin bằng cách đem đi đồng hóa với tốc độ 5000 vòng/ phút và lặp lại 2 lần.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1. Ảnh HR-TEM của mẫu nano luteolin

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế mô tả chi tiết phương án cụ thể chế tạo hệ tiền vi nhũ nano luteolin tuy nhiên phương án này chỉ nhằm mục đích mô tả chi tiết sáng chế, chứ không nhằm mục đích hạn chế phạm vi yêu cầu bảo hộ sáng chế.

Sáng chế đề cập đến quy trình bào chế hệ nano luteolin dạng tiền nhũ tương, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

a) tạo hỗn hợp môi trường phân tán bằng cách trộn PEG 400 và Tween 80 theo tỷ lệ 80:10 (g/g); khuấy đều bằng máy khuấy cơ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng cho đồng đều ở tốc độ 500 vòng/phút chuẩn bị dung dịch chất phân tán và môi trường phân tán bằng cách;

PEG 400 là chất hoạt động bề mặt phổ biến và an toàn thường được sử dụng trong các nghiên cứu chế tạo hệ nhũ tương, vi nhũ. Cùng với chất trợ phân tán là Tween 80, hỗn hợp PEG/Tween là một trong hỗn hợp chế tạo hệ vi nhũ ổn định và tăng khả năng hòa tan cho hoạt chất;

b) phân tán luteolin vào Capryol 90 theo tỷ lệ 1/9 (g/g), khuấy đều bằng máy khuấy cơ trong vòng 30 phút với tốc độ 500 vòng/phút;

Luteolin là chất tan trong dầu, để có thể tạo ra hỗn hợp vi nhũ ổn định thì luteolin được hoàn tan trong dầu Capryol 90;

c) tiến hành trộn hỗn hợp ở bước b) vào hỗn hợp môi trường phân tán ở bước a) sao cho tỷ lệ luteolin/capryol 90/PEG/Tween là 1/9/80/10 (g/g/g/g) và tiến hành lắc hỗn hợp trong máy lắc rung trong vòng 24 giờ ở bể ổn nhiệt với nhiệt độ 40°C;

hỗn hợp chất phân tán pha dầu được trộn với môi trường phân tán để hình thành hệ nhũ tương dầu nước;

d) đem ly tâm hỗn hợp bằng máy ly tâm ở tốc độ quay 10,000 vòng/phút trong 10 phút, sau đó lọc hệ bằng máy lọc với kích thước màng lọc 0,45 micro met; và

hỗn hợp được đem ly tâm để loại bỏ phần hoạt chất còn dư không tan;

e) sau đó tạo hệ tiền vi nhũ nano luteolin bằng cách đem đi đồng hóa với tốc độ 5000 vòng/ phút và lặp lại chu kỳ 2 lần.

Để đảm bảo tính ổn định cho hệ vi nhũ, hệ được tiến hành đồng hóa ở nhiệt độ thường, trong vòng 2 chu kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Chế tạo hệ tiền vi nhũ tương nano luteolin

Chuẩn bị pha phân tán như sau: cho 80 g PEG vào hỗn hợp cùng với 10 gam Tween 80, khuấy trong máy khuấy cơ tốc độ 500 vòng/phút trong thời gian 1 giờ;

chuẩn bị hoạt chất luteolin trong pha dầu Capryol 90 bằng cách trộn 1 g luteolin vào 9 g Capryol 90; sau đó khuấy đều bằng máy khuấy cơ trong vòng 30 phút với tốc độ 500 vòng/phút;

trộn 10 gam luteolin trong Capryol 90 với 90 gam hỗn hợp phân tán PEG/Tween sao cho các chất trong hỗn hợp đồng nhất có tỷ lệ luteolin: Capryol: PEG: Tween 80 là 1:9:80:10 (g/g/g/g) và tiến hành lắc hỗn hợp trong máy lắc rung trong vòng 24 giờ ở bể ổn nhiệt với nhiệt độ 40°C;

đem ly tâm hỗn hợp bằng máy ly tâm ở tốc độ quay 10,000 vòng/phút trong 10 phút. Sau đó lọc hệ bằng máy lọc với kích thước màng lọc 0,45 micro met; và

thu được hệ tiền vi nhũ nano luteolin bằng cách đồng hóa hỗn hợp ở bước trên với tốc độ 5000 vòng/ phút và lặp lại chu kỳ 2 lần.

Sau khi thu được sản phẩm ta tiến hành kiểm tra với các phương pháp phân tích hiện đại thì cho được kết quả như sau:

1. Kết quả chỉ tiêu hóa lý và vi sinh vật

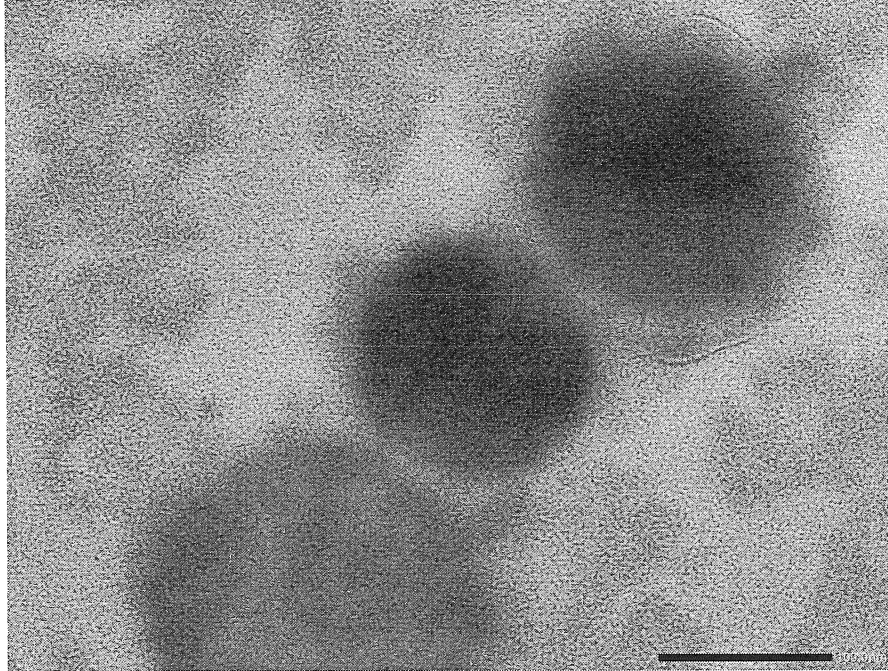
STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị	Phương pháp thử	Kết quả
1	Tổng số VSV hiếu khí	CFU/g	ISO 4884-1:2015	< 1 CFU/g
2	<i>Cl. perfringens</i>	CFU/g	TCVN 4991:2005	< 1 CFU/g
3	Coliforms	CFU/g	TCVN 6848:2007	< 1 CFU/g
4	<i>E.coli</i>	CFU/g	TCVN 7924-2:2008	< 1 CFU/g
5	Tổng số bào tử nấm mốc-men	CFU/g	TCVN 8257-2:2010	< 1 CFU/g
6	pH	-	NIFC.05.M.196	6,70
7	Tỷ trọng	g/ml	NIFC.05.M.197	1,142
8	Hàm lượng Cadimi	mg/kg	NIFC.03.M.45 (ICP-MS)	<0,004
9	Hàm lượng Chì	mg/kg		<0,012
10	Hàm lượng thủy ngân	mg/kg		<0,003

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Đã chế tạo thành công hệ tiền vi nhũ tương nano luteolin tan tốt trong nước, có chứa các tiểu phân nano luteolin kích thước nhỏ dưới 100 nm, đáp ứng yêu cầu của quá trình vận chuyển các hạt tiểu phân luteolin tới đích mong muốn. Độ tan, độ ổn định và khả năng hấp thu của luteolin tăng khi hạt có kích thước nano.

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình bào chế hệ tiền vi nhũ tương nano luteolin, trong đó quy trình này bao gồm các bước:
 - a) tạo hỗn hợp môi trường phân tán bằng cách trộn PEG 400 và Tween 80 theo tỷ lệ 80:10 (g/g); khuấy đều bằng máy khuấy cơ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng cho đồng đều ở tốc độ 500 vòng/phút;
 - b) phân tán luteolin vào Capryol 90 theo tỷ lệ 1/9 (g/g), khuấy đều bằng máy khuấy cơ trong vòng 30 phút với tốc độ 500 vòng/phút;
 - c) tiến hành trộn hỗn hợp ở bước b) vào hỗn hợp môi trường phân tán ở bước a) sao cho tỷ lệ luteolin/capryol 90/PEG/Tween là 1/9/80/10 (g/g/g/g) và tiến hành lắc hỗn hợp trong máy lắc rung trong vòng 24 giờ ở bể ổn nhiệt với nhiệt độ 40°C;
 - d) đem ly tâm hỗn hợp bằng máy ly tâm ở tốc độ quay 10,000 vòng/phút trong 10 phút, sau đó lọc hệ bằng máy lọc với kích thước màng lọc 0,45 micro met; và
 - e) sau đó tạo hệ tiền vi nhũ nano luteolin bằng cách đem đi đồng hóa với tốc độ 5000 vòng/ phút và lặp lại chu kỳ 2 lần.



Hình 1.