



(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)



2-0004221

(51) A61K 9/10
2024.01

(13) **Y**

(21) 2-2024-00655

(22) 02/11/2021

(67) 1-2021-07004

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/05/2023 422A

(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 TIỀN NHỮ TƯƠNG NANO ANDROGRAPHOLIT

(21) 2-2024-00655

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hệ tiền nhũ tương nano andrographolit bao gồm các bước: i) chuẩn bị pha phân tán andrographolit; ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang tween 80/labrasol; iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang tween 80/labrasol và chất trợ hoạt động bề mặt propylen glycol; iv) đồng hóa tạo hệ tiền vi nhũ tương andrographolit; và v) lọc và ổn định hệ tiền nhũ tương nano andrographolit.

Quy trình theo sáng chế cho phép làm tăng tính sinh khả dụng của dược chất andrographolit. Ngoài ra, quy trình theo sáng chế còn tạo andrographolit ở dạng tiền vi nhũ tan tốt trong nước và tạo các tiểu phân nano có kích thước bé hơn so với các tiểu phân nano được điều chế bằng các phương pháp truyền thống đã biết khác. Hơn nữa, sáng chế còn cho phép tạo hệ tiền nhũ tương nano andrographolit khi hoà tan vào nước tạo thành các hạt nano có lõi là dược chất, bao bọc phía ngoài là hỗn hợp chất mang tween 80/labrasol/propylen glycol, được dùng qua đường miệng với các hạt vi nhũ với kích thước nhỏ hơn 100 nm phân tán tốt trong nước, đó đó làm tăng sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa, tránh được sự đào thải của cơ quan gan và thận nên tính sinh khả dụng được cải thiện.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hệ tiền nhũ tương nano andrographolit tan tốt trong nước và tạo các hạt nano có kích thước bé hơn 100 nm. Cụ thể, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hệ tiền nhũ tương nano andrographolit bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán andrographolit;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang tween 80/labrasol;

iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang tween 80/labrasol và chất trợ hoạt động bề mặt propylen glycol;

iv) đồng hóa tạo hệ tiền vi nhũ tương andrographolit; và

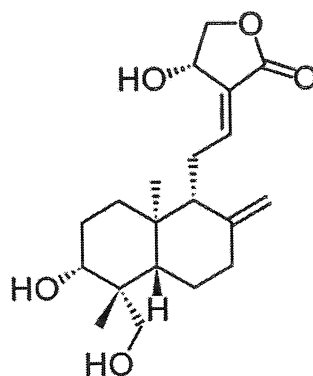
v) lọc và ổn định hệ tiền nhũ tương nano andrographolit.

Quy trình theo sáng chế cho phép làm tăng tính sinh khả dụng của dược chất andrographolit. Ngoài ra, quy trình theo sáng chế còn tạo andrographolit ở dạng tiền vi nhũ tan tốt trong nước và tạo các tiểu phân nano có kích thước bé hơn so với các tiểu phân nano được điều chế bằng các phương pháp truyền thống đã biết khác. Hơn nữa, sáng chế còn cho phép tạo hệ tiền nhũ tương nano andrographolit khi hoà tan vào nước tạo thành các hạt nano có lõi là dược chất, bao bọc phía ngoài là hỗn hợp chất mang tween 80/labrasol/propylen glycol, được dùng qua đường miệng với các hạt vi nhũ với kích thước nhỏ hơn 100 nm phân tán tốt trong nước, đó đó làm tăng sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa, tránh được sự đào thải của cơ quan gan và thận nên tính sinh khả dụng được cải thiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Andrographolit (andrographolide) là hợp chất được chiết xuất từ cây xuyên tâm liên, tên khoa học là *Andrographis paniculata* (*A. paniculata*). Andrographolit thuộc nhóm hợp chất diterpenoit lacton với nhóm chức α -alkyl-liden c-butyrolacton, với 3 gốc hydroxyl ở vị trí C-3, C-14 and C-19, danh pháp tiếng Anh IUPAC: 3-[2-[Decahydro-6-

hydroxy-5-(hydroxymethyl)-5,8a-dimethyl-2-methylene-1-naphthalenyl]ethylidene] dihydro-4-hydroxy-2(3H)-furanone, là hợp chất có công thức phân tử $C_{20}H_{30}O_5$ và có cấu trúc hóa học như sau:



Andrographolit

Andrographolit là một dược chất truyền thống trong nền y học Trung Hoa cũng như ở một số nước châu Á để điều trị một số vấn đề liên quan tới sức khỏe như ung thư, viêm khớp dạng thấp, tiêu chảy, nhiễm trùng đường hô hấp, viêm thanh quản, v.v. Một số nghiên cứu trong phòng thí nghiệm *in-vitro*, andrographolit đã được chứng minh cải thiện tình trạng tắc động mạch não giữa, tăng sự tái tưới máu do tăng thể tích mạch máu não. Điều này cho thấy, hoạt chất này có nhiều tác dụng tiềm năng đối với những bệnh nhân thiếu máu não. Ngoài ra, andrographolit còn có tác dụng bảo vệ hệ thần kinh cho những bệnh nhân bị xuất huyết nội sọ. Qua thí nghiệm ở những chuột bị xuất huyết não, andrographolit đã chứng minh khả năng giúp ngăn ngừa suy yếu thần kinh, giảm úng não và ức chế quá trình thoái hóa thần kinh. Hơn nữa, trong các nghiên cứu gần đây cho thấy andrographolit có tác dụng chữa bệnh Alzheimer – một bệnh liên quan đến thoái hóa hệ thần kinh.

Các chuyên gia còn nhận định hoạt chất này có tác dụng làm giảm viêm trong các bệnh lý như các bệnh liên quan tới phổi, viêm gan và xơ gan, các bệnh tự miễn và viêm da. Các nhận định này đã được chứng minh qua các thử nghiệm sử dụng andrographolit và các dẫn chất trong điều trị các bệnh viêm đường thở bao gồm hen suyễn dị ứng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và xơ phổi vô căn. Các nghiên cứu tiếp tục cho thấy các diterpen như andrographolit, andrographisid và neoandrographolit có tác dụng ngăn ngừa

nhễm độc và viêm gan trên mô hình chuột do các tác nhân cacbon tetrachlorua (CCl_4) hoặc tert-butylhydroperoxit (tert-butylhydroperoxide - tBHP). Các thí nghiệm cũng chứng minh andrographolit và các dẫn chất của nó có tác dụng chống viêm hiệu quả đối với một số bệnh tự miễn như lupus ban đỏ, viêm khớp dạng thấp, đái tháo đường tuýp 1, đa xơ cứng, v.v. Andrographolit cải thiện bệnh vẩy nến do imiquimod gây ra ở chuột thông qua sự tự phân giải protein của MyD88, làm giảm các xytokin gây viêm phụ thuộc MyD88 IL-23, IL-6 và IL-1b trên da cũng đã được công bố. Từ những nghiên cứu, các nhà khoa học rất kỳ vọng về tác dụng chống viêm của andrographolit.

Mới đây, các nhà khoa học cũng phát hiện ra rằng andrographolit và các dẫn xuất còn có tác dụng chống lại sự tăng sinh của các dòng tế bào ung thư khác nhau như tế bào ung thư bạch cầu, ung thư vú, phổi và nhiều loại khối u ác tính khác. Cụ thể là, hoạt chất này có tác dụng kiểm soát tốt một số gen có liên quan đến chu kỳ chết rụng tự nhiên của tế bào (apoptosis), ức chế sự phát triển và di căn của các tế bào ung thư.

Hơn nữa, andrographolit có hoạt tính kháng virus Dengue type 2 trên hai dòng tế bào HepG2 và Hela. Bên cạnh đó hoạt chất này có tác dụng chống lại virus Dengue type 4 trên dòng tế bào HepG2.

Tuy nhiên, các hoạt tính sinh học của andrographolit bị hạn chế khi sử dụng qua đường miệng. Điều này có thể giải thích do khả năng tan trong nước của dược chất này thấp. Ngoài ra, nó dễ bị đào thải nhanh chóng bởi protein vận chuyển xuyên màng P-glycoprotein. Hạn chế này có thể được cải thiện rõ rệt nhờ công nghệ nano. So với những hệ dẫn thuốc truyền thống, những hệ dẫn thuốc nano sở hữu kích thước nhỏ có thể phân tán tốt trong nước và thoát khỏi quá trình đào thải này. Một số nghiên cứu bào chế hoạt chất dưới dạng nano sử dụng các chất bọc dược chất khác nhau đã được công bố như chất bao bằng polyme, lipid, photpholipit, v.v.

Một nhóm tác giả ở Trung Quốc trong công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Trung Quốc số CN106377500 A đã sử dụng hỗn hợp chất bọc là Vitamin E, polyetylen glycol, este của axit succinic TPGS để điều chế hệ nano andrographolit. Hỗn hợp tạo thành có khả năng tan tốt trong nước nhưng kích thước hạt nano lớn (trên 200 nm) nên nhanh chóng bị đào thải ra ngoài cơ thể.

Patent Trung Quốc số CN105726494 B đã sử dụng một số chất bao như pluronic F68, phosphatidyl cholin, v.v. Hỗn hợp này đã làm tăng khả năng hòa tan của andrographolit, tuy nhiên do kích thước hạt nano tạo thành còn lớn (trên 300 nm) nên thời gian tác dụng của dược chất ngăn làm ảnh hưởng đến sinh khả dụng của nó.

Do đó, có nhu cầu đổi giải pháp để khắc phục các nhược điểm của các giải pháp đã biết, tốt hơn nữa nếu giải pháp này còn cho phép tạo ra andrographolit dạng các tiểu phân nhỏ nhằm tăng tính sinh khả dụng và các đặc tính khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là làm tăng tính sinh khả dụng của dược chất andrographolit.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình tạo andrographolit ở dạng tiền vi nhũ tan tốt trong nước và tạo các tiểu phân nano có kích thước bé hơn so với các tiểu phân nano được điều chế bằng các phương pháp khác.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất quy trình theo sáng chế cho phép tạo hệ tiền nhũ tương nano andrographolit khi hoà tan vào nước tạo thành các hạt nano có lõi là dược chất, bao bọc phía ngoài là hỗn hợp chất mang tween 80/labrasol/propylen glycol. Tốt hơn nếu hệ tiền nhũ tương nano andrographolit được tạo thành dùng qua đường miệng tạo các hạt vi nhũ với kích thước nhỏ hơn 100 nm phân tán tốt trong nước, đó đó làm tăng sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa, tránh được sự đào thải của cơ quan gan và thận nên tính sinh khả dụng được cải thiện. Tốt hơn nữa nếu hệ tiền nhũ tương nano có ưu điểm là tính chất hóa lý ổn định, thời gian dự trữ lâu.

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hệ tiền nhũ tương nano andrographolit bao gồm các bước:

- i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách hòa tan một lượng andrographolit vào dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm etanol, metanol hoặc hỗn hợp của chúng;
- ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm tween 80 và labrasol bằng cách trộn tween 80 với labrasol với tỷ lệ khối lượng của tween 80/labrasol nằm trong khoảng từ 1/1 đến 1/3;

iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang và chất trợ hoạt động bề mặt propylen glycol sao cho các chất trong hỗn hợp có tỷ lệ khối lượng của từng chất, so với tổng khối lượng của hỗn hợp, lần lượt là:

khối lượng của chất phân tán andrographolit nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5%,

khối lượng hỗn hợp chất mang nằm trong khoảng từ 60 đến 80%,

khối lượng propylen glycol nằm trong khoảng từ 18,5 đến 39,5%;

iv) tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iii) qua đêm, ở nhiệt độ phòng, sau đó đồng hóa với tốc độ 9000 đến 11000 vòng/phút, ở nhiệt độ 40 đến 60°C, trong khoảng từ 1 đến 3 giờ và lặp lại quá trình đồng hóa từ 5 đến 8 lần; và

v) lọc hệ tiền vi nhũ sau khi đồng hóa qua màng lọc có kích thước nằm trong khoảng từ 40 đến 60 μm thu được hệ tiền nhũ tương nano andrographolit dạng lỏng.

Theo một phương án, trong bước i) dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol và etanol.

Theo phương án khác, trong bước i) dung môi được sử dụng là etanol.

Theo phương án khác nữa, trong bước i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách hòa tan một lượng andrographolit vào dung môi với tỷ lệ khối lượng/thể tích của andrographolit/dung môi nằm trong khoảng từ 1/100 đến 1/300 ở nhiệt độ phòng.

Theo phương án khác nữa, trong bước ii):

chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm tween 80 và labrasol bằng cách trộn tween 80 với labrasol với tỷ lệ khối lượng của tween 80/labrasol là khoảng 1/2, và

hỗn hợp được trộn với tốc độ khuấy trộn khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C, trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ.

Theo phương án khác nữa, trong bước iii):

tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang và chất trợ hoạt động bề mặt propylen glycol sao cho tỷ lệ khối lượng (%) của mỗi chất trong hỗn hợp lần lượt là:

chất phân tán andrographolit là khoảng 1%,

hỗn hợp chất mang là khoảng 70%,

propylen glycol là khoảng 29%, và

hỗn hợp còn được trộn với tốc độ khuấy trộn khoảng 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng từ 50 đến 70°C, trong thời gian khoảng từ 5 đến 8 giờ.

Theo phương án khác nữa, trong bước iv), tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iii) qua đêm, ở nhiệt độ phòng,

sau đó đồng hóa với tốc độ khoảng 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 50°C, trong khoảng từ 2 giờ và lặp lại quá trình đồng hóa 7 lần.

Theo phương án khác nữa, quy trình theo sáng chế bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách hòa tan một lượng andrographolit vào dung môi etanol theo tỷ lệ khối lượng/thể tích (g/mL) của andrographolit/dung môi là khoảng 1/200 ở nhiệt độ khoảng 30°C;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm tween 80 và labrasol bằng cách trộn tween 80 với labrasol với tỷ lệ khối lượng (g/g) của tween 80/labrasol là khoảng 1/2, và hỗn hợp được trộn với tốc độ khuấy khoảng 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 50 đến 70°C, trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ;

iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán ở bước ii), hỗn hợp chất mang ở bước ii) và chất trợ hoạt động bề mặt propylen glycol sao cho các chất trong hỗn hợp có tỷ lệ khối lượng (g/g) của từng chất/hỗn hợp lần lượt là:

khối lượng chất phân tán andrographolit nằm trong khoảng từ 1%, khối lượng hỗn hợp chất mang khoảng 70%, khối lượng propylen glycol khoảng 29%, và hỗn hợp tiếp

tục được trộn với tốc độ khuấy khoảng 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 50 đến 70°C, trong thời gian khoảng 5 đến 8 giờ;

iv) tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iii) qua đêm, ở nhiệt độ khoảng 30° C, sau đó đồng hóa với tốc độ khoảng 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ 50°C, trong khoảng từ 2 giờ và lặp lại quá trình đồng hóa 7 lần;

v) lọc hệ tiền vi nhũ sau khi đồng hóa qua màng lọc có kích thước từ 40 đến 60 μm để thu hệ tiền nhũ tương nano andrographolit dạng lỏng.

Hệ tiền nhũ tương nano andrographolit được tạo ra theo sáng chế chứa hỗn hợp chất bọc và được chất khi phân tán trong nước sẽ tạo các hạt vi nhũ có kích thước nhỏ hơn 100 nm, đó đó làm tăng sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa. Hơn nữa, hệ tiền nhũ tương nano andrographolit còn có ưu điểm là tính chất hóa lý ổn định, thời gian dự trữ lâu.

Với những ưu điểm trên, quy trình điều chế tiền nhũ tương nano andrographolit theo sáng chế được xem là có khả năng ứng dụng trong công nghệ thực phẩm, dược phẩm và mỹ phẩm.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 là sắc ký đồ kết quả phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) của mẫu tiền nhũ tương nano andrographolit.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế mô tả chi tiết phương án cụ thể điều chế hệ tiền nhũ tương nano andrographolit, 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.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” trước các giá trị số được dùng để chỉ chính các giá trị số đó cũng như các giá trị nằm trong khoảng $\pm 10\%$, tốt hơn là 5%. Theo phương án cụ thể được ưu tiên, tốt hơn nếu thuật ngữ này được dùng để chỉ chính giá trị số đó.

Ngoài ra, thuật ngữ “nhiệt độ phòng” được dùng để chỉ nhiệt độ môi trường xung quanh. Theo phương án cụ thể được ưu tiên, tốt hơn nếu thuật ngữ này được dùng để chỉ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 35°C, tốt hơn nữa nếu là 30°C.

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hệ tiền nhũ tương nano andrographolit, trong đó quy trình này bao gồm các bước sau đây.

Bước i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách hòa tan một lượng andrographolit vào dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm etanol, metanol hoặc hỗn hợp của chúng. Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng, đồng thời tiến hành thử nghiệm với các tỷ lệ chất tan/dung môi khác nhau để tìm ra tỷ lệ thích hợp cho sự kết hợp của pha phân tán và hỗn hợp chất mang.

Vì vậy, theo một phương án cụ thể ưu tiên, tốt hơn nếu bước i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho một lượng andrographolit vào dung môi hữu cơ là etanol hoặc metanol, với tỷ lệ khối lượng/thể tích (g/mL) của andrographolit/dung môi khoảng từ 1/100 đến 1/300 ở nhiệt độ 30°C. Dung môi và tỷ lệ giữa andrographolit/dung môi là như được mô tả trên đây. Cụ thể, dung môi này là thích hợp, giúp nâng cao độ tan của andrographolit. Ngoài ra, tỷ lệ này cho phép tạo ra pha phân tán ổn định, nhờ đó làm ổn định sản phẩm cuối thu được.

Bước ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang tween 80/labrasol bằng cách trộn tween 80 với labrasol với tỷ lệ khối lượng (g/g) của tween 80/labrasol khoảng từ 1/1 đến 1/3.

Theo một phương án cụ thể, tốt hơn nếu bước ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang tween 80/labrasol bằng cách trộn tween 80 với labrasol với tỷ lệ khối lượng (g/g) của tween 80/labrasol nằm trong khoảng từ 1/2.

Hỗn hợp này sau đó được trộn với tốc độ khuấy khoảng 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 50 đến 70°C, trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ.

Cần lưu ý rằng, labrasol (hay Labrasol®) là tá dược hoạt động bề mặt không ion chủ yếu được sử dụng làm chất mang. Các nghiên cứu cho thấy labrasol là một chất làm tăng cường tính thấm thấu của ruột ở các niêm mạc ruột kết. Labrasol® bao gồm mono-,

di- và triglyxerit và este của axit béo mono- và di- của polyetylen glycol (PEG) -8 và PEG-8 tự do, với axit caprylic (C8) và capric (C10) là axit béo.

Polysorbate 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 $C_{64}H_{124}O_{26}$.

Bước iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang và chất trợ hoạt động bề mặt propylen glycol sao cho các chất trong hỗn hợp có tỷ lệ khối lượng (g/g) của từng chất/hỗn hợp lần lượt là:

khối lượng chất phân tán andrographolit nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5%, khối lượng hỗn hợp chất mang nằm trong khoảng từ 60 đến 80%, khối lượng propylen glycol nằm trong khoảng từ 18,5 đến 39,5%;

Theo một phương án cụ thể ưu tiên, tốt hơn nếu bước iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang và chất trợ hoạt động bề mặt propylen glycol sao cho các chất trong hỗn hợp có tỷ lệ khối lượng (g/g) của từng chất/hỗn hợp lần lượt là:

khối lượng andrographolit nằm trong khoảng từ 1%,

khối lượng hỗn hợp chất mang khoảng 70%, và

khối lượng propylen glycol khoảng 29%.

Hỗn hợp tiếp tục được trộn với tốc độ khuấy khoảng 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 50 đến 70°C, trong thời gian khoảng 5 đến 8 giờ.

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 andrographolit, tween 80, labrasol và PG 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 100 nm;

Bước iv) tạo hệ tiền nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iii) qua đêm, ở nhiệt độ 30° C, sau đó đồng hóa với tốc độ 9000 đến 11000 vòng/phút, ở nhiệt độ

40 đến 60°C, trong khoảng từ 1 đến 3 giờ và lặp lại quá trình đồng hóa từ 5 đến 8 lần. Quá trình đồng hóa được lặp lại nhiều lần để cho hệ được đồng nhất, tính hóa lý ổn định và do đó theo phương án cụ thể được ưu tiên, tốt hơn nếu bước iv) tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iii) qua đêm, ở nhiệt độ 30° C, sau đó đồng hóa với tốc độ 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ 50°C, trong khoảng từ 2 giờ và lặp lại quá trình đồng hóa 7 lần.

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

Ví dụ thực hiện sáng chế.

Ví dụ 1: Điều chế hệ tiền nhũ tương nano andrographolit

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách hòa tan 1 g andrographolit vào 200 mL dung môi hữu cơ là etanol ở nhiệt độ 30°C.

Chuẩn bị hỗn hợp chất mang tween 80/labrasol bằng cách trộn 25 g tween 80 với 50 g labrasol. Hỗn hợp được trộn với tốc độ khuấy khoảng 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 50 đến 70°C, trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ.

Tiếp theo, tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn 200 mL pha phân tán chứa 1 g andrographolit đã được chuẩn bị ở trên với 70 g hỗn hợp chất mang và 29 g chất trợ hoạt động bề mặt propylen glycol. Hỗn hợp tiếp tục được trộn với tốc độ khuấy khoảng 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 50 đến 70°C, trong thời gian khoảng 5 đến 8 giờ.

Tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được sau khi tạo hỗn hợp đồng nhất qua đêm, ở nhiệt độ 30° C. Sau đó đồng hóa với tốc độ 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ 50°C, trong khoảng từ 2 giờ và lặp lại quá trình đồng hóa 7 lần.

Hệ tiền vi nhũ sau khi đồng hóa được lọc qua màng lọc có kích thước 40-60 µm để loại bỏ các tạp chất rắn làm sạch nhũ tương, tăng sự ổn định và đồng nhất hệ tiền vi nhũ. Kết quả thu được 100 g hệ tiền nhũ tương nano andrographolit dạng lỏng.

Các ví dụ khác, trong đó thành phần, tỷ lệ và/hoặc hàm lượng có thể được thay đổi nằm trong khoảng giá trị đã được mô tả theo sáng chế, có thể được thực hiện theo cách tương tự như được mô tả trên đây.

Ví dụ 2: Đặc tính của hệ tiền nhũ tương nano andrographolit

Sau khi thu được sản phẩm, mẫu trong Ví dụ 1 được tiến hành kiểm tra với các phương pháp phân tích hiện đại để thu được các kết quả như sau:

Kết quả phân tích hàm lượng

Hàm lượng của andrographolit được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng (HPLC). Trên sắc ký đồ như được thể hiện trong Hình 1, pic của andrographolit được tách khỏi pic của tạp chất, pic cân đối sắc nét, độ rộng chân pic nhỏ. Điều này cho thấy kết quả phân tích có độ chính xác cao nhờ độ ổn định cao của hệ tiền nhũ tương. Phân tích định lượng cho thấy hàm lượng andrographolit trong sản phẩm nhũ tương khoảng 1,14%.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Quy trình điều chế hệ tiền nhũ tương nano andrographolit đã thành công trong việc điều chế hệ vi nhũ tương có chứa các tiểu phân andrographolit 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 tiền nhũ tương nano andrographolit có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ tiền nhũ tương nano andrographolit thu được từ quy trình theo sáng chế có độ an toàn cao khi sử dụng.

Quy trình theo sáng chế 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 tiền nhũ tương nano andrographolit bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách hòa tan một lượng andrographolit vào dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm etanol, metanol hoặc hỗn hợp của chúng;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm tween 80 và labrasol bằng cách trộn tween 80 với labrasol với tỷ lệ khối lượng của tween 80/labrasol nằm trong khoảng từ 1/1 đến 1/3;

iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang và chất trợ hoạt động bề mặt propylen glycol sao cho các chất trong hỗn hợp có tỷ lệ khối lượng của từng chất, so với tổng khối lượng của hỗn hợp, lần lượt là:

khối lượng của chất phân tán andrographolit nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5%,

khối lượng hỗn hợp chất mang nằm trong khoảng từ 60 đến 80%,

khối lượng propylen glycol nằm trong khoảng từ 18,5 đến 39,5%;

iv) tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iii) qua đêm, ở nhiệt độ phòng, sau đó đồng hóa với tốc độ 9000 đến 11000 vòng/phút, ở nhiệt độ 40 đến 60°C, trong khoảng từ 1 đến 3 giờ và lặp lại quá trình đồng hóa từ 5 đến 8 lần; và

v) lọc hệ tiền vi nhũ sau khi đồng hóa qua màng lọc có kích thước nằm trong khoảng từ 40 đến 60 μm thu được hệ tiền nhũ tương nano andrographolit dạng lỏng.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó trong bước i) dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol và etanol.

3. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) dung môi được sử dụng là etanol.

4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách hòa tan một lượng andrographolit vào dung môi với tỷ lệ khối lượng/thể tích của andrographolit/dung môi nằm trong khoảng từ 1/100 đến 1/300 ở nhiệt độ phòng.

5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước ii):

chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm tween 80 và labrasol bằng cách trộn tween 80 với labrasol với tỷ lệ khối lượng của tween 80/labrasol là khoảng 1/2, và

hỗn hợp được trộn với tốc độ khuấy trộn khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C, trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước iii):

tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang và chất trợ hoạt động bề mặt propylen glycol sao cho tỷ lệ khối lượng (%) của mỗi chất trong hỗn hợp lần lượt là:

chất phân tán andrographolit là khoảng 1%,

hỗn hợp chất mang là khoảng 70%,

propylen glycol là khoảng 29%, và

hỗn hợp còn được trộn với tốc độ khuấy trộn khoảng 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng từ 50 đến 70°C, trong thời gian khoảng từ 5 đến 8 giờ.

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước iv), tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iii) qua đêm, ở nhiệt độ phòng,

sau đó đồng hóa với tốc độ khoảng 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 50°C, trong khoảng từ 2 giờ và lặp lại quá trình đồng hóa 7 lần.

8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách hòa tan một lượng andrographolit vào dung môi etanol theo tỷ lệ khối lượng/thể tích (g/mL) của andrographolit/dung môi là khoảng 1/200 ở nhiệt độ khoảng 30°C;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm tween 80 và labrasol bằng cách trộn tween 80 với labrasol với tỷ lệ khối lượng (g/g) của tween 80/labrasol là khoảng 1/2, và hỗn hợp được trộn với tốc độ khuấy khoảng 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 50 đến 70°C, trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ;

iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán ở bước i), hỗn hợp chất mang ở bước ii) và chất trợ hoạt động bề mặt propylen glycol sao cho các chất trong hỗn hợp có tỷ lệ khối lượng (g/g) của từng chất/hỗn hợp lần lượt là:

khối lượng chất phân tán andrographolit nằm trong khoảng từ 1%,

khối lượng hỗn hợp chất mang khoảng 70%,

khối lượng propylen glycol khoảng 29%, và

hỗn hợp tiếp tục được trộn với tốc độ khuấy khoảng 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 50 đến 70°C, trong thời gian khoảng 5 đến 8 giờ;

iv) tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iii) qua đêm, ở nhiệt độ khoảng 30° C, sau đó đồng hóa với tốc độ khoảng 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ 50°C, trong khoảng từ 2 giờ và lặp lại quá trình đồng hóa 7 lần;

v) lọc hệ tiền vi nhũ sau khi đồng hóa qua màng lọc có kích thước từ 40 đến 60 μm để thu hệ tiền nhũ tương nano andrographolit dạng lỏng.

9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

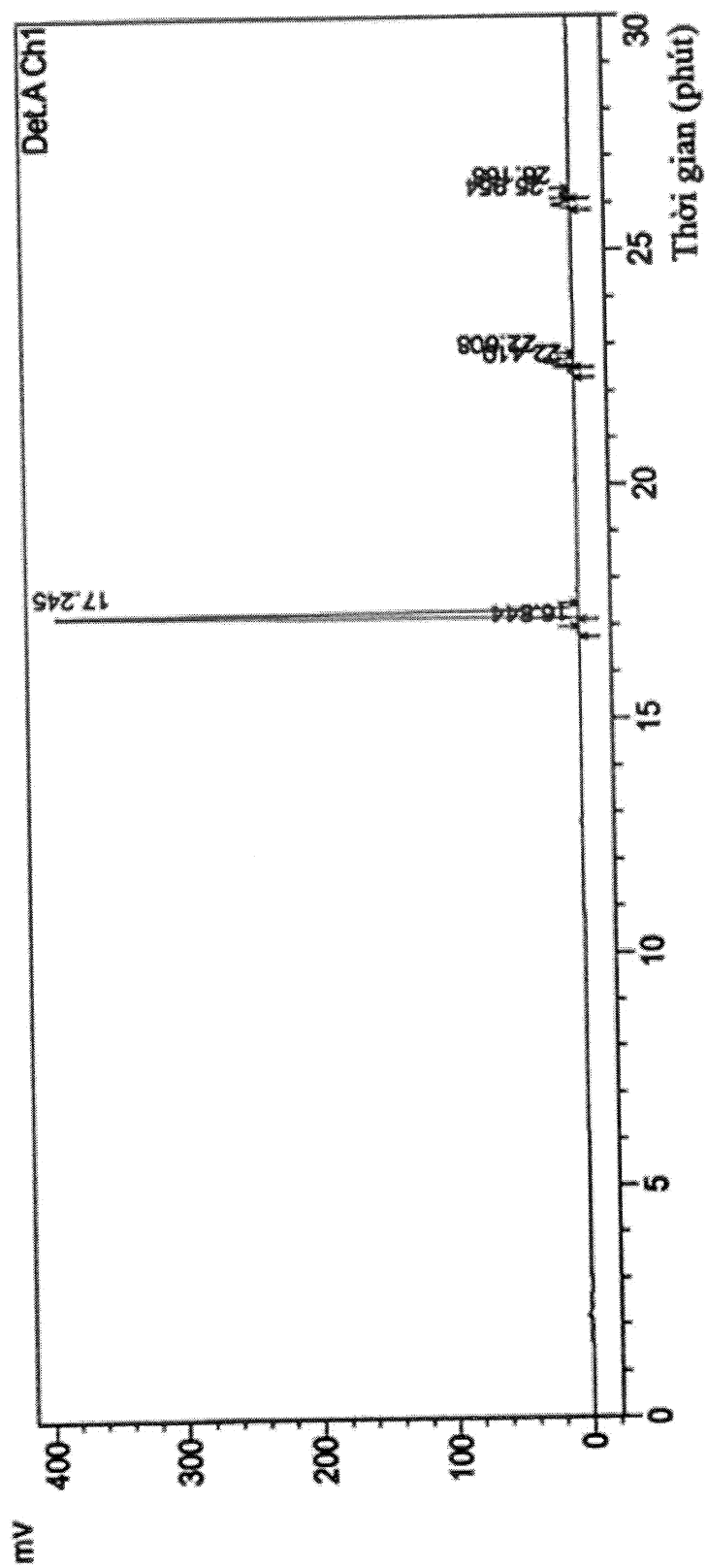
i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách hòa tan 1 g andrographolit vào 200 mL dung môi hữu cơ etanol ở nhiệt độ 30°C;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm tween 80 và labrasol bằng cách trộn 25 g tween 80 với 50 g labrasol, và hỗn hợp thu được được trộn với tốc độ khuấy trộn khoảng 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 50 đến 70°C, trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ;

iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn 200 mL pha phân tán chứa 1 g andrographolit ở bước i) với 70 g hỗn hợp chất mang ở bước ii) và 29 g chất trợ hoạt động bề mặt propylen glycol và hỗn hợp thu được còn được trộn với tốc độ khuấy khoảng 300 đến 500 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 50 đến 70°C, trong thời gian khoảng 5 đến 8 giờ;

iv) tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được sau khi tạo hỗn hợp đồng nhất qua đêm, ở nhiệt độ 30°C, sau đó đồng hóa với tốc độ 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ 50°C, trong khoảng từ 2 giờ và lặp lại quá trình đồng hóa 7 lần;

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



Hình 1