



(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)** (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



2-0004328

(51) **A61K 9/00; A61K 9/127; A61K 9/10; A61K** (13) **Y**
2024.01 31/00

(21) 2-2025-00379

(22) 12/01/2023

(67) 1-2023-00167

(45) 25/09/2025 450

(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 ĐIỀU CHẾ HỆ NHỮ TƯƠNG NANO LYPOSOM ARTEMISININ**

(21) 2-2025-00379

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ nano artemisinin tự vi nhũ bao gồm các bước:

- i) chuẩn bị pha phân tán artemisinin;
- ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/tween80/acrysol K150/capryol;
- iii) tạo hỗn hợp tiền nhũ bằng cách trộn pha phân tán và hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/tween80/acrysol K150/capryol;
- iv) tạo màng lipid bằng cách cho sấy hỗn hợp tiền nhũ trong thiết bị cô quay chân không;
- v) hydrat hóa màng lipid bằng cách bổ sung vào hỗn hợp sau khi sấy một lượng dung dịch NaCl 0,9%;
- vi) phân tán hỗn hợp sau hydrat hóa trong môi trường nước khử ion;
- vii) siêu âm hỗn hợp tiền nhũ tương để giảm kích thước hạt; và
- viii) lọc hệ nhũ tương nano liposom artemisinin.

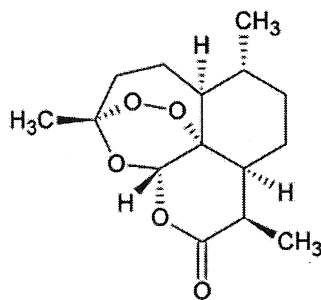
Quy trình theo giải pháp hữu ích cho phép điều chế hệ nhũ tương có chứa các tiểu phân nano artemisinin có kích thước nano, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước. Ngoài ra, quy trình theo giải pháp hữu ích đơn giản, dễ thực hiện với việc sử dụng các chất trong quy trình phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ nhũ tương nano liposom artemisinin thu được từ quy trình theo giải pháp hữu ích có độ an toàn cao khi sử dụng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ nano artemisinin tự vi nhũ mà cho phép điều chế hệ nhũ tương có chứa các tiểu phân nano artemisinin có kích thước nano, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước. Ngoài ra, quy trình theo giải pháp hữu ích 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 nhũ tương nano liposom artemisinin thu được từ quy trình theo giải pháp hữu ích có độ an toàn cao khi sử dụng.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Artemisinin là hoạt chất được chiết xuất từ *Artemisia annua* - tức cây thanh hao hoa vàng, một loại thảo dược được sử dụng trong y học cổ truyền Trung Quốc. Artemisinin, danh pháp tiếng anh IUPAC là (3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-octahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10(3H)-one, có công thức phân tử $C_{15}H_{22}O_5$ với công thức cấu trúc dưới đây:



Artemisinin

Artemisinin là dược chất đã được sử dụng để điều trị bệnh sốt rét và nhiễm giun ký sinh trong nhiều thiên niên kỷ. Artemisinin còn được chứng minh là có đặc tính chống viêm và đang được nghiên cứu như là phương pháp điều trị cho một số bệnh viêm. Artemisinin làm giảm viêm bằng cách ngăn chặn các con đường tín hiệu NF- κ B và MAPK dẫn đến sản xuất cytokin gây viêm. Artemisinin cũng sản xuất các chất phytochemical chống viêm khác, bao gồm flavonoid và monotерpen. Các thí nghiệm *in-*

vitro và *in-vivo* cho thấy các flavonoid, casticin và chrysosplenol-D làm giảm viêm, còn monoterpen, 1,8-cineol (eucalyptol) gây ức chế sản xuất sáu cytokin gây viêm. Artemisinin cũng tạo ra axit rosmarinic và axit chlorogenic, mỗi axit này đều có hoạt tính chống viêm. Chính vì vậy, các nhà khoa học hy vọng rằng artemisinin có thể cung cấp một phương pháp mới hiệu quả chi phí thấp trong điều trị các bệnh viêm nhiễm. Ngoài ra, các nghiên cứu gần đây công bố artemisinin có khả năng ức chế tế bào ung thư thông qua quá trình alkyl hóa và ức chế chu trình G1 đối với hoạt động chống ung thư.

Mặc dù có những hiệu quả dược lý đầy hứa hẹn, nhưng tiềm năng điều trị của artemisinin bị hạn chế phần lớn do độ sinh khả dụng đường miệng thấp. Các nghiên cứu cho thấy độ sinh khả dụng đường miệng của artemisinin khoảng 10%. Độ sinh khả dụng thấp của artemisinin có thể là do khả năng tan trong nước kém, thời gian bán hủy ngắn. Các sản phẩm chủ yếu được dùng theo đường miệng, nhưng artemisinin dễ bị biến đổi dưới tác dụng của các dịch tiêu hóa của cơ thể, nên dễ bị đào thải khỏi cơ thể dẫn đến thời gian sinh khả dụng trong cơ thể ngắn. Do đó, cần kéo dài thời gian sinh khả dụng và tăng tính thấm màng sinh học của artemisinin để giảm lượng artemisinin đưa vào cơ thể.

Zu Yuangang và các cộng sự trong công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Trung Quốc số CN101264059A mô tả phương pháp làm tăng tính sinh khả dụng của artemisinin bằng phương pháp kết tủa áp suất cao từ 5 đến 6,5MPa để tạo bột nano artemisinin có kích thước hạt từ 100 đến 550nm. Phương pháp này đã tạo thành công các hạt nano artemisinin tan tốt trong nước. Tuy nhiên, phương pháp tạo các hạt nano có kích thước lớn hơn 100 nm sẽ nhanh chóng bị đào thải qua gan và thận.

Zeng Yali và các cộng sự trong công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Trung Quốc số CN103385875B mô tả phương pháp làm tăng tính sinh khả dụng của artemisinin bằng phương pháp bao gói artemisinin trong các hạt nano polyvinyl pyrrolidon/chitosan. Hợp chất được điều chế theo giải pháp hữu ích là arteannuin có độ hòa tan tốt, dễ hấp thu vào cơ thể, có cấu trúc nano giúp hoạt chất giải phóng chậm hơn, thời gian bán hủy của thuốc cải thiện đáng kể, giảm tỷ lệ liều dùng. Tuy nhiên, giá thành nguyên liệu polyme polyvinyl pyrrolidon khá cao hiệu quả kinh tế thấp.

Mặc dù cũng có nhiều giải pháp tạo ra để tăng độ sinh khả dụng đường miệng của artemisinin như bao gói, tạo các tiểu phân nano và đã tạo ra được hiệu quả khi áp dụng. Tuy nhiên, các hạt tổng hợp được vẫn có kích thước khá lớn. Với kích thước này khả năng vận chuyển, phân bố, độ hòa tan và độ sinh khả dụng đường miệng của artemisinin sẽ bị hạn chế. Hơn nữa, giá thành nguyên liệu sử dụng cao hiệu quả kinh tế thấp.

Để khắc phục các nhược điểm đã nêu của các nghiên cứu trước, giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình tạo artemisinin dạng các tiểu phân nano có kích thước nhỏ hơn (dưới 50 nm). Cụ thể, quy trình theo giải pháp hữu ích cho phép tạo hệ nhũ tương nano liposom artemisinin bao gồm tiểu phân tử hình cầu có kích thước nano, có lõi chứa các hoạt chất, được bao bọc phía ngoài bởi một hoặc nhiều lớp màng phospholipit kép. Dược chất được bao trong lớp phospholipit nên khả năng hòa tan tốt, thời gian 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. Hệ nhũ tương nano liposom artemisinin được tạo thành dùng qua đường miệng chứa các hạt vi nhũ nhỏ hơn 100 nm, tốt hơn nữa nếu hệ nhũ tương nano liposom artemisinin phân tán tốt trong nước, có chứa các hạt nano artemisinin hình cầu có đường kính khoảng 50 đến 100 nm, do đó làm tăng sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa. Hệ nhũ tương nano liposom này có ưu điểm là tính chất hóa lý ổn định và thời gian bảo quản lâu dài.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là khắc phục các nhược điểm nêu trên trong các giải pháp đã biết.

Mục đích khác của giải pháp hữu ích là làm tăng hơn nữa tính sinh khả dụng của dược chất artemisinin.

Mục đích khác nữa của giải pháp hữu ích là đề xuất quy trình cho phép tạo ra artemisinin dạng các tiểu phân nano có kích thước nhỏ hơn (dưới 50 nm), cụ thể cho phép tạo hệ nhũ tương nano liposom artemisinin bao gồm tiểu phân tử hình cầu có kích thước nano, có lõi chứa các hoạt chất, được bao bọc phía ngoài bởi một hoặc nhiều lớp màng phospholipit kép. Tốt hơn nữa nếu dược chất được sử dụng được bao trong lớp

phospholipit nên khả năng hòa tan tốt, thời gian lưu lại trong cơ thể được kéo dài, tránh được sự đào thải của cơ quan gan, thận và giảm tỷ lệ liều dùng nên tính sinh khả dụng được cải thiện.

Mục đích khác nữa của giải pháp hữu ích là tạo ra hệ nhũ tương nano liposom artemisinin dùng qua đường miệng bằng quy trình nêu trên chứa các hạt vi nhũ nhỏ hơn 100 nm, tốt hơn nữa nếu hệ nhũ tương nano liposom artemisinin phân tán tốt trong nước, có chứa các hạt nano artemisinin hình cầu có đường kính khoảng 50 đến 100 nm, do đó làm tăng sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa. Hệ nhũ tương nano liposom này có ưu điểm là tính chất hóa lý ổn định và thời gian bảo quản lâu dài.

Để đạt được các mục đích trên đây, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình điều chế hệ nhũ tương nano liposom artemisinin bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán chứa artemisinin bằng cách hòa tan một lượng artemisinin vào etanol với tỷ lệ khối lượng/thể tích của artemisinin/etanol là khoảng 1:20 dưới điều kiện khuấy từ 400 đến 600 vòng/phút trong thời gian từ 20 đến 40 phút ở nhiệt từ 25 đến 35°C;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm polyetylen glycol, tween80, K150 và capryol 90 bằng cách trộn một lượng polyetylen glycol, tween 80, acrysol K150 và capryol vào etanol dưới điều kiện khuấy từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ, trong đó:

tỷ lệ khối lượng của polyetylen glycol/tween80/acrysol K150/capryol 90 trong hỗn hợp chất mang là khoảng 2/4/2/2, và

tỷ lệ khối lượng/thể tích (g/mL) của hỗn hợp chất mang bao gồm polyetylen glycol, tween80, acrysol K150 và capryol 90 so với etanol là khoảng 1/3;

iii) tạo hỗn hợp tiền nhũ tương liposom bằng cách trộn pha phân tán ở bước i) với hỗn hợp chất mang ở bước ii) theo tỷ lệ khối lượng của artemisinin/hỗn hợp chất mang là khoảng 1/10 trong khoảng thời gian 16 đến 20 giờ với tốc độ khuấy từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ 50 đến 60°C;

iv) tạo màng lipit bằng cách sấy hỗn hợp tiền nhũ thu được ở bước iii) dưới điều kiện áp suất chân không 80 đến 110 mmHg ở nhiệt độ 45 đến 55°C trong thời gian 30 đến 50 phút và lặp lại 2 đến 5 lần;

v) hydrat hóa màng lipit bằng cách bổ sung một lượng dung dịch muối natri clorua 0,9 % vào hỗn hợp tạo màng lipit thu được ở bước iv) theo tỷ lệ khối lượng của dung dịch NaCl 0,9%/hỗn hợp tạo màng là khoảng 19/11 trong ở nhiệt độ 45 đến 55°C trong 40 đến 60 phút;

vi) phân tán hỗn hợp sau khi hydrat hóa bằng cách bổ sung một lượng nước cất khử ion vào hỗn hợp sau hydrat hóa màng lipit thu được ở bước v) theo tỷ lệ khối lượng của hỗn hợp sau hydrat hóa/nước cất là 3/7 dưới điều kiện khuấy với tốc độ 8000 đến 12000 vòng/phút, ở nhiệt độ 30 đến 40°C trong thời gian từ 20 đến 40 phút và lặp lại 4 đến 6 lần;

vii) siêu âm hỗn hợp nhũ tương để giảm kích thước hạt liposom ở nhiệt độ phòng trong thời gian từ 15 đến 25 phút và lặp lại quá trình từ 2 đến 4 lần; và

viii) lọc hệ nhũ tương nano liposom sau khi siêu âm qua màng lọc có kích thước 40 đến 60 μm để thu được hệ nhũ tương liposom artemisinin dạng lỏng có kích thước nano.

Theo một phương án, việc khuấy trong bước i) được thực hiện trên máy khuấy trong thời gian khoảng 30 phút với tốc độ quay 500 vòng/phút ở nhiệt độ 30°C.

Theo phương án khác, trong bước ii) tạo hỗn hợp chất mang được thực hiện trên máy khuấy ở 55°C trong 1,5 giờ.

Theo phương án khác nữa, trong bước iii) tạo hỗn hợp tiền nhũ tương được thực hiện trên thiết bị tạo nhũ ở 55°C trong 18 giờ.

Theo phương án khác nữa, trong bước iv) tạo màng lipit được thực hiện trên thiết bị cô quay chân không ở áp suất 100 mmHg trong 40 phút ở 50°C và lặp lại 3 lần.

Theo phương án khác nữa, trong bước v) hydrat hóa màng lipid được thực hiện trong thiết bị cô quay chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 50 phút.

Theo phương án khác nữa, trong bước vi) phân tán hỗn hợp sau hydrat hóa được thực hiện trong thiết bị đồng hóa với tốc độ khuấy 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 30 phút và lặp lại 5 lần.

Theo phương án khác nữa, trong bước vii) siêu âm hỗn hợp nhũ tương được thực hiện trong thiết bị siêu âm ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút và lặp lại quá trình 3 lần.

Theo phương án cụ thể được ưu tiên, quy trình theo giải pháp hữu ích bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán chứa artemisinin bằng cách hòa tan một lượng artemisinin vào etanol với tỷ lệ (g/mL) của artemisinin/etanol là khoảng 1:20 dưới điều kiện khuấy từ 500 vòng/phút trong thời gian 30 phút ở nhiệt 30°C;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm polyetylen glycol, tween80, K150 và capryol 90 bằng cách trộn một lượng polyetylen glycol, tween 80, acrysol K150 và capryol với tỷ lệ (g/g/g/g) của polyetylen glycol/tween80/acrysol K150/capryol 90 là khoảng 2/4/2/2 vào 30 mL etanol dưới điều kiện khuấy 500 vòng/phút ở nhiệt độ 55°C trong khoảng thời gian 1,5 giờ;

iii) tạo hỗn hợp tiền nhũ tương liposom bằng cách trộn pha phân tán ở bước i) với hỗn hợp chất mang ở bước ii) theo tỷ lệ (g/g) của artemisinin/hỗn hợp chất mang là khoảng 1/10 trong khoảng thời gian 18 giờ với tốc độ khuấy 500 vòng/phút ở nhiệt độ 55°C;

iv) tạo màng lipid bằng cách sấy hỗn hợp tiền nhũ thu được ở bước iii) bằng thiết bị cô quay chân không ở điều kiện áp suất chân không 100 mmHg ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 40 phút và lặp lại 3 lần;

v) hydrat hóa màng lipid bằng cách bổ sung một lượng dung dịch muối natri clorua 0,9 % vào hỗn hợp tạo màng lipid thu được ở bước iv) theo tỷ lệ (g/g) của NaCl 0,9%/hỗn hợp tạo màng là khoảng 19/11 trong thiết bị cô quay ở nhiệt độ 50°C trong 50 phút;

vi) phân tán hỗn hợp sau khi hydrat hóa bằng cách bổ sung một lượng nước cất khử ion vào hỗn hợp sau hydrat hóa màng lipid thu được ở bước v) theo tỷ lệ (g/g) của hỗn hợp sau hydrat hóa/nước cất là 3/7 dưới điều kiện khuấy với tốc độ 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 30 phút và lặp lại 5 lần;

vii) siêu âm hỗn hợp nhũ tương để giảm kích thước hạt liposom ở nhiệt độ phòng trong thời gian từ 15 đến 25 phút và lặp lại quá trình 3 lần; và

viii) lọc hệ nhũ tương nano liposom sau khi siêu âm qua màng lọc có kích thước 40-60 μm để thu được hệ nhũ tương liposom artemisinin dạng lỏng có kích thước nano.

Hệ nhũ tương nano liposom artemisinin được tạo ra theo giải pháp hữu ích chứa các hạt vi nhũ nhỏ hơn 100 nm tan tốt trong nước, do đó làm tăng sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa. Hệ nhũ tương nano liposom này còn có ưu điểm là tính chất hóa lý ổn định, thời gian dự trữ lâu.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Hình 1 là đồ thị thể hiện sự phân bố cỡ hạt theo cường độ của hệ nhũ tương nano liposom artemisinin 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 chế tạo hệ nhũ tương nano liposom artemisinin, tuy nhiên phương án này chỉ nhằm mục đích minh họa cho giải pháp hữu ích, mà không làm giới hạn giải pháp hữu ích.

Giải pháp hữu ích đề xuất quy trình điều chế hệ nhũ tương nano liposom artemisinin bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán chứa artemisinin bằng cách hòa tan một lượng artemisinin vào etanol với tỷ lệ (g/mL) của artemisinin/etanol là khoảng 1:20 dưới điều kiện khuấy từ 400 đến 600 vòng/phút trong thời gian từ 20 đến 40 phút ở nhiệt từ 25 đến 30°C;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm polyetylen glycol, tween80, acrysol K150, capryol 90 bằng cách trộn một lượng polyetylen glycol, tween 80, acrysol K150 và capryol 90 với tỷ lệ (g/g/g/g) của polyetylen glycol/tween80/acrysol K150/capryol là khoảng 2/4/2/2 vào 30 mL etanol dưới điều kiện khuấy từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ;

iii) tạo hỗn hợp tiền nhũ tương liposom bằng cách trộn pha phân tán ở bước i) với hỗn hợp chất mang ở bước ii) theo tỷ lệ (g/g) của artemisinin/hỗn hợp chất mang là khoảng 1/10 trong khoảng thời gian 16 đến 20 giờ với tốc độ khuấy từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ 50 đến 60°C;

iv) tạo màng lipit bằng cách sấy hỗn hợp tiền nhũ thu được ở bước iii) bằng thiết bị cô quay chân không ở điều kiện áp suất chân không 80 đến 110 mmHg ở nhiệt độ 45 đến 55°C trong thời gian 30 đến 50 phút và lặp lại quá trình 2-5 lần;

v) hydrat hóa màng lipit bằng cách bổ sung một lượng dung dịch muối natri clorua (NaCl) 0,9 % vào hỗn hợp tạo màng lipit thu được ở bước iv) theo tỷ lệ (g/g) của NaCl 0,9%/hỗn hợp tạo màng là khoảng 19/11 trong thiết bị cô quay ở nhiệt độ 45 đến 55°C trong 40 đến 60 phút;

vi) phân tán hỗn hợp sau khi hydrat hóa bằng cách bổ sung một lượng nước cất khử ion vào hỗn hợp sau hydrat hóa màng lipit thu được ở bước v) theo tỷ lệ (g/g) của hỗn hợp sau hydrat hóa/nước cất là 3/7 dưới điều kiện khuấy với tốc độ 8000 đến 12000 vòng/phút, ở nhiệt độ 30 đến 40°C trong thời gian từ 20 đến 40 phút và lặp lại 4 đến 6 lần;

vii) siêu âm hỗn hợp nhũ tương để giảm kích thước hạt lyposom ở nhiệt độ phòng trong thời gian từ 15 đến 25 phút và lặp lại quá trình từ 2 đến 4 lần; và

viii) lọc hệ nhũ tương nano liposom sau khi siêu âm qua màng lọc có kích thước 40-60 μm để thu được hệ nhũ tương liposom artemisinin dạng lỏng có kích thước nano.

Acrysol K150 là hỗn hợp của poly glycol (PG) và dẫn xuất của polyetylen glycol được hydro hóa bởi dầu thầu dầu (PEG-40). Capryol 90 là chất đồng hoạt động bề mặt có thành phần là propylene glycol monocaprylate.

Lượng artemisinin được tính toán và thử nghiệm để tạo ra hệ nhũ tương liposom có độ bền cao. Dung môi etanol là một chất dễ bay hơi, hòa tan tốt artemisinin và đã được sử dụng nhiều trong ngành thực phẩm, dược phẩm. Tỷ lệ hòa tan phù hợp theo tính toán để đạt được chế phẩm có hàm lượng mong muốn.

Chuẩn bị hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/tween80/acrysol K150/capryol 90 bằng cách trộn một lượng polyetylen glycol, tween80, acrysol K150 và capryol 90 với tỷ lệ tương ứng là 2/4/2/2 (g/g/g/g) vào 30 mL etanol dưới điều kiện khuấy từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ. Tỷ lệ các chất mang đã được thử nghiệm dựa trên độ hòa tan của chất tan vào hỗn hợp.

Theo một phương án, việc khuấy trong bước i) được thực hiện trên máy khuấy trong thời gian khoảng 30 phút với tốc độ quay 500 vòng/phút ở nhiệt độ 30°C.

Theo một phương án khác, bước ii) tạo hỗn hợp chất mang được thực hiện trên máy khuấy trong 1,5 giờ ở 55°C.

Theo một phương án khác, bước iii) tạo hỗn hợp tiền nhũ tương được thực hiện trên thiết bị tạo nhũ trong 18 giờ ở 55°C.

Theo một phương án khác, bước iv) tạo màng lipid được thực hiện trên thiết bị cô quay chân không ở áp suất 100 mmHg trong 40 phút ở 50°C và lặp lại 3 lần.

Theo một phương án khác nữa, bước v) hydrat hóa màng lipid được thực hiện trong thiết bị cô quay chân không ở nhiệt độ 50°C, trong thời gian 50 phút.

Theo một phương án khác nữa, bước vi) phân tán hỗn hợp sau hydrat hóa được thực hiện trong thiết bị đồng hóa với tốc độ khuấy 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ 35°C, trong thời gian 30 phút và lặp lại 5 lần.

Theo một phương án khác nữa, bước vii) siêu âm hỗn hợp nhũ tương được thực hiện trong thiết bị siêu âm ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút và lặp lại quá trình 3 lần.

Hệ nhũ tương nano liposom artemisinin được tạo ra theo giải pháp hữu ích chứa các hạt vi nhũ nhỏ hơn 100 nm tan tốt trong nước, đó đó làm tăng sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa. Hệ nhũ tương nano liposom này còn có ưu điểm là tính chất hóa lý ổn định, thời gian dự trữ lâu.

Theo một phương án cụ thể được ưu tiên, giải pháp hữu ích đề xuất:

a) chuẩn bị pha phân tán chứa artemisinin bằng cách hòa tan một lượng artemisinin vào etanol với tỷ lệ artemisinin/etanol (g/mL) là 1:20 trên máy khuấy 500 vòng/phút trong thời gian 30 phút ở nhiệt 30°C. Lượng artemisinin được tính toán và thử nghiệm để tạo ra hệ nhũ tương liposom có độ bền cao.

b) chuẩn bị hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/tween80/acrysol K150/capryol 90 bằng cách trộn một lượng polyetylen glycol, tween 80, acrysol K150 và capryol với tỷ lệ tương ứng là 2/4/2/2 (g/g/g/g) vào 30 mL etanol trên máy khuấy trong khoảng thời gian 1,5 giờ với tốc độ quay 500 vòng/phút ở 55°C. Tỷ lệ các chất mang đã được thử nghiệm dựa trên độ hòa tan của chất tan vào hỗn hợp.

c) tạo hỗn hợp tiền nhũ tương liposom bằng cách trộn pha phân tán với hỗn hợp chất mang theo tỷ lệ artemisinin/hỗn hợp chất mang là 1/10 (g/g) trên thiết bị tạo nhũ trong 18 giờ với tốc độ khuấy 500 vòng/phút ở nhiệt độ 55°C.

d) tạo màng lipit bằng cách sấy hỗn hợp tiền nhũ thu được ở bước c) bằng thiết bị cô quay chân không ở điều kiện áp suất chân không 100 mmHg ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 40 phút và lặp lại quá trình 3 lần.

e) hydrat hóa màng lipid bằng cách bổ sung một lượng dung dịch muối natri clorua (NaCl) 0,9 % vào hỗn hợp tạo màng lipid thu được ở bước d) theo tỷ lệ NaCl 0,9%/hỗn hợp tạo màng lipid là 19/11 (g/g) trong thiết bị cô quay ở nhiệt độ 50°C trong 50 phút.

f) phân tán hỗn hợp sau khi hydrat hóa bằng cách bổ sung một lượng nước cất khử ion vào hỗn hợp sau hydrat hóa màng lipid thu được ở bước e) theo tỷ lệ hỗn hợp sau hydrat hóa/nước cất là 3/7 (g/g) trong thiết bị đồng hóa với tốc độ 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 30 phút và lặp lại 5 lần. Quá trình đồng hóa cần được lặp lại nhiều lần để cho hệ được đồng nhất, giảm kích thước hạt nano và tăng sự ổn định của hệ.

g) siêu âm hỗn hợp nhũ tương để giảm kích thước hạt liposom trong thiết bị siêu âm ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút, lặp lại quá trình 3 lần. Quá trình siêu âm cần lặp lại nhiều lần để tạo các hạt liposom có kích thước nano. Do quá trình siêu âm thường làm tăng nhiệt độ nên duy trì mẫu ở nhiệt độ phòng và mỗi chu kỳ siêu âm không quá 20 phút.

h) lọc hệ nhũ tương nano liposom sau khi siêu âm 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 vi nhũ. Kết quả thu được hệ nhũ tương liposom artemisinin dạng lỏng có kích thước nano.

Mẫu nhũ tương nano artemisinin dạng dung dịch phân tán trong dung môi nước thu được theo giải pháp hữu ích được tiến hành phân tích sự phân bố cỡ hạt theo cường độ. Kết quả được thể hiện trong Hình 1, cho thấy cỡ hạt chủ yếu là khoảng 10,6 nm (đỉnh 1, cường độ 20%), trong đó hệ nhũ tương nano liposom artemisinin phân tán tốt trong nước, có chứa các hạt nano artemisinin hình cầu có đường kính trung bình 12,92 nm (đỉnh 1, cường độ 20% và đỉnh 2, cường độ 5% với đường kính hạt khoảng 139,9 nm).

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Chế tạo hệ nhũ tương nano liposom artemisinin

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách hòa tan 1 g lượng artemisinin vào 20 mL etanol trên máy khuấy với tốc độ 500 vòng/phút trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 30°C.

Chuẩn bị hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/tween80/acrysol K150/capryol 90 bằng cách trộn 2 g polyetylen glycol, 4 g tween 80, 2 g acrysol K150 và 2 g capryol 90 vào 60 mL etanol trên máy khuấy trong khoảng thời gian 1,5 giờ với tốc độ quay 500 vòng/phút ở 55°C.

Tạo hỗn hợp tiền nhũ tương liposom bằng cách trộn 20 mL pha phân tán chứa 2 g artemisinin vào 30 mL hỗn hợp chất mang chứa 10 g hỗn hợp polyetylen glycol/tween80/acrysol K150/capryol 90 trên thiết bị tạo nhũ trong 18 giờ với tốc độ khuấy 500 vòng/phút ở nhiệt độ 55°C.

Tiếp theo, tạo màng lipid bằng cách sấy hỗn hợp tiền nhũ trong thiết bị cô quay chân không ở điều kiện áp suất chân không 100 mmHg ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 40 phút và lặp lại quá trình 3 lần.

Sau đó, hydrat hóa màng lipid bằng cách bổ sung 19 g dung dịch muối natri clorua (NaCl) 0,9 % vào 11g hỗn hợp tạo màng lipid thu được trong thiết bị cô quay ở nhiệt độ 50°C trong 50 phút.

Phân tán hỗn hợp sau khi hydrat hóa bằng cách bổ sung 70 g nước cất khử ion vào 30 g hỗn hợp sau hydrat hóa màng lipid ở trên trong thiết bị đồng hóa với tốc độ 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 30 phút và lặp lại 5 lần.

Siêu âm hỗn hợp nhũ tương để giảm kích thước hạt liposom trong thiết bị siêu âm ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút, lặp lại quá trình 3 lần.

Hệ nhũ tương 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 vi nhũ. Kết quả thu được 100 g hệ nhũ tương nano liposom artemisinin.

Ví dụ 2: Đặc tính của hệ nhũ tương nano artemisinin

Sau khi thu được sản phẩm, tiến hành kiểm tra kích thước của mẫu nhũ tương nano artemisinin dạng dung dịch phân tán trong dung môi nước thu được theo sáng chế

được tiến hành phân tích sự phân bố cỡ hạt theo cường độ và kích thước hạt theo tiêu chuẩn NSX được công nhận theo ISO/IEC 17025:2017.

- Sự phân bố cỡ hạt theo cường độ

Kết quả như được thể hiện trong Hình 1, cho thấy cỡ hạt chủ yếu là khoảng 10,6 nm, với đường kính trung bình 12,92 nm (đỉnh 1, cường độ 20% và đỉnh 2, cường độ 5% với đường kính hạt khoảng 139,9 nm).

- Kích thước hạt theo tiêu chuẩn NSX được công nhận theo ISO/IEC 17025:2017

Thử nghiệm này được thực hiện tại Trung tâm phân tích – Kiểm nghiệm TVU, Đại học Trà Vinh. Kết quả cũng cho thấy kích thước hạt nằm trong khoảng 12 nm.

Do đó, có thể khẳng định mẫu nhũ tương nano liposom artemisinin có kích thước nhỏ, ổn định mà cho phép tạo ra các đặc tính mong muốn theo sáng chế.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình điều chế nhũ tương nano liposom artemisinin đã thành công trong việc điều chế hệ nhũ tương có chứa các tiểu phân nano artemisinin 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 nhũ tương nano liposom artemisinin phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ nhũ tương nano liposom artemisinin 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 nhũ tương nano liposom artemisinin bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán chứa artemisinin bằng cách hòa tan một lượng artemisinin vào etanol với tỷ lệ khối lượng/thể tích của artemisinin/etanol là khoảng 1:20 dưới điều kiện khuấy từ 400 đến 600 vòng/phút trong thời gian từ 20 đến 40 phút ở nhiệt độ từ 25 đến 35°C;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm polyetylen glycol, tween80, acrysol K150 và capryol 90 bằng cách trộn một lượng polyetylen glycol, tween 80, acrysol K150 và capryol 90 vào etanol dưới điều kiện khuấy từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ, trong đó:

tỷ lệ khối lượng của polyetylen glycol/tween80/acrysol K150/capryol 90 trong hỗn hợp chất mang là khoảng 2/4/2/2, và

tỷ lệ khối lượng/thể tích (g/mL) của hỗn hợp chất mang bao gồm polyetylen glycol, tween80, acrysol K150 và capryol 90 so với etanol là khoảng 1/3;

iii) tạo hỗn hợp tiền nhũ tương liposom bằng cách trộn pha phân tán ở bước i) với hỗn hợp chất mang ở bước ii) theo tỷ lệ khối lượng của artemisinin/hỗn hợp chất mang là khoảng 1/10 trong khoảng thời gian 16 đến 20 giờ với tốc độ khuấy từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ 50 đến 60°C;

iv) tạo màng lipit bằng cách sấy hỗn hợp tiền nhũ thu được ở bước iii) dưới điều kiện áp suất chân không 80 đến 110 mmHg ở nhiệt độ 45 đến 55°C trong thời gian 30 đến 50 phút và lặp lại 2 đến 5 lần;

v) hydrat hóa màng lipit bằng cách bổ sung một lượng dung dịch muối natri clorua 0,9 % vào hỗn hợp tạo màng lipit thu được ở bước iv) theo tỷ lệ khối lượng của dung dịch NaCl 0,9%/hỗn hợp tạo màng là khoảng 19/11 trong ở nhiệt độ 45 đến 55°C trong 40 đến 60 phút;

vi) phân tán hỗn hợp sau khi hydrat hóa bằng cách bổ sung một lượng nước cất khử ion vào hỗn hợp sau hydrat hóa màng lipit thu được ở bước v) theo tỷ lệ khối lượng của hỗn hợp sau hydrat hóa/nước cất là 3/7 dưới điều kiện khuấy với tốc độ 8000 đến 12000 vòng/phút, ở nhiệt độ 30 đến 40°C trong thời gian từ 20 đến 40 phút và lặp lại 4 đến 6 lần;

vii) siêu âm hỗn hợp nhũ tương để giảm kích thước hạt liposom ở nhiệt độ phòng trong thời gian từ 15 đến 25 phút và lặp lại quá trình từ 2 đến 4 lần; và

viii) lọc hệ nhũ tương nano liposom sau khi siêu âm qua màng lọc có kích thước 40 đến 60 μm để thu được hệ nhũ tương liposom artemisinin dạng lỏng có kích thước nano.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó việc khuấy trong bước i) được thực hiện trên máy khuấy trong thời gian khoảng 30 phút với tốc độ quay 500 vòng/phút ở nhiệt độ 30°C.
3. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước ii) tạo hỗn hợp chất mang được thực hiện trên máy khuấy ở 55°C trong 1,5 giờ.
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước iii) tạo hỗn hợp tiền nhũ tương được thực hiện trên thiết bị tạo nhũ ở 55°C trong 18 giờ.
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước iv) tạo màng lipit được thực hiện trên thiết bị cô quay chân không ở áp suất 100 mmHg trong 40 phút ở 50°C và lặp lại 3 lần.
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước v) hydrat hóa màng lipit được thực hiện trong thiết bị cô quay chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 50 phút.
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước vi) phân tán hỗn hợp sau hydrat hóa được thực hiện trong thiết bị đồng hóa với tốc độ khuấy 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 30 phút và lặp lại 5 lần.

8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước vii) siêu âm hỗn hợp nhũ tương được thực hiện trong thiết bị siêu âm ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút và lặp lại quá trình 3 lần.

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 chứa artemisinin bằng cách hòa tan một lượng artemisinin vào etanol với tỷ lệ (g/mL) của artemisinin/etanol là khoảng 1:20 dưới điều kiện khuấy từ 500 vòng/phút trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 30°C;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm polyetylen glycol, tween80, K150 và capryol 90 bằng cách trộn một lượng polyetylen glycol, tween 80, acrysol K150 và capryol với tỷ lệ (g/g/g/g) của polyetylen glycol/tween80/acrysol K150/capryol 90 là khoảng 2/4/2/2 vào 30 mL etanol dưới điều kiện khuấy 500 vòng/phút ở nhiệt độ 55°C trong khoảng thời gian 1,5 giờ;

iii) tạo hỗn hợp tiền nhũ tương liposom bằng cách trộn pha phân tán ở bước i) với hỗn hợp chất mang ở bước ii) theo tỷ lệ (g/g) của artemisinin/hỗn hợp chất mang là khoảng 1/10 trong khoảng thời gian 18 giờ với tốc độ khuấy 500 vòng/phút ở nhiệt độ 55°C;

iv) tạo màng lipit bằng cách sấy hỗn hợp tiền nhũ thu được ở bước iii) bằng thiết bị cô quay chân không ở điều kiện áp suất chân không 100 mmHg ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 40 phút và lặp lại 3 lần;

v) hydrat hóa màng lipit bằng cách bổ sung một lượng dung dịch muối natri clorua 0,9 % vào hỗn hợp tạo màng lipit thu được ở bước iv) theo tỷ lệ (g/g) của NaCl 0,9%/hỗn hợp tạo màng là khoảng 19/11 trong thiết bị cô quay ở nhiệt độ 50°C trong 50 phút;

vi) phân tán hỗn hợp sau khi hydrat hóa bằng cách bổ sung một lượng nước cất khử ion vào hỗn hợp sau hydrat hóa màng lipit thu được ở bước v) theo tỷ lệ (g/g) của hỗn hợp sau hydrat hóa/nước cất là 3/7 dưới điều kiện khuấy với tốc độ 10000 vòng/phút, ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 30 phút và lặp lại 5 lần;

vii) siêu âm hỗn hợp nhũ tương để giảm kích thước hạt liposom ở nhiệt độ phòng trong thời gian từ 15 đến 25 phút và lặp lại quá trình 3 lần; và

viii) lọc hệ nhũ tương nano liposom sau khi siêu âm qua màng lọc có kích thước 40-60 μm để thu được hệ nhũ tương liposom artemisinin dạng lỏng có kích thước nano.

Hình 1

