



(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)



1-0041820

(51)^{2020.01} A61K 9/127; B01L 99/00

(13) B

(21) 1-2021-08288

(22) 23/12/2021

(45) 25/11/2024 440

(43) 25/02/2022 407

(73) Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VN)

Nhà 1H, Số 18 Hoàng Quốc Việt, Phường Nghĩa Đô, Quận Cầu Giấy, Thành Phố Hà Nội

(72) Trần Quốc Toàn (VN); Nguyễn Thành Dương (VN); Lê Xuân Duy (VN); Bạch Long Giang (VN).

(54) THIẾT BỊ TẠO HẠT LIPOSOM DẠNG NANO

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị tạo hạt liposom dạng nano. Thiết bị theo sáng chế bao gồm: nguồn tổ ong (nguồn xung), công tắc điều khiển, xy lanh điện, bình chứa có lắp đặt, xy lanh kim loại, giá đỡ bình chứa liposom, van một chiều, đồng hồ đo áp suất, bộ lọc liposom, màng lọc polycarbonat, gioăng silicon (miếng đệm silicon), khớp nối kim loại. Thiết bị tạo hạt liposom dạng nano theo sáng chế giúp tạo ra các hạt liposom có kích thước mong muốn theo màng lọc carbonat một cách dễ dàng, tiết kiệm công lao động và nâng cao năng suất chế tạo phù hợp với các ứng dụng trong y dược, nông nghiệp và mỹ phẩm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị ứng dụng trong chế tạo hạt liposom dạng nano theo cơ chế đùn ép qua màng có kích thước lỗ xác định. Thiết bị có tính linh động cao, dễ dàng thay thế và điều chỉnh các chi tiết cũng như màng polycarbonat với kích thước lỗ khác nhau để tạo ra liposom có kích thước hạt mong muốn. Ngoài ra, thiết bị được vận hành tự động bằng xy lanh điện giúp tiết kiệm nhân công lao động cũng như nâng cao năng suất và chất lượng sản phẩm liposom dạng hạt nano.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ thống dẫn truyền thuốc (DDS) là một phương pháp hiện đại để đưa thuốc tới đúng vị trí mong muốn và nhả thuốc với tốc độ xác định phù hợp với nhu cầu của cơ thể. Có nhiều hợp chất khác nhau đã được sử dụng để tạo hệ thống dẫn truyền thuốc ứng dụng trong điều trị bệnh. Trong số đó, hệ thống dẫn truyền thuốc sử dụng liposom vẫn đang được ưa chuộng nhất do dễ chế tạo, hiệu quả sử dụng cao. Do các lớp màng kép của liposom được tạo nên bởi các lipid tự nhiên hoặc tổng hợp, do đó liposom có tính tương thích sinh học tương đối với màng tế bào, phân hủy sinh học và ít bị hệ miễn dịch đào thải. Do cấu trúc đặc biệt như vậy, liposom có thể bao bọc và vận chuyển được cả những hoạt chất ưa dầu và hoạt chất ưa nước trong đó các hoạt chất ưa nước sẽ nằm bên trong nhân của liposom và các hoạt chất ưa dầu sẽ nằm bên trong lớp màng lipid kép. Chính vì vậy, khi sử dụng liposom, các dược phẩm được đưa vào cơ thể tốt hơn do độ bền, tính tan, khả năng thấm qua màng được cải thiện đáng kể. Ngoài ra, liposom cũng giúp giảm độc tính của thuốc và kéo dài thời gian giải phóng thuốc trong cơ thể làm tăng hiệu quả điều trị bệnh.

Liposom có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau như phương pháp hydrat hóa màng mỏng lipid; phương pháp tiêm ete, tiêm etanol;

phương pháp bay hơi pha đảo và phương pháp thẩm tách bằng chất hoạt động bề mặt. Trong số các phương pháp này thì phương pháp hydrat hóa màng mỏng lipid là phổ biến nhất nhờ vào tính tiện ích, dễ thực hiện, không yêu cầu thiết bị công nghệ cao, dễ bổ sung cải tiến và hiệu quả mang thuốc cao hơn so với các phương pháp khác. Quy trình của phương pháp này bao gồm các bước sau: hoà tan lipid trong hệ dung môi và tiến hành cô quay hệ dung dịch để làm bay hơi dung môi, tăng dần nồng độ lipid trong hệ. Các phân tử lipid theo cơ chế tự hợp tạo thành các lớp màng lipid mỏng. Sau khi làm bay hơi hết dung môi, tiến hành hydrat hoá lớp màng mỏng lipid này bằng dung dịch đệm hoặc dung dịch mang thuốc. Kết quả của quá trình tạo ra các hạt liposom có kích thước khác nhau đơn lớp và đa lớp. Để tối ưu hoá và tăng hiệu quả sử dụng của liposom, dung dịch chứa các hạt liposom được tạo ra từ quá trình trên phải trải qua thêm một công đoạn làm nhỏ các hạt này bằng phương pháp đùn ép qua màng.

Liposom, biết đến như những túi, hình cầu keo chứa cholesterol, chất hoạt động bề mặt không độc hại, sphingolipid, glycolipid, axit béo chuỗi dài, và thậm chí cả protein màng và các phân tử thuốc. Chúng khác nhau về kích thước, hàm lượng và điện tích, và chứa nhiều hợp chất khác nhau bao gồm các phân tử thuốc nhỏ, protein, nucleotide và plasmid, trong số những hợp chất khác. Hơn nữa, liposom với nhiều kích cỡ khác nhau có thể được sử dụng trong nhiều ngành công nghiệp khác nhau. Các thiết bị tổng hợp liposom đã được đưa ra thị trường để sản xuất các kích cỡ khác nhau. Tuy nhiên, chi phí của các thiết bị này tiếp tục là một vấn đề đối với các tổ chức và nhà nghiên cứu mới. Thiết bị tổng hợp liposom được phát triển và thử nghiệm trong nghiên cứu của chúng tôi để phù hợp với tiêu chí giá thành, tiện lợi và độ tự động.

Trên thị trường hiện nay một số thiết bị dùng để đùn ép liposom qua màng đã được thương mại hoá. Tuy nhiên, mỗi loại thiết bị đều tồn tại những ưu nhược điểm

riêng. Thiết bị mini Avanti được sử dụng như một máy đùn ép thủ công được thiết kế để sử dụng trong phòng thí nghiệm cho các mẫu thí nghiệm với lượng nhỏ. Dung dịch liposom được đùn ép qua lại màng polycarbonat với kích thước khác nhau bằng cách đẩy dung dịch giữa các xy lanh. Mỗi mẫu dung dịch cần đùn ép nhiều lần qua màng để có kích thước liposom đồng nhất. Mặc dù nhỏ gọn, dễ thao tác nhưng thiết bị này có những khuyết điểm khá đáng kể như dung dịch làm việc thấp ($<1\text{mL}$), tốn công lao động cũng như thiết bị vô cùng mỏng manh, khó kiểm và giá thành cao. Có hiệu quả hơn, thiết bị đùn ép liposom Liposofast LF-50 của hãng Avesti sử dụng khí nén ở áp suất cao để tạo áp lực và ép đẩy dung dịch liposom đi qua màng polycarbonat. Tùy vào kích thước của thiết bị, mỗi mẻ liposom được tổng hợp có dung tích khác nhau. Tuy nhiên, giá thành thiết bị cao, nguồn cung hạn chế cũng như việc tổng hợp liposom bằng thiết bị Liposofast LF-50 đòi hỏi khí nén nên chi phí vận hành cao. Chính vì vậy, một thiết bị là rất cần thiết để việc chế tạo liposom trở nên dễ dàng hơn.

Một số phát minh sáng chế khác cũng đã được đề cập để tạo liposom ứng dụng trong Dược phẩm. Theo như sáng chế số US 6241967 B1 công bố ngày 28/4/1994 có đề cập đến thiết bị làm việc bao gồm sự kết hợp giữa lực cơ học và lực thủy lực để tạo ra lực đẩy nhằm tạo ra các hạt liposom kích thước nhỏ¹. Theo mô tả trong tài liệu, thiết bị được đưa ra với thiết kế bao gồm một buồng hình trụ với hệ thống rôto-stator để tạo lực và hệ thống thủy lực được sử dụng để điều khiển dòng chất lỏng qua buồng. Ngoài ra hệ thống thủy lực được sử dụng cho phép điều chỉnh tốc độ và thời gian lưu lại của dòng. Tuy nhiên, hệ thống thủy sau một thời gian sử dụng thì ma sát trong đường ống dẫn và rò rỉ bên trong các phần tử sẽ làm giảm hiệu suất hoạt động của hệ thống, đồng thời làm hạn chế phạm vi sử dụng. Thứ hai, do tính nén được của chất lỏng và tính đàn hồi của đường ống dẫn mà hệ thống sẽ khó giữ

¹ United States Patent (10) Patent No.: US 6,241,967 B1

được vận tốc không đổi trong trường hợp phụ tải thay đổi. Ngoài ra, khi mới khởi động, nhiệt độ của hệ thống sẽ không ổn định, vận tốc làm việc thay đổi do độ nhớt của chất lỏng đã thay đổi và có thể ảnh hưởng khi hệ thống thủy lực bị rò rỉ dầu. Đây là một trong những hạn chế của sáng chế để ứng dụng sử dụng chế tạo Dược phẩm như mục tiêu.

Ở nghiên cứu do N. Berger và cộng sự thực hiện tạo liposome bằng hai thiết bị là máy đùn áp suất cao Maximator và Avestin LiposoFast LF-50². Dòng máy đùn không liên tục Avestin Liposo-Fast có một nhược điểm về áp suất tối đa bị hạn chế. Vì vậy với dung dịch có nồng độ lipid thấp và yêu cầu về kích thước hạt nhỏ thì dùng máy này cho ra kết quả không tốt. Đối với máy Maximator, thiết bị sử dụng bơm piston áp suất cao khí nén để tạo ra lực đẩy. Kết quả cho thấy rằng Maximator tạo ra các liposome nhỏ hơn và có hiệu suất đóng gói cao hơn so với Avestin LiposoFast LF-50. Tuy nhiên, với hệ thống bơm piston áp suất cao khí nén, máy thường có thiết kế phức tạp, nặng và cồng kềnh gây khó khăn trong việc di chuyển. Thêm vào đó, áp suất và lưu lượng bơm không đều, chỉ xử lý được lưu lượng chất lỏng thấp. Chi phí bảo dưỡng, sửa chữa và giá thành cao hơn các máy bơm khác.

Nghiên cứu của Sandra Gehrmann và Heike Bunjes đã phát triển một máy đùn quy mô nhỏ mới với thiết bị tiên tiến để nghiên cứu và tái tạo quy trình nhũ hóa màng trộn sẵn (ME)³. Nghiên cứu sử dụng ống tiêm xylanh kết hợp với máy bơm điện được điều chỉnh và thiết lập quy trình bằng phần mềm neMESYS UserInterface. Tuy nhiên, như mục tiêu của nghiên cứu, thiết bị xử dụng ống tiêm xylanh 10 ml, chỉ thích hợp với quy mô nhỏ trong phòng thí nghiệm.

² Berger N et al.; Filter extrusion of liposomes using different devices: comparison of liposome size, encapsulation efficiency, and process characteristics; Int J Pharm; 223(1-2):55-68

³ Sandra Gehrmann, Heike Bunjes, Instrumental small scale extruder to investigate the influence of process parameters during premix membrane emulsification, Chemical Engineering Journal, Volume 284, 2016, Page 716-723, ISSN 1385-8947

Theo Doskocz J và cộng sự, nghiên cứu đã giới thiệu quá trình hình thành liposome thông qua phương pháp ép đùn và các cơ chế phân tử liên quan⁴. Phương pháp thử nghiệm mới được giới thiệu cho phép đánh giá một cách chính xác quá trình ép đùn sử dụng máy ép đùn cơ học tự động (Lipid Systems Ltd., Wrocław, Ba Lan). Thiết bị này sử dụng lực dựa trên động cơ bước, loại động cơ đồng bộ dùng để biến đổi các tín hiệu điều khiển dưới dạng các xung điện rời rạc kế tiếp nhau thành các chuyển động góc quay hoặc các chuyển động của rôto. Chúng quay theo từng bước nên có độ chính xác rất cao về mặt điều khiển học. Tuy nhiên, động cơ bước khi hoạt động có hiện tượng bị trượt bước gây sai lệch trong điều khiển. Ngoài ra động cơ này sẽ ồn và nóng dần lên khi hoạt động. Thêm vào đó, tốc độ quay của động cơ bị giới hạn nên với các yêu cầu về ứng dụng tốc độ cao như tạo liposom lượng lớn trong công nghiệp thì động cơ này sẽ không được đảm bảo.

Chính vì vậy, do ứng dụng của liposom trong một số lĩnh vực đòi hỏi vệ sinh an toàn cao, các hệ thống thiết bị để tổng hợp liposom cũng đòi hỏi những kỹ thuật khắt khe. Do hoạt động với dung dịch nên các chi tiết của thiết bị cần được đảm bảo độ chặt khít giữa các chi tiết. Tuy nhiên, việc tháo lắp chúng để vệ sinh sau mỗi lần sử dụng cũng là yêu cầu bắt buộc. Nhận thấy rằng, việc nghiên cứu cũng như ứng dụng liposom trong y sinh, hoá mỹ phẩm, nông nghiệp ngày càng tăng. Do đó, có nhu cầu lớn đối với thiết bị tạo hạt liposom dạng nano mà giúp doanh nghiệp dễ dàng tiếp cận thiết bị và công nghệ chế tạo hạt nano liposom hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất thiết bị tạo hạt liposom dạng nano theo phương pháp đùn ép qua màng polycarbonat có khả năng tháo lắp, thay thế cũng như vệ sinh các chi tiết dễ dàng thuận tiện. Thiết bị theo sáng chế bao gồm bộ lọc chứa

⁴ Doskocz J et al.; The Elucidation of the Molecular Mechanism of Extrusion Process; Material (Basel). 2021 Jul 30; 14(14):4278

màng polycarbonat kích thước lỗ khác nhau, có thể chế tạo hạt liposom với kích thước đa dạng, có thể ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất thiết bị tạo hạt liposom dạng nano bao gồm:

nguồn tổ ong (nguồn xung) có chức năng biến đổi dòng điện xoay chiều (AC) thành dòng điện một chiều (DC) bằng dao động xung tạo bởi mạch điện tử kết hợp với một biến áp xung;

công tắc điều khiển để điều khiển hoạt động mở/tắt của hệ thống;

xy lanh điện dùng để chuyển chuyển động quay sang chuyển động tịnh tiến sử dụng động cơ bánh răng và bảo vệ bằng cách chống nhỏ giọt có nguồn điện áp một chiều 12/24V;

xy lanh kim loại được làm từ thép không gỉ với đường kính khoảng 32mm, có chức năng chính là chứa liposom trước khi được tổng hợp và là buồng truyền, tạo áp suất trong suốt quá trình tổng hợp liposom;

bình chứa có lắp đầy sử dụng để giữ liposom sau khi tổng hợp và kiểm tra kích thước ước lượng và được làm từ thép không gỉ với đường kính khoảng 32 mm;

giá đỡ bình chứa liposom bao gồm hai giá đỡ được làm bằng thép không gỉ được gắn lên trên phần đế chính để giữ các bình chứa liposom và cố định các bình chứa;

van một chiều bằng kim loại cho phép liposom đi qua một chiều duy nhất và không bị tràn sang các bộ phận khác;

đồng hồ đo áp suất được bố trí ở cuối chu trình tổng hợp liposom và đo áp suất của luồng liposom sau tổng hợp cũng như kiểm tra độ an toàn áp suất toàn của hệ thống;

bộ lọc liposom làm bằng thép không gỉ với hai khối xếp khít lại sử dụng bốn vít khoan xuyên cả hai khối đảm bảo an toàn, tính tiện dụng và giảm thiểu rò rỉ, trong đó:

khối thứ nhất có độ dày 17mm, kích thước 40mm x 40mm, được bo tròn với độ cong 5mm ở cả bốn góc, trên mặt khối có bốn lỗ tròn đường kính 4mm được tạo ren trong M4 x 0,7 sắp xếp đều nhau tại chính giữa các cạnh của khối, tâm các lỗ tròn này nằm trên đường tròn đường kính 30mm với tâm trùng với tâm của khối kim loại, ở chính giữa mặt khối được khoét các đường tròn lần lượt là 20mm (dày 2,5mm), 12mm (dày 4,5mm) và phần còn lại tạo ren trong G1/8,

khối thứ hai có độ dày 15mm, kích thước 40mm x 40mm, được bo tròn với độ cong 5mm ở cả bốn góc, trên mặt khối có bốn lỗ tròn đường kính 4mm sắp xếp đều nhau tại chính giữa các cạnh của khối, tâm các lỗ tròn này nằm trên đường tròn đường kính 30 mm với tâm trùng với tâm của khối kim loại, ở chính giữa mặt khối được khoét các đường tròn lần lượt là 12mm (dày 5mm) và phần còn lại tạo ren trong G1/8,

hai khối kim loại này được lắp ghép với nhau bằng bốn ốc M4 x 0,7, xiết chặt để không bị rò rỉ nước trong quá trình sử dụng, ở trung tâm chứa một khoang đặt bộ lọc polycarbonat với bộ lọc bảo vệ và các miếng đệm, trong đó bộ lọc polycarbonat với kích thước tính toán trước để tạo ra liposom, các miếng đệm và bộ lọc bảo vệ được tăng cường độ chắc chắn và giảm thiểu sự cố rò rỉ;

màng lọc polycarbonat có kích thước lỗ xác định, có hình tròn với đường kính 19mm, trong đó kích thước lỗ xác định có thể được chọn từ 100nm, 50nm hoặc 30nm;

gioăng silicon (miếng đệm silicon) bao gồm hai vòng silicon hình vành khuyên có độ dày 1mm, đường kính vòng tròn ngoài là 20mm và đường kính vòng tròn trong là 12 mm;

khớp nối kim loại bằng đồng có ren trong hoặc ren ngoài M8 tùy thuộc từng chi tiết.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế sẽ được trình bày cụ thể và được hiểu rõ ràng hơn qua việc mô tả chi tiết sáng chế cùng với các hình vẽ minh họa kèm theo, trong đó:

Hình 1 là thiết kế thiết bị tạo hạt liposom dạng nano theo sáng chế.

Hình 2 là thiết kế chi tiết bộ lọc liposom chứa màng polycarbonat của thiết bị tạo hạt liposom dạng nano theo sáng chế.

Hình 3 là hình vẽ thể hiện cơ chế tạo hạt liposom bằng phương pháp đùn ép qua màng polycarbonat.

Hình 4 là biểu đồ thể hiện sự phân bố kích thước hạt liposom DOPC:Chol (5:1, mol/mol), sử dụng màng polycarbonat 100nm thu được ở ví dụ 1.

Hình 5 là biểu đồ thể hiện sự phân bố kích thước hạt liposom tạo thành từ lecithin:Chol (5:1, trọng lượng/trọng lượng), sử dụng màng polycarbonat 100nm thu được ở ví dụ 2.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương pháp hydrat màng phospholipid thường tạo ra dung dịch liposom có kích thước hạt lớn và không đồng nhất. Do đó, các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng để chế tạo thiết bị tạo hạt liposom dạng nano giúp giảm kích thước hạt tới giá trị mong muốn bằng cách đùn qua màng polycarbonat với sự đồng nhất cao về kích thước.

Thiết bị tạo hạt liposom dạng nano theo sáng chế được vận hành một cách tự động, dung dịch liposom có thể được vào thiết bị một cách liên tục, không hạn chế thể tích mỗi mẻ tạo thuận tiện cho việc sản xuất liposom.

Theo đó, tham chiếu đến hình 1, thiết bị tạo hạt liposom dạng nano theo sáng chế này bao gồm các chi tiết cụ thể sau:

giá đỡ thiết bị 1;

nguồn tổ ong (nguồn xung – không được thể hiện trên hình) có chức năng biến đổi dòng điện xoay chiều (AC) thành dòng điện một chiều (DC) bằng dao động xung tạo bởi mạch điện tử kết hợp với một biến áp xung;

công tắc điều khiển (không được thể hiện trên hình) để điều khiển hoạt động mở/tắt của hệ thống;

xy lanh điện 4 dùng để chuyển chuyển động quay sang chuyển động tịnh tiến sử dụng động cơ bánh răng và bảo vệ bằng cách chống nhỏ giọt có nguồn điện áp một chiều 12/24V;

thanh truyền lực 3;

xy lanh kim loại 5 được làm từ thép không gỉ với đường kính khoảng 32mm, có chức năng chính là chứa liposom trước khi được tổng hợp và là buồng truyền, tạo áp suất trong suốt quá trình tổng hợp liposom, trong đó xy lanh kim loại này được đỡ bởi giá đỡ xy lanh 2;

hai bình chứa 6 có lắp đặt sử dụng để giữ liposom sau khi tổng hợp và kiểm tra kích thước ước lượng và được làm từ thép không gỉ với đường kính khoảng 32 mm;

giá đỡ bình chứa liposom bao gồm hai giá đỡ 7 được làm bằng thép không gỉ được gắn lên trên phần đế chính để giữ các bình chứa liposom và cố định các bình chứa;

van một chiều bằng kim loại (không thể hiện trên hình) cho phép liposom đi qua một chiều duy nhất và không bị tràn sang các bộ phận khác;

đồng hồ đo áp suất 8 được bố trí ở cuối chu trình tổng hợp liposom và đo áp suất của luồng liposom sau tổng hợp cũng như kiểm tra độ an toàn áp suất toàn của hệ thống;

bộ lọc liposom 9 (như được thể hiện trên hình 2) làm bằng thép không gỉ với hai khối xếp khít lại sử dụng bốn vít khoan xuyên cả hai khối đảm bảo an toàn, tính tiện dụng và giảm thiểu rò rỉ, trong đó:

khối thứ nhất có độ dày 17mm, kích thước 40mm x 40mm, được bo tròn với độ cong 5mm ở cả bốn góc, trên mặt khối có bốn lỗ tròn đường kính 4mm được tạo ren trong M4 x 0,7 sắp xếp đều nhau tại chính giữa các cạnh của khối, tâm các lỗ tròn này nằm trên đường tròn đường kính 30mm với tâm trùng với tâm của khối kim loại, ở chính giữa mặt khối được khoét các đường tròn lần lượt là 20mm (dày 2,5mm), 12mm (dày 4,5mm) và phần còn lại tạo ren trong G1/8,

khối thứ hai có độ dày 15mm, kích thước 40mm x 40mm, được bo tròn với độ cong 5mm ở cả bốn góc, trên mặt khối có bốn lỗ tròn đường kính 4mm sắp xếp đều nhau tại chính giữa các cạnh của khối, tâm các lỗ tròn này nằm trên đường tròn đường kính 30 mm với tâm trùng với tâm của khối kim loại, ở chính giữa mặt khối được khoét các đường tròn lần lượt là 12mm (dày 5mm) và phần còn lại tạo ren trong G1/8,

hai khối kim loại này được lắp ghép với nhau bằng bốn ốc M4 x 0,7, xiết chặt để không bị rò rỉ nước trong quá trình sử dụng, ở trung tâm chứa một khoang đặt bộ lọc polycarbonat với bộ lọc bảo vệ và các miếng đệm, trong đó bộ lọc polycarbonat với kích thước tính toán trước để tạo ra liposom, các

miếng đệm và bộ lọc bảo vệ được tăng cường độ chắc chắn và giảm thiểu sự rò rỉ;

màng lọc polycarbonat có kích thước lỗ xác định, có hình tròn với đường kính 19mm, trong đó kích thước lỗ xác định có thể được chọn từ 100nm, 50nm hoặc 30nm;

gioăng silicon (miếng đệm silicon) bao gồm hai vòng silicon hình vành khuyên có độ dày 1mm, đường kính vòng tròn ngoài là 20mm và đường kính vòng tròn trong là 12 mm;

khớp nối kim loại bằng đồng có ren trong hoặc ren ngoài M8 tùy thuộc từng chi tiết.

Theo một phương án, bộ phận bình chứa dung dịch liposom có thể điều chỉnh với dung tích khác nhau tùy vào nhu cầu sử dụng, ngoài ra, bình chứa đầu vào và bình chứa đầu ra có thể kết nối với nhau qua khoá van để lặp lại quy trình tạo liposom trong dung dịch một cách tự động, không cần vận chuyển dung dịch qua lại giữa hai bình chứa.

Theo một phương án, xy lạnh điện có thể thay thế bằng xy lạnh khí nén hoặc các xy lạnh có công suất làm việc cao hơn tùy thuộc vào nhu cầu sử dụng của thiết bị.

Các chi tiết được siết chặt đảm bảo không bị rò rỉ trong quá trình sử dụng. Dung dịch chứa liposom được đưa vào bể chứa, tại đây trong quá trình di chuyển của xy lạnh điện kéo theo sự di chuyển của xy lạnh kim loại, dung dịch chứa liposom sẽ đi từ bể chứa vào xy lạnh kim loại. Do tác dụng của van một chiều, dung dịch liposom sẽ đi từ xy lạnh kim loại qua bộ lọc chứa màng polycarbonat vào bể chứa sản phẩm. Thao tác này được lặp lại nhiều lần khi dung dịch liposom di chuyển hết

sang bề chứa sản phẩm. Để đảm bảo kích thước liposom có sự đồng nhất tốt, dung dịch liposom sản phẩm có thể được thực hiện lặp lại theo quy trình nhiều lần.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Sản xuất liposom từ DOPC và cholesterol với tỷ lệ mol 5:1, qua màng polycarbonat 100nm

Chuẩn bị 50mL dung dịch phospholipid DOPC có nồng độ 0,01M trong CHCl_3 . Thêm vào dung dịch đó 10mL dung dịch cholesterol nồng độ 0,01M trong CHCl_3 . Hỗn hợp được khuấy đều trong 60 giây để các thành phần trộn đều với nhau. Sau đó, dung dịch hỗn hợp được chuyển sang bình cầu đáy tròn 100mL. Sử dụng cơ quay chân không để bay hơi dung môi (nhiệt độ bề 30°C, áp suất bình 250 mBar, tốc độ quay được đặt ở mức 2 trên máy). Sau quá trình này, một lớp màng mỏng bao gồm phospholipid và cholesterol được tạo thành trên đáy bình cầu. Sử dụng 4mL nước cất nhỏ từ từ vào hỗn hợp trong nồi cách thủy (40°C) trong 30 giây để làm bong lớp màng thu được hỗn dịch đục chứa các liposom với các kích thước khác nhau. Để giảm độ phân tán và đồng hóa các liposom thành các dải kích thước xác định, dung dịch chứa liposom được đùn ép qua màng polycarbonat 100nm bằng thiết bị tạo hạt liposom dạng nano theo sáng chế. Sau khi ép đùn xong, các mẫu được chuyển sang tube Eppendorf mới và bảo quản ở nhiệt độ 4°C hoặc phòng (25°C). Kết quả phân tích kích thước hạt liposom được thể hiện trên hình 4. Kích thước hạt trung bình là 108,7nm với độ phân tán (PI) là 0,178.

Ví dụ 2: Sản xuất liposom từ lecithin và cholesterol với tỷ lệ khối lượng 5:1, qua màng polycarbonat 100nm

Phương pháp tương tự như trong ví dụ 1. Phospholipid được sử dụng trong ví dụ này là lecithin có nguồn gốc từ thực vật. Do đây là hỗn hợp phospholipid nên tỷ lệ giữa chúng và cholesterol được sử dụng là tỷ lệ khối lượng (5:1). Kết quả phân

tích kích thước hạt liposom được thể hiện trên hình 5. Kích thước hạt trung bình là 105,3nm với độ phân tán (PI) là 0,173.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

So với các thiết bị tạo hạt liposom hiện có, thiết bị tạo hạt liposom dạng nano theo sáng chế không đòi hỏi nhiều nhân công lao động, giúp tăng hiệu quả sản xuất cũng như năng suất chế tạo.

Do thiết bị sử dụng xy lanh điện có lực ép cao, việc sản xuất hạt liposom có kích thước nhỏ là tương đối dễ dàng khi đùn ép dung dịch liposom có kích thước nhỏ (30nm hoặc 50nm).

Các chi tiết của thiết bị có thể dễ dàng tháo lắp để thay thế màng polycarbonat cũng như vệ sinh thiết bị sau khi sử dụng, đảm bảo chất lượng liposom thành phẩm cho các ứng dụng đòi hỏi yêu cầu cao.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị tạo hạt liposom dạng nano, trong đó thiết bị này bao gồm:

nguồn tổ ong (nguồn xung) có chức năng biến đổi dòng điện xoay chiều (AC) thành dòng điện một chiều (DC) bằng dao động xung tạo bởi mạch điện tử kết hợp với một biến áp xung;

công tắc điều khiển để điều khiển hoạt động mở/tắt của hệ thống;

xy lanh điện (4) dùng để chuyển chuyển động quay sang chuyển động tịnh tiến sử dụng động cơ bánh răng và bảo vệ bằng cách chống nhỏ giọt có nguồn điện áp một chiều 12/24V;

thanh truyền lực (3);

xy lanh kim loại 5 được làm từ thép không gỉ với đường kính khoảng 32mm, có chức năng chính là chứa liposom trước khi được tổng hợp và là buồng truyền, tạo áp suất trong suốt quá trình tổng hợp liposom, trong đó xy lanh kim loại này được đỡ bởi giá đỡ xy lanh (2);

hai bình chứa (6) có lắp đặt sử dụng để giữ liposom sau khi tổng hợp và kiểm tra kích thước ước lượng và được làm từ thép không gỉ với đường kính khoảng 32 mm;

giá đỡ bình chứa liposom bao gồm hai giá đỡ (7) được làm bằng thép không gỉ được gắn lên trên phần đế chính để giữ các bình chứa liposom và cố định các bình chứa;

van một chiều bằng kim loại cho phép liposom đi qua một chiều duy nhất và không bị tràn sang các bộ phận khác;

đồng hồ đo áp suất (8) được bố trí ở cuối chu trình tổng hợp liposom và đo áp suất của luồng liposom sau tổng hợp cũng như kiểm tra độ an toàn áp suất toàn của hệ thống;

bộ lọc liposom (9) làm bằng thép không gỉ với hai khối xếp khít lại sử dụng bốn vít khoan xuyên cả hai khối đảm bảo an toàn, tính tiện dụng và giảm thiểu rò rỉ, trong đó:

khối thứ nhất có độ dày 17mm, kích thước 40mm x 40mm, được bo tròn với độ cong 5mm ở cả bốn góc, trên mặt khối có bốn lỗ tròn đường kính 4mm được tạo ren trong M4 x 0,7 sắp xếp đều nhau tại chính giữa các cạnh của khối, tâm các lỗ tròn này nằm trên đường tròn đường kính 30mm với tâm trùng với tâm của khối kim loại, ở chính giữa mặt khối được khoét các đường tròn lần lượt là 20mm (dày 2,5mm), 12mm (dày 4,5mm) và phần còn lại tạo ren trong G1/8,

khối thứ hai có độ dày 15mm, kích thước 40mm x 40mm, được bo tròn với độ cong 5mm ở cả bốn góc, trên mặt khối có bốn lỗ tròn đường kính 4mm sắp xếp đều nhau tại chính giữa các cạnh của khối, tâm các lỗ tròn này nằm trên đường tròn đường kính 30 mm với tâm trùng với tâm của khối kim loại, ở chính giữa mặt khối được khoét các đường tròn lần lượt là 12mm (dày 5mm) và phần còn lại tạo ren trong G1/8,

hai khối kim loại này được lắp ghép với nhau bằng bốn ốc M4 x 0,7, siết chặt để không bị rò rỉ nước trong quá trình sử dụng, ở trung tâm chứa một khoang đặt bộ lọc polycarbonat với bộ lọc bảo vệ và các miếng đệm, trong đó bộ lọc polycarbonat với kích thước tính toán trước để tạo ra liposom, các miếng đệm và bộ lọc bảo vệ được tăng cường độ chắc chắn và giảm thiểu sự cố rò rỉ;

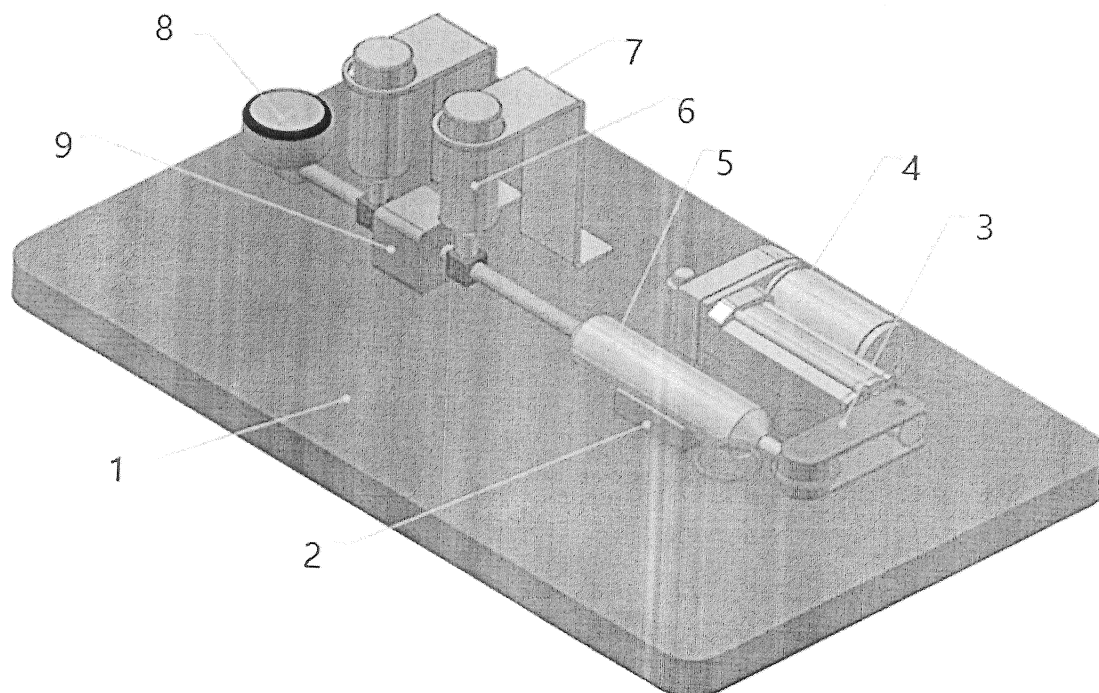
màng lọc polycarbonat có kích thước lỗ xác định, có hình tròn với đường kính 19mm, trong đó kích thước lỗ xác định có thể được chọn từ 100nm, 50nm hoặc 30nm;

gioăng silicon (miếng đệm silicon) bao gồm hai vòng silicon hình vành khuyên có độ dày 1mm, đường kính vòng tròn ngoài là 20mm và đường kính vòng tròn trong là 12 mm;

khớp nối kim loại bằng đồng có ren trong hoặc ren ngoài M8 tùy thuộc từng chi tiết.

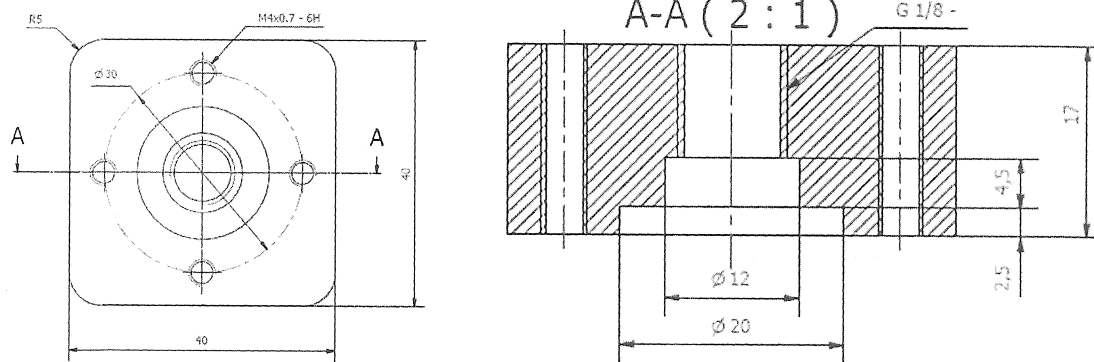
2. Thiết bị theo điểm 1, trong đó bộ phận bình chứa dung dịch liposom có thể điều chỉnh với dung tích khác nhau tùy vào nhu cầu sử dụng, ngoài ra, bình chứa đầu vào và bình chứa đầu ra có thể kết nối với nhau qua khoá van để lặp lại quy trình tạo liposom trong dung dịch một cách tự động, không cần vận chuyển dung dịch qua lại giữa hai bình chứa.

3. Thiết bị theo điểm 1, trong đó xy lạnh điện có thể thay thế bằng xy lạnh khí nén hoặc các xy lạnh có công suất làm việc cao hơn tùy thuộc vào nhu cầu sử dụng của thiết bị.

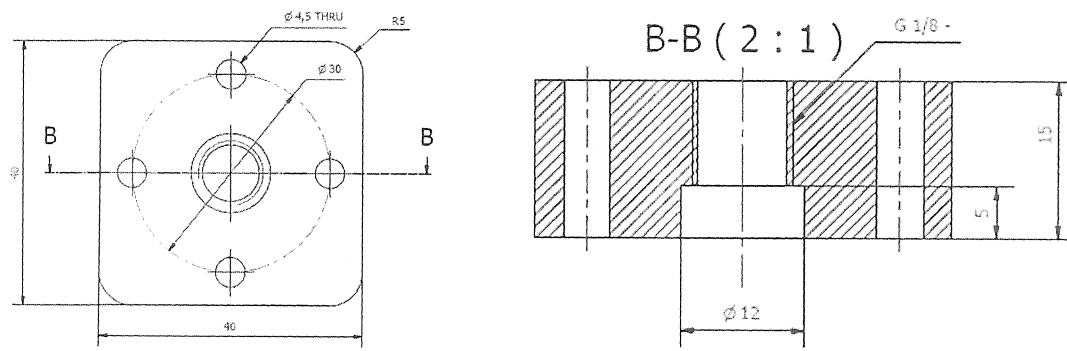


Hình 1: Thiết kế thiết bị tạo hạt liposom dạng nano yêu cầu bảo hộ.

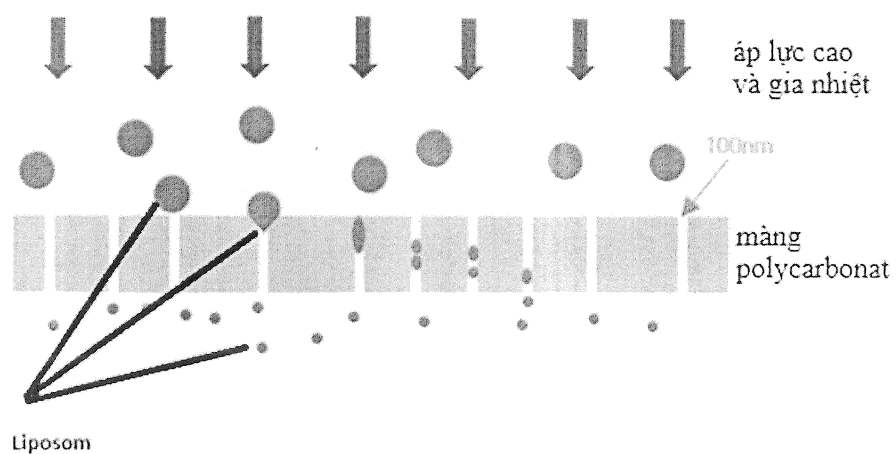
A



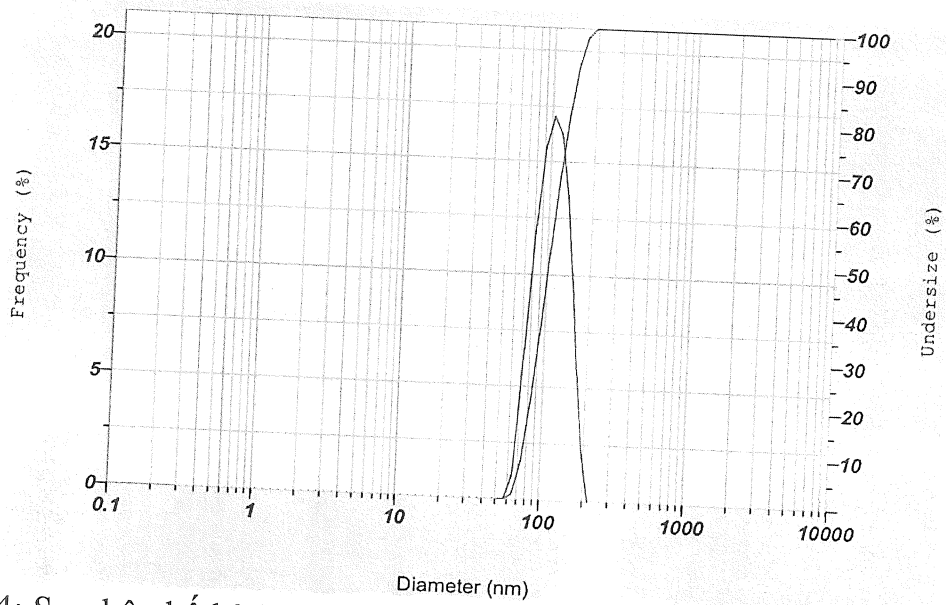
B



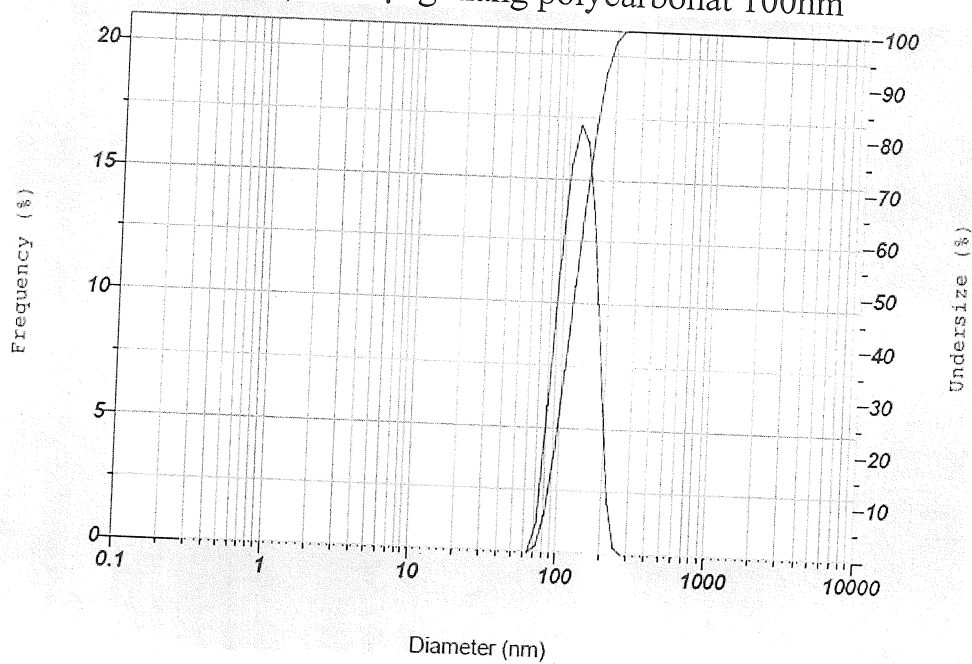
Hình 2: Thiết kế chi tiết bộ lọc liposom chứa màng polycarbonat của thiết bị tạo hạt liposom dạng nano yêu cầu bảo hộ



Hình 3: Cơ chế tạo hạt liposom bằng phương pháp đùn ép qua màng polycarbonat



Hình 4: Sự phân bố kích thước hạt liposom tạo thành từ DOPC:Chol (5:1, mol/mol), sử dụng màng polycarbonat 100nm



Hình 5: Sự phân bố kích thước hạt liposom tạo thành từ lecithin:Chol (5:1, trọng lượng/trọng lượng), sử dụng màng polycarbonat 100nm