



(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)



2-0003968

(51) **A61K 47/00; A61P 39/06; A61P 31/10**
2024.01

(13) **Y**

(21) 2-2024-00761

(22) 15/11/2021

(67) 1-2021-07278

(45) 25/02/2025 443

(43) 25/05/2023 422

(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); Lưu Hải Lâm (VN); Lưu Hải Long (VN).

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỆ TỰ NHỮ HÓA NANO HONOKIOL

(21) 2-2024-00761

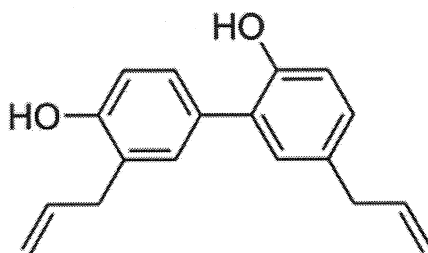
(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ tự nhũ hóa nano honokiol , trong đó quy trình này bao gồm các bước: a) chuẩn bị pha phân tán honokiol; b) chuẩn bị hỗn hợp chất mang polysorbat 80/dầu thầu dầu PEG 40/etanol/propylen glycol; c) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán và hỗn hợp chất mang polysorbat 80/dầu thầu dầu PEG 40/etanol/propylen glycol; d) đồng hóa hệ tự nhũ nano honokiol; và e) lọc và ổn định hệ tự nhũ hóa nano honokiol.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ tự nhũ hóa nano chế tạo honokiol.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Honokiol là một trong những thành phần phenolic chính được phân lập từ vỏ rễ và thân của cây *Magnolia officinalis*. Honokiol tên theo danh pháp tiếng anh IUPAC là 3', 5-Di (prop-2-en-1-yl) [1,1'-biphenyl]-2,4'-diol, có công thức phân tử $C_{18}H_{18}O_2$ với cấu trúc như sau:



Honokiol

Theo các bài thuốc cổ truyền của Trung Quốc, honokiol đã được sử dụng để điều trị lo âu, đột quỵ, cũng như làm giảm các triệu chứng cúm. Trong các nghiên cứu gần đây, sản phẩm tự nhiên này thể hiện các hoạt động sinh học đa dạng, bao gồm các hoạt động chống loạn nhịp tim, chống viêm, chống oxy hóa, chống trầm cảm, chống huyết khối và giải lo âu. Hơn nữa, nó cũng được chứng minh là có tác dụng mạnh mẽ đối với các hoạt động chống nấm, kháng khuẩn và chống vi rút suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Do khả năng vượt qua hàng rào máu não, honokiol đã được coi là có lợi cho việc bảo vệ tế bào thần kinh thông qua nhiều cơ chế khác nhau, chẳng hạn như duy trì Na^+/K^+ ATPase, phosphoryl hóa các protein cần thiết cho sự sống, bảo vệ ty thể, ngăn ngừa glucose, các gốc tự do (ROS). Một số nghiên cứu gần đây đã chứng minh honokiol còn có khả năng chống ung thư.

Với một số tác dụng đã được nghiên cứu, honokiol có thể được sử dụng làm tác nhân kháng khuẩn, có thể được sử dụng để ngăn ngừa mụn trứng cá, và ngăn ngừa sâu

răng. Ngoài ra, nó cũng được sử dụng cho các sản phẩm chống oxy hóa và làm trắng da. Một số sản phẩm có bổ sung honokiol như kẹo cao su, kem đánh răng, sản phẩm nước súc miệng, ngăn ngừa mảng bám và viêm nướu, ngăn ngừa sâu răng, ngăn ngừa hôi miệng; dầu gội đầu, chống gàu, chống ngứa, giúp nang tóc khỏe mạnh; sữa tắm, kháng khuẩn, làm trắng, chống ngứa.

Qua các tài liệu đã công bố có thể thấy honokiol là hợp chất thiên nhiên có nhiều hoạt tính sinh học đáng quý và đã được ứng dụng nhiều trong các sản phẩm thực phẩm và mỹ phẩm với tác dụng diệt khuẩn, chống oxy hóa, bảo vệ tế bào thần kinh, v.v. Các sản phẩm chủ yếu được dùng dưới dạng uống, nhưng honokiol là một chất ít tan trong nước nên khả năng chuyển hóa của nó thấp. Do đó, cần cải thiện khả năng hòa tan của honokiol trong các chế phẩm để tăng tính sinh khả dụng của hợp chất này. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng độ sinh khả dụng của honokiol qua đường miệng có thể được cải thiện rõ rệt và trở nên ưu việt nhờ công nghệ nano. Trong công nghệ nano, các dược chất được bao bọc trong các hạt nano với cấu trúc khác nhau như các hạt nano polyme, nano lipid, nhũ tương nano, nano liposom, v.v. Mặc dù cũng có nhiều giải pháp có khả năng tăng độ sinh khả dụng đường miệng của honokiol nhưng các hạt tổng hợp được vẫn có kích thước khá lớn, và độ ổn định hóa lý chưa cao. Để khắc phục các nhược điểm của các nghiên cứu trước, giải pháp hữu ích này sẽ đề cập đến quy trình tạo honokiol dạng các tiểu phân nano có kích thước nhỏ hơn (dưới 50 nm). Quy trình được sử dụng trong giải pháp hữu ích là tạo hệ tự nhũ hóa nano honokiol. Hệ tự vi nhũ tương là hỗn hợp pha dầu, chất hoạt động bề mặt, chất đồng hoạt động bề mặt có thể tạo thành nhũ tương nano trong môi trường hệ tiêu hóa và dạ dày sau khi uống. Hệ nhũ tương được tạo thành sau khi uống chứa các hạt vi nhũ nhỏ hơn 50 nm tan tốt trong nước đó đó làm tăng sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa. Hệ tự nhũ có ưu điểm là tính chất hóa lý ổn định, thời gian dự trữ lâu.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là làm tăng tính sinh khả dụng của dược chất honokiol.

Mục đích khác nữa của giải pháp hữu ích là đề xuất quy trình tạo hệ tự nhũ hóa nano honokiol trong môi trường tiêu hóa có thể tạo nên các hạt nano có kích thước nhỏ hơn 50 nm. Các hạt nano có lõi chứa được chất được bao bọc bởi chất mang polysorbat 80/dầu thầu dầu PEG 40 (PEG 40 castor oil)/etanol/propylen glycol. Do đó hệ tự vi nhũ nano honokiol có khả năng hòa tan tốt trong nước, hấp thụ tốt qua đường tiêu hóa và có thời gian lưu lại trong hệ tuần hoàn lâu tránh được sự đào thải của gan và thận. Tốt hơn nữa hệ tự vi nhũ nano honokiol ổn định và có thể bảo quản trong thời gian dài.

Để đạt được mục đích này, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình điều chế hệ tự nhũ hóa nano honokiol. Quy trình này bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán với một lượng hoạt chất honokiol xác định;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang polysorbat 80/dầu thầu dầu PEG 40/etanol/propylen glycol bằng cách trộn polysorbat 80, dầu thầu dầu PEG 40, etanol, propylen glycol với tỷ lệ khối lượng các chất/hỗn hợp lần lượt là:

khối lượng polysorbat 80 nằm trong khoảng 5 đến 10%,

khối lượng Dầu thầu dầu PEG 40 nằm trong khoảng 30 đến 40%,

khối lượng etanol nằm trong khoảng 40 đến 50%,

khối lượng propylen glycol khoảng 10 đến 20%,

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ;

iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán và hỗn hợp chất mang sao cho tỷ lệ khối lượng (g/g) honokiol/hỗn hợp chất mang trong khoảng từ 1/99 đến 3/97,

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ từ 400 đến 600 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong thời gian 8 đến 10 giờ;

iv) đồng hóa tạo hệ tự vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iii) ổn định ở nhiệt độ khoảng 25 đến 35°C trong khoảng 10 đến 12 giờ, sau đó đồng hóa với

tốc độ từ 8000 đến 9000 vòng/phút trong khoảng 5 đến 7 giờ và lặp lại chu kỳ khuấy từ 7 đến 10 lần; và

v) hệ tự vi nhũ sau khi đồng hóa được lọc qua màng lọc có kích thước 40 đến 60 μm để loại bỏ các tạp chất rắn làm sạch nhũ tương, tăng sự ổn định và đồng nhất hệ tự vi nhũ. Kết quả thu được hệ tự nhũ hóa nano honokiol dạng lỏng.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 là kết quả phân tích kích thước hạt bằng thiết bị tán xạ ánh sáng động (Dynamic Light Scattering - DLS) của hệ tự nhũ hóa nano honokiol trong nước theo giải pháp hữu ích.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Sau đây, giải pháp hữu ích mô tả chi tiết phương án cụ thể điều chế hệ tự nhũ hóa nano honokiol, tuy nhiên phương án này chỉ nhằm mục đích mô tả chi tiết giải pháp hữu ích, chứ không nhằm mục đích hạn chế phạm vi yêu cầu bảo hộ giải pháp hữu ích.

Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ tự nhũ hóa nano honokiol, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

Bước i) chuẩn bị pha phân tán với một lượng hoạt chất honokiol xác định.

Bước ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang polysorbat 80/dầu thầu dầu PEG 40 (PEG 40 castor oil) /etanol/propylen glycol bằng cách trộn polysorbat 80, dầu thầu dầu PEG 40, etanol, propylen glycol với tỷ lệ khối lượng các chất/hỗn hợp lần lượt là:

khối lượng polysorbat 80 nằm trong khoảng 5 đến 10%,

khối lượng Dầu thầu dầu PEG 40 nằm trong khoảng 30 đến 40%,

khối lượng etanol nằm trong khoảng 40 đến 50%,

khối lượng propylen glycol khoảng 10 đến 20%,

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ.

Bước iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán và hỗn hợp chất mang sao cho tỷ lệ khối lượng (g/g) honokiol/hỗn hợp chất mang trong khoảng từ 1/99 đến 3/97,

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ từ 400 đến 600 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong thời gian 8 đến 10 giờ.

Bước iv) đồng hóa tạo hệ tự vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iii) ổn định ở nhiệt độ 25 đến 35°C trong khoảng 10 đến 12 giờ, sau đó đồng hóa với tốc độ từ 8000 đến 9000 vòng/phút trong khoảng 5 đến 7 giờ và lặp lại chu kỳ khuấy từ 7 đến 10 lần.

Bước v) hệ tự vi nhũ sau khi đồng hóa được lọc qua màng lọc có kích thước 40 đến 60 μm để loại bỏ các tạp chất rắn làm sạch nhũ tương, tăng sự ổn định và đồng nhất hệ tự vi nhũ. Kết quả thu được hệ tự vi nhũ honokiol dạng lỏng.

Poly Sorbate 80 hay còn gọi là Tween 80, ngoài ra nó còn có những tên gọi khác như PS 80, Alkest TW 80, danh pháp IUPAC là poly oxyetylen (20) monooleat sorbitan, có công thức hóa học là $\text{C}_{64}\text{H}_{124}\text{O}_{26}$. Dầu thầu dầu PEG 40 (PEG 40 castor oil) hay còn gọi là cremophor RH 40 là một chất hoạt động bề mặt không ion. Dầu thầu dầu PEG 40 (dầu thầu dầu polyoxyl hydro hóa 40) là chất lỏng dầu màu vàng nhạt (25° C) với nồng độ micelle tới hạn xấp xỉ (CMC) nằm ở 0,02%, cân bằng ưa nước đến ưa béo (HLB) nằm giữa 12 và 14. Dầu thầu dầu PEG 40 được dùng làm tá dược để tăng khả năng hòa tan của các dược chất ít tan. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng dầu thầu dầu PEG 40 có khả năng tăng cường tính thấm thấu của các dược chất ở các niêm mạc ruột. Propylen glycol (PG) là một chất ổn định được sử dụng nhiều trong các sản phẩm như thực phẩm, mỹ phẩm và dược phẩm, v.v. PG được FDA công nhận là an toàn cho người tiêu dùng.

Hàm lượng honokiol, polysorbat 80, dầu thầu dầu PEG 40, etanol và propylen glycol trong hỗn hợp đã được thử nghiệm và tính toán với tỷ lệ các chất thích hợp để khi phân tán vào nước tạo nên hệ vi nhũ tương có các tiểu phân có kích thước nhỏ hơn 50

nm. Quá trình đồng hóa được lặp lại nhiều lần để cho hệ được đồng nhất, tính hóa lý ổn định.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Điều chế hệ tự nhũ nano honokiol

Chuẩn bị pha phân tán với 2 g honokiol.

Chuẩn bị hỗn hợp chất mang polysorbat 80/dầu thầu dầu PEG 40/etanol/propylen glycol bằng cách trộn 7 g polysorbat 80, 35 g dầu thầu dầu PEG 40, 43 g etanol, 15 g propylen glycol. Hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ.

Tiếp theo, tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn 2 g pha phân tán và 98 g hỗn hợp chất mang. Hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ từ 400 đến 600 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong thời gian 8 đến 10 giờ.

Đồng hóa tạo hệ tự vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở trên ổn định ở nhiệt độ 25 đến 35°C trong khoảng 10 đến 12 giờ, sau đó đồng hóa với tốc độ từ 8000 đến 9000 vòng/phút trong khoảng 5 đến 7 giờ và lặp lại chu kỳ khuấy từ 7 đến 10 lần.

Hệ tự vi nhũ sau khi đồng hóa được lọc qua màng lọc có kích thước 40 đến 60 μm để loại bỏ các tạp chất rắn làm sạch nhũ tương, tăng sự ổn định và đồng nhất hệ tự vi nhũ. Kết quả thu được hệ tự vi nhũ honokiol dạng lỏng.

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

1. Kết quả đo DLS

Mẫu tự nhũ hóa nano honokiol được pha loãng và phân tích bằng thiết bị tán xạ ánh sáng động (Dynamic Light Scattering - DLS). Kết quả phân tích DLS cho một pic duy nhất, hoàn toàn không có sự kết khối, tạo ra các tập hợp hạt ở vùng kích thước lớn

hơn, khẳng định các tiểu phân nano phân tán đồng đều, kích thước hạt trung bình khoảng 18,4 nm.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình điều chế hệ tự nhũ hóa nano honokiol đã thành công trong việc điều chế hệ vi nhũ tương có chứa các tiểu phân honokiol có kích thước nano, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước.

Các chất được sử dụng trong quy trình điều chế hệ tự nhũ nano honokiol phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ nhũ tương nano honokiol 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 điều chế hệ tự nhũ hóa nano honokiol, trong đó quy trình bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán là hoạt chất honokiol;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang polysorbat 80/dầu thầu dầu PEG 40 (PEG 40 castor oil)/etanol/propylen glycol bằng cách trộn polysorbat 80, dầu thầu dầu PEG 40, etanol, propylen glycol với tỷ lệ khối lượng các chất/hỗn hợp lần lượt là:

khối lượng polysorbat 80 nằm trong khoảng 5 đến 10%,

khối lượng dầu thầu dầu PEG 40 nằm trong khoảng 30 đến 40%,

khối lượng etanol nằm trong khoảng 40 đến 50%,

khối lượng propylen glycol khoảng 10 đến 20%,

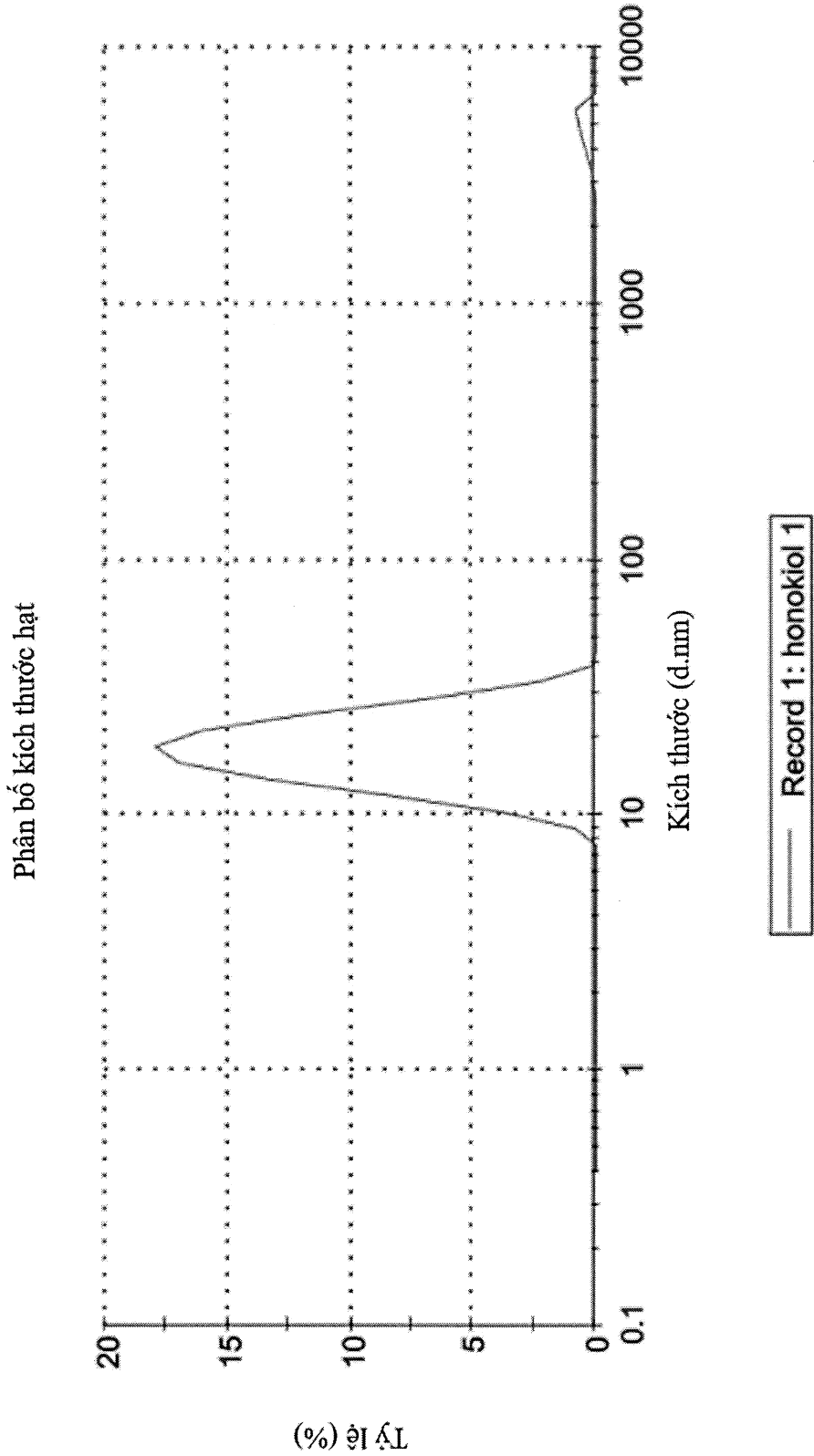
hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ;

iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán và hỗn hợp chất mang sao cho tỷ lệ khối lượng (g/g) honokiol/hỗn hợp chất mang trong khoảng từ 1/99 đến 3/97,

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ từ 400 đến 600 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong thời gian 8 đến 10 giờ;

iv) đồng hóa tạo hệ tự vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iii) ổn định ở nhiệt độ khoảng 25 đến 35°C trong khoảng 10 đến 12 giờ, sau đó đồng hóa với tốc độ từ 8000 đến 9000 vòng/phút trong khoảng 5 đến 7 giờ và lặp lại chu kỳ khuấy từ 7 đến 10 lần; và

v) hệ tự vi nhũ sau khi đồng hóa được lọc qua màng lọc có kích thước 40 đến 60 μm để loại bỏ các tạp chất rắn làm sạch nhũ tương, tăng sự ổn định và đồng nhất hệ tự vi nhũ, kết quả thu được hệ tự vi nhũ honokiol dạng lỏng.



Hình 1