



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0048704

(51)^{2021.01} A61K 9/00; A61K 9/10; A61K 31/00

(13) B

(21) 1-2022-07027

(22) 28/10/2022

(45) 25/07/2025 448

(43) 27/11/2023 428A

(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 LÂN (VN); LƯU HẢI LONG (VN).

(54) QUY TRÌNH BẢO CHẾ HỆ TIỀN VI NHỮ NANO ASTRAGALUS
POLYSACARIT

(21) 1-2022-07027

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình bào chế hệ tiền vi nhũ nano astragalus polysaccharit (astragalus polysaccharide - APS), trong đó quy trình này bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán APS;

ii) chuẩn bị hỗn hợp pha dầu span 80/lecithin/triglycerit;

iii) tạo hỗn hợp nước trong dầu đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán ở bước i) và hỗn hợp pha dầu ở bước ii);

iv) tạo hỗn hợp tiền vi nhũ bằng cách trộn hỗn hợp nước trong dầu ở bước iii) với tween 80;

v) đồng hóa hệ tiền vi nhũ hóa nano APS thu được ở bước iv); và

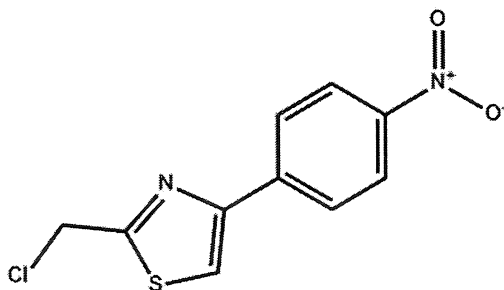
vi) lọc và ổn định hệ tiền vi nhũ APS.

Lĩnh vực được đề cập

Sáng chế liên quan đến công nghệ nhũ tương nano trong lĩnh vực y dược, cụ thể hơn sáng chế đề xuất quy trình bào chế hệ tiền vi nhũ nano astragalus polysaccharit (astragalus polysaccharide – APS) mà cho phép tạo ra hệ tiền vi nhũ nano astragalus polysaccharit, trong đó hệ chất nhũ hóa kết hợp với các chất hoạt động bề mặt thể hiện khả năng tương tác tốt với hoạt chất giúp khả năng hòa tan trong nước tốt hơn. Hệ vi nhũ này khi tan vào nước chứa các hạt vi nhũ nhỏ hơn 100 nm (10 đến 20 nm) tan tốt trong nước, do đó làm tăng sự hấp thu và tránh được sự đào thải. Hệ nhũ tương còn có ưu điểm là tính chất hóa lý ổn định và thời gian dự trữ lâu. Quy trình theo sáng chế đơn giản, dễ thực hiện với việc sử dụng các chất trong quy trình phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ tiền vi nhũ nano APS thu được theo quy trình theo sáng chế có độ an toàn cao khi sử dụng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Astragalus polysaccharit (Astragalus polysaccharide - APS), hợp chất được tách chiết từ gốc của cây Hoàng Kỳ (*Astragalus membranaceus*), là một loại thảo mộc dược liệu truyền thống trong y học cổ truyền. Công thức hóa học của astragalus polysaccharit là $C_{10}H_7ClN_2O_2S$ với công thức cấu trúc như sau:



Astragalus polysaccharit (APS)

Astragalus polysaccharit (APS) có rất nhiều lợi ích khác nhau. Hiện nay, rất nhiều sản phẩm bổ sung chứa APS dạng lỏng, bột, hoặc viên nang được bào chế từ rễ cây

Hoàng Kỳ. Ngoài ra, APS còn được sử dụng trong thuốc tiêm và truyền tĩnh mạch trong các bệnh viện.

Một nghiên cứu của trường Northwestern Polytechnical University (Trung Quốc) cho thấy, các hợp chất có hoạt tính sinh học của rễ cây *Astragalus* có thể giúp tăng cường hệ miễn dịch và làm giảm viêm. *Astragalus* là một trong 50 loại thảo mộc nền tảng của hệ thống y học cổ truyền Trung Quốc mà được cho là loại tốt nhất trong số các loại thảo mộc tốt nhất của nền thảo mộc học Đông Á. *Astragalus* còn có nhiều đặc tính tương tự như nấm bất tử (nấm linh chi), cụ thể giúp tăng tuổi thọ, cải thiện sức khỏe tim mạch và hệ thống miễn dịch.

Vai trò chính của hệ miễn dịch là bảo vệ cơ thể chống lại những “kẻ xâm lược” có hại, bao gồm vi khuẩn, vi trùng và virus có thể gây bệnh. APS có xu hướng cải thiện khả năng miễn dịch thông qua hoạt động chống sự xâm nhập của các loài vi sinh vật này. APS điều chỉnh chức năng miễn dịch bằng cách nâng cao chỉ số cơ quan miễn dịch, thúc đẩy sự gia tăng của các tế bào miễn dịch, kích thích giải phóng cytokin, và ảnh hưởng đến sự bài tiết immunoglobulin (Ig) và dẫn truyền các tín hiệu miễn dịch.

Nhiều nghiên cứu đã phát hiện ra rằng APS có tác dụng chống lão hóa thông qua các đặc tính chống oxy hóa và kéo dài tuổi thọ. Sự gia tăng các gốc tự do trong cơ thể sống có thể dẫn đến quá trình peroxy hóa lipid, là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa lipid peroxit trong tế bào, malondialdehyt có thể phản ánh gián tiếp mức độ tổn thương của tế bào. Ngoài ra, sự hình thành peroxit lipid có thể tạo ra các enzym chống oxy hóa trong cơ thể. Nếu hoạt động của men superoxit dismutaza bị giảm và khả năng chống oxy hóa của cơ thể bị suy giảm sẽ dẫn đến sự tấn công của các gốc tự do lên các mô và tế bào bình thường, làm tăng nhanh quá trình lão hóa và bệnh tật. Các gốc tự do có thể tấn công các mô và tế bào bình thường, cũng như đẩy nhanh quá trình lão hóa và bệnh tật. APS thể hiện khả năng chống lại quá trình oxy hóa và có khả năng loại bỏ các gốc tự do, cải thiện stress oxy hóa, ức chế quá trình peroxy hóa lipid.

Các nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng APS làm giảm nồng độ glucoza trong máu, tăng độ nhạy cảm với insulin, cải thiện tình trạng kháng insulin (IR) và ức chế quá trình

chết theo chương trình (apoptosis) của tế bào β . Nó cũng đóng một vai trò quan trọng trong điều trị bệnh đái tháo đường (DM) và các biến chứng của nó.

Với những tác dụng có lợi cho sức khỏe con người, ngày nay astragalus polysacarit đang được ứng dụng nhiều trong ngành công nghiệp dược phẩm với mục đích điều trị. Các sản phẩm chủ yếu được dùng dưới dạng uống, nhưng tính sinh khả dụng của astragalus polysacarit thấp do được chất này dễ bị đào thải, thời gian lưu lại trong hệ tuần hoàn ngắn. Do đó, cần hạn chế sự đào thải và kéo dài thời gian tác dụng của APS 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 APS 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 APS 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, sáng chế này sẽ đề cập đến quy trình tạo APS dạng tiền vi nhũ. Quy trình được sử dụng trong sáng chế là tạo hệ tiền vi nhũ nano APS. Hệ tiền vi nhũ là hỗn hợp pha dầu, chất hoạt động bề mặt, chất vi nhũ 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 100 nm, lớn hơn 10 nm có khả năng tránh được sự đào thải của gan và thận do đó kéo dài thời gian tồn tại của dược chất trong hệ tuần hoàn. Hệ tiền vi nhũ có ưu điểm là tính chất hóa lý ổn định, thời gian dự trữ lâu dài.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là làm tăng tính sinh khả dụng của dược chất astragalus polysacarit (astragalus polysacaride – APS).

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất quy trình theo sáng chế cho phép tạo hệ tiền vi nhũ nano APS khi sử dụng qua đường miệng có thể tạo thành các hạt nano có kích thước bé hơn so với các tiểu phân nano được bào 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 vi nhũ nano APS khi hòa tan tạo thành các hạt nano với kích thước bé nằm trong khoảng từ 10 đến nhỏ hơn 100 nm, có lõi chứa hoạt chất bao bọc bởi chất mang span 80, lecithin và triglycerit và/hoặc tween 80 nên khả năng lưu lại trong cơ thể được kéo dài, tránh được sự đào thải của cơ quan gan và thận nên tính sinh khả dụng được cải thiện. Tốt hơn nếu hệ tiền vi nhũ nano APS có ưu điểm là tính chất hóa lý ổn định, thời gian dự trữ lâu.

Để đạt được các mục đích trên đây, sáng chế đề xuất quy trình bào chế hệ tiền vi nhũ nano astragalus polysaccharit (astragalus polysaccharide - APS) bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán chứa hoạt chất APS, trong đó hoạt chất APS được trộn với nước cất khử ion theo tỷ lệ khối lượng của APS/nước cất khử ion trong khoảng từ 3/10 đến 7/10;

ii) chuẩn bị hỗn hợp pha dầu bao gồm span 80, lecithin và triglycerit, trong đó span 80, lecithin và triglycerit được phối trộn theo tỷ lệ khối lượng các chất trong hỗn hợp pha dầu lần lượt là:

span 80 với khối lượng nằm trong khoảng từ 45 đến 55%,

lecithin với khối lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30%,

triglycerit với khối lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30%;

iii) tạo hỗn nước trong dầu bằng cách trộn pha phân tán ở bước i) và hỗn hợp pha dầu ở bước ii) theo tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp pha dầu nằm trong khoảng từ 13/70 đến 15/70;

iv) tạo hỗn hợp tiền vi nhũ bằng cách trộn hỗn hợp thu được ở bước iii) với tween 80, trong đó:

tỷ lệ khối lượng của tween 80 trong hỗn hợp nằm trong khoảng từ 15 đến 17%,
và

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

v) đồng hóa tạo hệ tiền vi nhũ, trong đó:

để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iv) ổn định ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 35°C trong khoảng từ 10 đến 12 giờ, và

đồng hóa hỗn hợp với tốc độ nằm trong khoảng từ 8000 đến 9000 vòng/phút trong khoảng từ 5 đến 7 giờ và lặp lại chu kỳ khuấy từ 7 đến 10 lần; và

vi) lọc hệ tiền vi nhũ sau khi đồng hóa ở bước v) qua màng lọc có kích thước từ 30 đến 60 μm để thu được hệ tiền vi nhũ nano APS dạng lỏng sạch với sự ổn định và đồng nhất được gia tăng.

Theo một phương án, trong bước i):

chuẩn bị pha phân tán bằng cách trộn một lượng hoạt chất APS với nước cất khử ion sao cho tỷ lệ khối lượng của APS/nước khoảng từ 3/10 đến 5/10, và

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ từ 100 đến 200 vòng/phút ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C trong thời gian từ 1 đến 2 giờ.

Theo phương án khác, trong bước ii) chuẩn bị hỗn hợp pha dầu span 80, lecithin và triglixerit bằng cách trộn span 80, lecithin và triglixerit, với tỷ lệ khối lượng các chất/hỗn hợp lần lượt là:

span 80 với khối lượng nằm trong khoảng từ 45 đến 55%,

lecithin với khối lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30%,

triglixerit với khối lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30%; và

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

Theo phương án khác nữa, trong bước iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán và hỗn hợp chất mang sao cho tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp chất mang trong khoảng từ 13/70 đến 15/70; và

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C trong thời gian từ 8 đến 10 giờ.

Theo phương án cụ thể, quy trình này bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách trộn một lượng hoạt chất APS với nước cất khử ion với tỷ lệ khối lượng của APS/nước khoảng 4/10 và hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ 500 vòng/phút ở nhiệt độ 45°C trong thời gian từ 1 đến 2 giờ;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang span 80, lecithin và triglixerit bằng cách trộn span 80, lecithin và triglixerit, với tỷ lệ khối lượng các chất trong hỗn hợp lần lượt là:

khối lượng span 80 khoảng 50%, lecithin khoảng 25% và khối lượng triglixerit khoảng 25%, và

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 500 vòng/phút ở nhiệt độ 55°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ;

iii) tạo hỗn hợp nước trong dầu bằng cách trộn pha phân tán trong bước i) và hỗn hợp pha dầu trong bước ii) sao cho tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp chất mang khoảng 14/70, và

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 500 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ 45°C trong thời gian từ 8 đến 10 giờ;

iv) tạo hỗn hợp tiền vi nhũ bằng cách trộn hỗn hợp thu được ở bước iii) với tween 80 sao cho tỷ lệ khối lượng của tween 80 trong hỗn hợp nằm trong khoảng từ 15 đến 17%, và hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến

600 vòng/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ;

v) đồng hóa tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iv) ổn định ở nhiệt độ khoảng 30°C trong khoảng từ 10 đến 12 giờ, và sau đó đồng hóa với tốc độ nằm trong khoảng từ 8500 vòng/phút trong khoảng 6 giờ và lặp lại chu kỳ khuấy từ 8 lần; và

vi) lọc hệ tiền vi nhũ sau khi đồng hóa ở bước v) qua màng lọc có kích thước từ 30 đến 60 μm để thu được hệ tiền vi nhũ nano APS dạng lỏng sạch được loại bỏ các tạp chất rắn, với sự ổn định và độ đồng nhất được gia tăng.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 thể hiện sự phân bố cỡ hạt theo cường độ của hệ tiền vi nhũ APS theo một phương án cụ thể của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế mô tả chi tiết phương án cụ thể bào chế hệ tiền vi nhũ APS, 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.

Theo một phương án cụ thể được ưu tiên, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế hệ tiền vi nhũ nano astragalus polysaccharit (astragalus polysaccharide - APS) mà các bao gồm các bước sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn dưới đây.

Bước i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách trộn một lượng hoạt chất APS.

Trong bước này, theo một phương án, pha phân tán chứa hoạt chất carvacrol được chuẩn bị bằng cách pha APS vào dung môi. Dung môi sử dụng theo sáng chế cần được chọn mà cho phép phân tán hiệu quả APS và tốt hơn là sẵn dụng hơn so với các hóa chất đã biết khác. Theo đó, sáng chế sử dụng nước cất mà tốt hơn là nước cất khử ion.

Theo một phương án cụ thể, trong Bước i) chuẩn bị pha phân tán. Một lượng hoạt chất APS được trộn lẫn với nước cất khử ion với tỷ lệ khối lượng của APS/nước trong

khoảng từ 3/10 đến 7/10, tốt hơn nữa là từ 3/10 đến 5/10. Sau đó hỗn hợp được trộn, ví dụ bằng máy khuấy trộn, với tốc độ từ 100 đến 200 vòng/phút ở nhiệt độ từ 25 đến 30°C trong thời gian từ 1 đến 2 giờ.

Theo một phương án cụ thể ưu tiên tốt hơn nếu bước i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách trộn một lượng hoạt chất APS với nước với tỷ lệ khối lượng của APS/nước là khoảng 4/10. Hỗn hợp sau đó được trộn với tốc độ 500 vòng/phút ở nhiệt độ 45°C trong thời gian từ 1 đến 2 giờ.

Bước ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang.

Cần lưu ý rằng, hỗn hợp chất mang cần được chọn lựa để phân tán hoạt chất APS theo cách thuận lợi cho mục đích tạo ra hệ tiền vi nhũ bền, ổn định với kích thước tiểu phân nhỏ. Theo đó, trong bước này, theo một phương án cụ thể được ưu tiên, hỗn hợp chất phân tán được sử dụng theo sáng chế là hỗn hợp bao gồm span 80, lecithin và triglixerit.

Span 80 (Polysorbate 80) với danh pháp tiếng Anh theo hệ thống IUPAC ưu tiên là: “Polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate”. Hợp chất này là chất hoạt động bề mặt không ion và chất nhũ hóa thường được sử dụng trong dược phẩm, thực phẩm và mỹ phẩm. Hợp chất tổng hợp này là một chất lỏng màu vàng nhợt, hòa tan trong nước.

Lecithin (đôi khi còn được gọi là lexitin) và triglixerit (triglyceride) là các chất thông dụng và có thể được thu mua từ các nguồn sẵn có trên thị trường, hoặc có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết thông dụng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một phương án, trong bước ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang, span 80, lecithin và triglixerit được phối trộn với tỷ lệ khối lượng các chất/hỗn hợp lần lượt là:

span 80 với khối lượng nằm trong khoảng từ 45 đến 55%,

lecithin với khối lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30%,

triglixerit với khối lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30%.

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

Theo một phương án cụ thể ưu tiên, tốt hơn nếu bước ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang span 80, lecithin và triglixerit bằng cách trộn span 80, lecithin, triglixerit, với tỷ lệ khối lượng các chất/hỗn hợp lần lượt là: khối lượng span 80 khoảng 40%, khối lượng lecithin khoảng 25%, khối lượng triglixerit khoảng 25%. Hỗn hợp sau đó được trộn, ví dụ bằng máy khuấy, với tốc độ nằm trong khoảng từ 500 vòng/phút ở nhiệt độ 55°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ.

Bước iii) tạo hỗn hợp dầu trong nước.

Trong bước tiếp theo, pha phân tán ở bước i) và hỗn hợp chất mang ở bước ii) được trộn lẫn để tạo ra hỗn hợp dầu trong nước. Như được mô tả, hỗn hợp môi trường chất mang trong bước ii) được nghiên cứu chọn lựa và tối ưu các điều kiện để hỗ trợ, tăng đến mức tối đa khả năng hòa tan pha phân tán trong bước i). Theo đó, theo một phương án cụ thể, tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp chất mang được chọn nằm trong khoảng từ 13/70 đến 15/70. Hỗn hợp này sau đó được trộn, ví dụ bằng máy khuấy, với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C trong thời gian từ 8 đến 10 giờ.

Theo phương án cụ thể ưu tiên, tốt hơn nếu bước iii) được thực hiện bằng cách trộn pha phân tán ở bước i) và hỗn hợp chất mang ở bước ii) sao cho tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp chất mang khoảng 14/70. Sau đó, hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 500 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ 45°C trong thời gian từ 8 đến 10 giờ để thu được hỗn hợp dầu trong nước.

Bước iv) tạo hỗn hợp tiền vi nhũ.

Trong bước này, hỗn hợp dầu trong nước được sử dụng để tạo ra hỗn hợp tiền vi nhũ bằng cách sử dụng chất nhũ hóa. Theo một phương án cụ thể được ưu tiên, chất nhũ hóa được sử dụng là tween 80 bởi hiệu quả tạo nhũ hóa của nó.

Tween 80, hay Polysorbat 80, là chất hoạt động bề mặt không ion và chất nhũ hóa thường được sử dụng trong dược phẩm, thực phẩm và mỹ phẩm. Hợp chất này có công thức phân tử $C_{64}H_{124}O_{26}$ là một chất lỏng màu vàng nhợt, hòa tan trong nước. Hóa chất này có thể thu mua từ thị trường hoặc được tổng hợp bằng cách phương pháp đã biết.

Theo một phương án cụ thể, bước iv) tạo hỗn hợp tiền vi nhũ được thực hiện bằng cách trộn hỗn hợp thu được ở bước iii) với tween 80, trong đó tỷ lệ khối lượng của tween 80 trong hỗn hợp nằm trong khoảng từ 15 đến 17%, và khuấy trộn hỗn hợp, ví dụ bằng máy khuấy, với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ để tạo ra hỗn hợp tiền vi nhũ đồng nhất.

Bước v) đồng hóa tạo hệ tiền vi nhũ.

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

Theo phương án cụ thể ưu tiên, tốt hơn nếu bước v) đồng hóa tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iv) ổn định ở nhiệt độ khoảng 30°C trong khoảng từ 10 đến 12 giờ, và sau đó đồng hóa với tốc độ nằm trong khoảng từ 8500 vòng/phút trong khoảng 6 giờ và lặp lại chu kỳ khuấy từ 8 lần. Quá trình đồng hóa được lặp lại nhiều lần để cho hệ được đồng nhất, tính hóa lý ổn định.

Bước vi) tạo hệ tiền vi nhũ sạch, đồng nhất và ổn định.

Trong bước vi), hệ tiền vi nhũ sau khi đồng hóa trong bước v) được lọc qua màng lọc có kích thước từ 30 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. Kết quả thu được hệ tiền vi nhũ nano APS dạng lỏng, sạch và ổn định.

Mẫu nano APS dạng lỏng thu được theo sáng chế được phân tán trong nước và tiến hành phân tích bằng máy đo kích thước hạt. Kết quả như được thể hiện trong Hình 1 cho thấy hệ vi nhũ tương này có các tiểu phân với đường kính nhỏ nằm trong khoảng từ 10 đến 40 nm. Đường kính nhỏ không chỉ cho phép tránh được sự đào thải mà còn giúp tăng độ tan, độ ổn định và tăng sinh khả dụng của dược chất. Do đó, hệ thu được có các đặc tính hóa lý ổn định và thời gian bảo quản kéo dài.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Bào chế hệ tiền vi nhũ nano APS

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách trộn 4 g hoạt chất APS với 10 g nước cất khử ion. Hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ 500 vòng/phút ở nhiệt độ 45°C trong thời gian từ 1 đến 2 giờ.

Chuẩn bị hỗn hợp pha dầu span 80, lecithin và triglixerit bằng cách trộn 45 g span 80, 22,5 g lecithin, 22,5 g triglixerit. Hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 500 vòng/phút ở nhiệt độ 55°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ.

Tiếp theo, tạo hỗn hợp nước trong dầu bằng cách trộn 14 g pha phân tán và 70 g hỗn hợp chất mang, hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ khoảng 500 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ 45°C trong thời gian từ 8 đến 10 giờ.

Tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách trộn 84 g hỗn hợp nước trong dầu với 16 g tween 80, hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ.

Đồng hóa tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở trên ổn định ở nhiệt độ khoảng 30°C trong khoảng từ 10 đến 12 giờ, sau đó đồng hóa với tốc độ nằm trong khoảng từ 8500 vòng/phút trong khoảng 6 giờ và lặp lại chu kỳ khuấy khoảng 8 lần.

Hệ tiền vi nhũ sau khi đồng hóa được lọc qua màng lọc có kích thước từ 40 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 vi nhũ nano APS dạng lỏng.

Ví dụ 2: Đặc tính của hệ nano APS

Sau khi thu được sản phẩm, tiến hành kiểm tra với các phương pháp phân tích để xác định đặc tính. Kết quả được thể hiện sau đây.

1. Kết quả đo HR-TEM

Mẫu nano APS (astragalus polysaccharide) dạng lỏng được tiến hành phân tích bằng phương pháp đo kích thước hạt cho thấy hệ tiền vi nhũ nano APS phân tán tốt trong nước, có chứa các hạt nano APS có đường kính khoảng nằm trong khoảng từ 10 đến 20 nm.

2. Kết quả phân tích chỉ tiêu hóa lý và vi sinh vật

Mẫu nano APS sau khi chế tạo được đi kiểm nghiệm các tiêu chuẩn về vi sinh vật và hóa lý. Kết quả kiểm nghiệm được thể hiện trong bảng dưới đây”

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị	Phương pháp thử	Kết quả
9.1*	<i>Clostridium perfringens</i>	CFU/g	TCVN 4991:2005	KPH (LOD:1)
9.2*	<i>Coliforms</i>	CFU/g	TCVN 6848:2007	KPH (LOD:1)
9.3*	<i>Escherichia coli</i>	CFU/g	TCVN 7924-2:2008	KPH (LOD:1)
9.4*	Tổng số bào tử nấm men, nấm mốc	CFU/g	TCVN 8275-2:2010	KPH (LOD:1)

9.5*	Tổng số vi sinh vật hiếu khí	CFU/g	TCVN 4884-1:2015	KPH (LOD:1)
9.6*	Hàm lượng Cadmi	mg/kg	NIFC.03.M.45(ICP-MS)	KPH (LOD:0,004)
9.7*	Hàm lượng Chì	mg/kg	NIFC.03.M.45(ICP-MS)	< LOQ (LOQ:0,020)
9.8*	Hàm lượng Thủy ngân	mg/kg	NIFC.03.M.45 (ICP-MS)	KPH (LOD:0,004)

Trong bảng trên đây:

“KPH”: không phát hiện

“LOD”: giới hạn phát hiện

* thể hiện phép thử được công nhận phù hợp theo yêu cầu của Tiêu chuẩn quốc gia ISO/IEC 17025.

Kết quả cho thấy, mẫu nano APS chế tạo được đạt các chỉ tiêu về tính an toàn cho hệ tiêu hóa.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế đề xuất thành công quy trình bào chế hệ tiền vi nhũ nano APS (astragalus polysaccharide) mà cho phép bào chế hệ vi nhũ tương có chứa các tiểu phân APS có kích thước nano nhỏ, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước. Các chất được sử dụng trong quy trình bào chế hệ tiền vi nhũ nano APS phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ nhũ tương nano APS 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 bào chế hệ tiền vi nhũ nano astragalus polysaccharit (astragalus polysaccharide - APS) bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán chứa hoạt chất APS, trong đó hoạt chất APS được trộn với nước cất khử ion theo tỷ lệ khối lượng của APS/nước cất khử ion trong khoảng từ 3/10 đến 7/10;

ii) chuẩn bị hỗn hợp pha dầu bao gồm span 80, lecithin và triglixerit, trong đó span 80, lecithin và triglixerit được phối trộn theo tỷ lệ khối lượng các chất trong hỗn hợp pha dầu lần lượt là:

span 80 với khối lượng nằm trong khoảng từ 45 đến 55%,

lecithin với khối lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30%,

triglixerit với khối lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30%;

iii) tạo hỗn nước trong dầu bằng cách trộn pha phân tán ở bước i) và hỗn hợp pha dầu ở bước ii) theo tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp pha dầu nằm trong khoảng từ 13/70 đến 15/70;

iv) tạo hỗn hợp tiền vi nhũ bằng cách trộn hỗn hợp thu được ở bước iii) với tween 80, trong đó:

tỷ lệ khối lượng của tween 80 trong hỗn hợp nằm trong khoảng từ 15 đến 17%,
và

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

v) đồng hóa tạo hệ tiền vi nhũ, trong đó:

để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iv) ổn định ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 35°C trong khoảng từ 10 đến 12 giờ, và

đồng hóa hỗn hợp với tốc độ nằm trong khoảng từ 8000 đến 9000 vòng/phút trong khoảng từ 5 đến 7 giờ và lặp lại chu kỳ khuấy từ 7 đến 10 lần; và

vi) lọc hệ tiền vi nhũ sau khi đồng hóa ở bước v) qua màng lọc có kích thước từ 30 đến 60 μm để thu được hệ tiền vi nhũ nano APS dạng lỏng sạch với sự ổn định và đồng nhất được gia tăng.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó trong bước i):

chuẩn bị pha phân tán bằng cách trộn một lượng hoạt chất APS với nước cất khử ion sao cho tỷ lệ khối lượng của APS/nước khoảng từ 3/10 đến 5/10, và

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ từ 100 đến 200 vòng/phút ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C trong thời gian từ 1 đến 2 giờ.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó trong bước ii) chuẩn bị hỗn hợp pha dầu span 80, lecithin và triglixerit bằng cách trộn span 80, lecithin và triglixerit, với tỷ lệ khối lượng các chất/hỗn hợp lần lượt là:

span 80 với khối lượng nằm trong khoảng từ 45 đến 55%,

lecithin với khối lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30%,

triglixerit với khối lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30%; và

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

4. 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 và hỗn hợp chất mang sao cho tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp chất mang trong khoảng từ 13/70 đến 15/70; và

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C trong thời gian từ 8 đến 10 giờ.

5. 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 trộn một lượng hoạt chất APS với nước cất khử ion với tỷ lệ khối lượng của APS/nước khoảng 4/10 và hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ 500 vòng/phút ở nhiệt độ 45°C trong thời gian từ 1 đến 2 giờ;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang span 80, lecithin và triglixerit bằng cách trộn span 80, lecithin và triglixerit, với tỷ lệ khối lượng các chất trong hỗn hợp lần lượt là:

khối lượng span 80 khoảng 50%, lecithin khoảng 25% và khối lượng triglixerit khoảng 25%, và

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 500 vòng/phút ở nhiệt độ 55°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ;

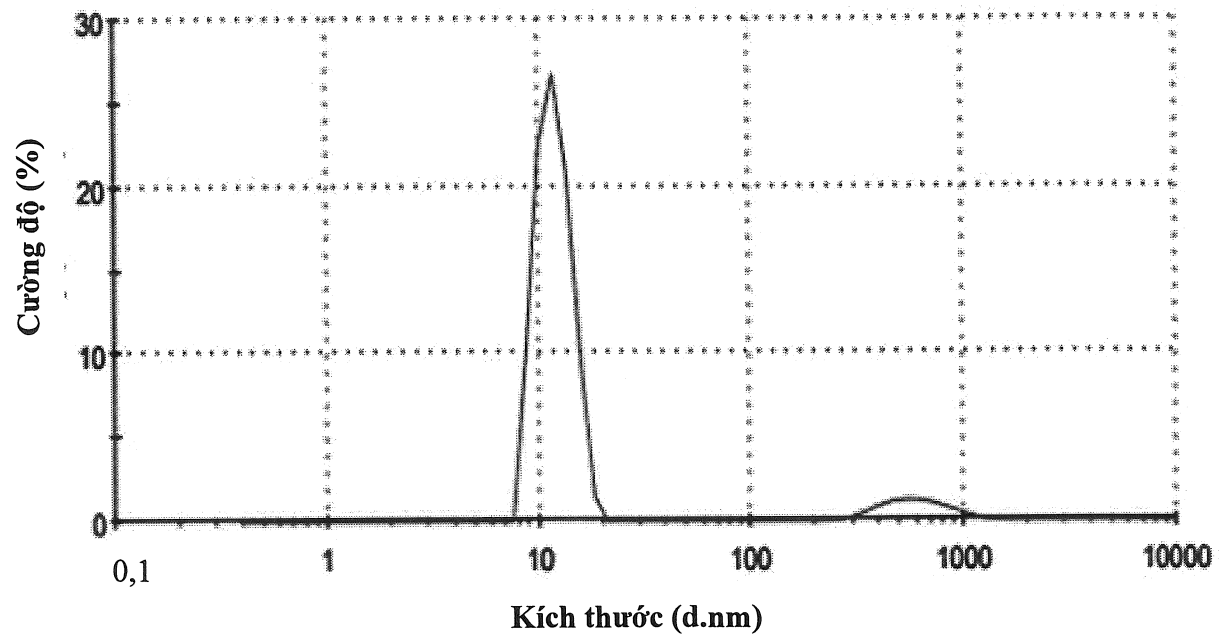
iii) tạo hỗn hợp nước trong dầu bằng cách trộn pha phân tán trong bước i) và hỗn hợp pha dầu trong bước ii) sao cho tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp chất mang khoảng 14/70, và

hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 500 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ 45°C trong thời gian từ 8 đến 10 giờ;

iv) tạo hỗn hợp tiền vi nhũ bằng cách trộn hỗn hợp thu được ở bước iii) với tween 80 sao cho tỷ lệ khối lượng của tween 80 trong hỗn hợp nằm trong khoảng từ 15 đến 17%, và hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ;

v) đồng hóa tạo hệ tiền vi nhũ bằng cách để hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iv) ổn định ở nhiệt độ khoảng 30°C trong khoảng từ 10 đến 12 giờ, và sau đó đồng hóa với tốc độ nằm trong khoảng từ 8500 vòng/phút trong khoảng 6 giờ và lặp lại chu kỳ khuấy từ 8 lần; và

vi) lọc hệ tiền vi nhũ sau khi đồng hóa ở bước v) qua màng lọc có kích thước từ 30 đến 60 μm để thu được hệ tiền vi nhũ nano APS dạng lỏng sạch được loại bỏ các tạp chất rắn, với sự ổn định và độ đồng nhất được gia tăng.



Hình 1