



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

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

(11)



1-0053020

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

(13) B

(21) 1-2022-07031

(22) 28/10/2022

(45) 25/11/2025 452

(43) 27/05/2024 434

(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 NHỮ TƯƠNG NANO CARDAMONIN

(21) 1-2022-07031

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hệ tiền nhũ tương nano cardamonin về cơ bản bao gồm các bước: a) chuẩn bị pha phân tán cardamonin; b) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL; c) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán và hỗn hợp chất mang polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL; d) đồng hóa hệ tự nhũ nano cardamonin; và e) lọc và ổn định hệ tự nhũ hóa nano cardamonin.

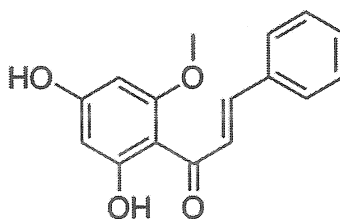
Quy trình theo sáng chế đơn giản, dễ thực hiện với việc sử dụng các chất trong quy trình phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ tiền nhũ tương nano cardamonin thu được từ quy trình theo sáng chế có độ an toàn cao khi sử dụng. Ngoài ra, quy trình theo sáng chế cho phép tạo hệ tiền nhũ tương nano cardamonin khi hòa tan vào nước tạo các tiểu phân có kích thước nano, có lõi chứa các hoạt chất, được bao bọc phía ngoài bởi lớp chất mang polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL. Các dược chất được bao trong lớp chất mang có kích thước nano 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 tiền nhũ tương nano cardamonin này còn có ưu điểm là tính chất hóa lý ổn định và thời gian bảo quản lâu dài.

Lĩnh vực kỹ thuật 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 nhũ tương nano cardamonin mà cho phép bào chế hệ tiền nhũ tương có chứa các tiểu phân nano cardamonin có kích thước nano, đồng đều, được thiết kế phù hợp để vận chuyển thuốc đến đúng vị trí cần giải phóng hoạt chất hoặc đích sinh học, cải thiện vượt trội tính an toàn và hiệu quả trị liệu của thuốc. Quy trình theo sáng chế còn cho phép tạo ra hệ tiền nhũ tương nano cardamonin có đặc tính hóa lý ổn định, thời gian dự trữ lâu dài, mà là hỗn hợp pha dầu, trong đó 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 chứa các hạt vi nhũ, với lõi là dược chất được bao bọc bởi hỗn hợp polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL, có kích thước nhỏ hơn 100 nm tan tốt trong nước, nhờ đó làm tăng sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa. 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 nhũ tương nano curdion thu được theo quy trình theo sáng chế có độ an toàn cao khi sử dụng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cardamonin, danh pháp tiếng Anh theo hệ thống IUPAC: 2',4'-Dihydroxy-6'-methoxychalcone, có công thức phân tử là $C_{16}H_{14}O_4$ và cấu trúc hóa học sau đây.



Cardamonin

Cardamoni được tìm thấy trong một số loài thực vật như hạt *alpinia katsumadai* (riêng *Katsumadai*, hay còn gọi là thảo đậu khấu).

Một số nghiên cứu đã chứng minh hoạt động chống viêm của cardamonin trong các thử nghiệm ảnh hưởng của nó đối với con đường tín hiệu của yếu tố hạt nhân- κ B (NF- κ B) một phức hợp protein kiểm soát quá trình phiên mã của ADN và đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh các phản ứng miễn dịch đối với nhiễm trùng và cơ chế hoạt động biểu hiện gen viêm do lipopolysaccharit (lipopolysaccharide - LPS) gây ra.

Hoạt động chống nhiễm trùng cũng được Wei và cộng sự nghiên cứu trong hoạt động bảo vệ của cardamonin khỏi tổn thương phổi cấp trong nhiễm trùng huyết. Nhiễm trùng huyết là một phản ứng viêm toàn thân có thể gây chết người do suy các cơ quan; một trong những cơ quan thường bị ảnh hưởng là phổi dẫn đến giảm oxy máu và phù phổi. Các nghiên cứu được thực hiện trên chuột và kết quả cho thấy rằng cardamonin làm giảm các phản ứng viêm toàn thân, trong quá trình nhiễm trùng huyết, bằng cách điều hòa TNF- α và interleukin, trong trường hợp này là IL-1 β và IL-6.

Một hoạt tính khác của cardamonin được Dong và các cộng sự thông báo rằng cardamonin có thể ức chế sự kết tập tiểu cầu do axit arachidonic gây ra trong máu toàn phần của người. Các tác giả đã sử dụng indomethacin như một đối chứng dương. Các kết quả tích cực tương tự cũng được thu được bởi Jantan và các cộng sự ($IC_{50} = 73 \mu M$), axit axetyl salixylic được sử dụng làm chất kiểm chứng dương tính thay thế ($IC_{50} = 27 \mu M$) cho nồng độ axit arachidonic là $500 \mu M$. Axit axetyl salixylic cũng được sử dụng như một chất đối chứng dương trong một nghiên cứu khác. Cụ thể trong nghiên cứu này, mức ức chế 4,6% đối với phù chân sau do carrageenan gây ra (với axit axetyl salixylic, mức ức chế 52,9%) với liều lượng 300 mg/kg đường uống. Tác dụng của cardamonin đối với sự gắn kết với thụ thể yếu tố hoạt hóa tiểu cầu đã được thử nghiệm và giá trị ức chế 42% (cedrol, đối chứng dương tính, trong cùng điều kiện cho giá trị 74%), trong đó thí nghiệm được thực hiện với tiểu cầu thỏ.

Hoạt tính chống ung thư của cardamonin cũng đã được nhiều nghiên cứu công bố như nghiên cứu của Qin và cộng sự cho thấy rằng cardamonin có hoạt tính mạnh chống lại bệnh đa u tủy; các nghiên cứu được thực hiện trên các dòng tế bào đa u tủy ở người (RPMI 8226, U266 và ARH-77) và kết quả chỉ ra rõ ràng hoạt động chống u tủy bằng cách ức chế sự phát triển và tăng sinh của các dòng tế bào được đề cập. Cardamonin cũng có tác dụng tăng cường quá trình tế bào chết theo chương trình (apoptosis), một mục tiêu đầy hứa hẹn cho liệu pháp điều trị ung thư có chọn lọc. Cardamonin đã được thử nghiệm trên một số dòng tế bào ung thư, cụ thể là HuCCA-1 - tế bào ung thư biểu mô đường mật ở người, HepG2 - dòng tế bào ung thư biểu mô tế bào gan ở người, A549 - dòng tế bào ung thư biểu mô phổi ở người và MOLT-3 - nguyên bào lympho T (bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính) dòng tế bào. Cardamonin đã cho thấy một độc tính tế bào ưu tiên (PC 100) chống lại các tế bào ung thư PANC-1 tuyến tụy của con người trong môi trường thiếu chất dinh dưỡng cao hơn 256 μ M. Trong nghiên cứu này, arctigenin được sử dụng làm chất đối chứng dương, với các hợp chất khác được chiết xuất từ *Boesenbergia pandurata*, bao gồm cả chalcon, đã thu được giá trị PC 100 thấp hơn.

Trakoontivakorn và cộng sự chiết xuất cardamonin từ rễ ngón tay và thử nghiệm hoạt tính kháng chất gây nghiện của nó đối với các amin dị vòng. Các tác giả thu được kết quả là sự ức chế 6% N-hydroxyl hóa của 3-amino-1-metyl-5H-pyrido[4,3-b]indol, với metanol là đối chứng. Morikawa và cộng sự thu được với 30 μ M, mức ức chế 37% hoạt động của enzym aminopeptidaza N (một metalloprotease đóng vai trò quan trọng trong sự xâm lấn tế bào khối u, di căn ngoại bào và khối u), curcumin là hợp chất tham chiếu.

Bên cạnh tác dụng chống ung thư, một số nghiên cứu còn chỉ ra rằng cardamonin có khả năng thúc đẩy chuyển hóa glucoza và ức chế sự phát triển của tế bào kháng insulin. Yamamoto và cộng sự đã chứng minh cardamonin thúc đẩy sự hấp thu glucose bởi chất vận chuyển glucoza-4 (glucose-4 - GLUT4), một chất trung gian cảm nhận insulin của glucoza từ bào tương đến màng sinh chất trong tế bào cơ và tế

bào mỡ, thường hoạt động sau ăn bởi insulin. Kiểm soát hiệu quả GLUT4 rất liên quan đến việc điều trị bệnh đái tháo đường týp 2. Các nghiên cứu được thực hiện trong ống tủy L6 và kết quả cho thấy dung dịch cardamonin 30 μM có thể kích thích GLUT4 trong khoảng 1 đến 4 giờ ở mức độ tương tự như dung dịch insulin 0,10 μM . Trước đây, Liao đã chỉ ra rằng cardamonin có thể ức chế sự gia tăng của các tế bào kháng insulin. Các nghiên cứu đã được thực hiện trên những con chuột trước đây được cho là kháng insulin bằng chế độ ăn giàu fructoza trong 12 tuần.

Ngoài ra, Cho và cộng sự cho thấy rằng cardamonin có thể ức chế sự hình thành hắc tố của các tế bào hắc tố (tế bào nằm ở tầng đáy của biểu bì da). Cardamonin dường như ngăn chặn con đường tín hiệu Wnt và có thể được sử dụng như một chất làm trắng tiềm năng trong mỹ phẩm cũng như trong điều trị rối loạn tăng sắc tố.

Tuy nhiên, các hoạt tính sinh học của cardamonin 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, hơn nữa, 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 bọc bằng polyme, lipit, photpholipit, v.v. Hỗn hợp này đã làm tăng khả năng hòa tan của cardamonin, tuy nhiên do kích thước hạt nano tạo thành còn lớn (trên 300 nm) nên thời gian tác dụng của dược chất ngắn làm ảnh hưởng đến sinh khả dụng của nó.

Do đó, có nhu cầu đối với giải pháp nhằm khắc phục các vấn đề và/hoặc nhược điểm của các giải pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất giải pháp cho phép tạo ra cardamonin ở dạng các tiểu phân có kích thước nhỏ hơn so với các giải pháp đã biết.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất giải pháp tạo ra hệ tiền nhũ tương nano cardamonin 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, capryol 90 và cremophor EL. Do đó, hệ tiền nhũ tương nano cardamonin này 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 tiền nhũ tương nano cardamonin ổn định và có thể bảo quản trong thời gian dài.

Để đạt được các mục đích trên đây, sáng chế đề xuất quy trình bào chế hệ tiền nhũ tương nano cardamonin bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán chứa cardamonin, trong đó cardamonin và dầu castor (dầu thầu dầu) theo tỷ lệ khối lượng của cardamonin/dầu castor nằm trong khoảng từ 1/1 đến 3/1;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL, trong đó polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL được trộn lẫn theo tỷ lệ khối lượng của mỗi chất trong hỗn hợp lần lượt là:

- polysorbat 80 với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 40%,
- capryol 90 với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 40%,
- cremophor EL với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 35%;

iii) tạo hỗn hợp đồng nhất của pha phân tán ở bước i) và hỗn hợp chất mang ở bước ii), trong đó pha phân tán và hỗn hợp chất mang được trộn lẫn theo tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp chất mang trong nằm trong khoảng từ 1/100 đến 3/100;

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

v) lọc để thu được hệ tiền nhũ tương nano cardamonin dạng lỏng sạch, ổn định và đồng nhất, trong đó hệ tiền nhũ tương sau khi đồng hóa ở bước i) được lọc qua màng lọc có kích thước nằm trong khoảng 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 nhũ tương.

Theo một phương án, trong bước i) chuẩn bị pha phân tán, hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 200 đến 300 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 35°C, trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ.

Theo phương án khác, trong bước ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang 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 khoảng 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 được thực hiện bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong khoảng thời gian từ 8 đến 10 giờ.

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

i) chuẩn bị pha phân tán chứa cardamonin bằng cách trộn cardamonin và dầu castor với tỷ lệ khối lượng của cardamonin/dầu castor là khoảng 2/1, trong đó hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 200 đến 300 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 35°C, trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL bằng cách trộn polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL với tỷ lệ khối lượng của mỗi chất trong hỗn hợp lần lượt là:

- khối lượng polysorbat 80 khoảng 35%,
- khối lượng capryol 90 khoảng 35%,
- khối lượng cremophor EL khoảng 30%, và

trong đó 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 khoảng thời gian từ 2 đến 4 giờ;

iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán ở bước i) và hỗn hợp chất mang ở bước ii) theo tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp là khoảng 2%, và trong đó 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 nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong khoảng thời gian từ 8 đến 10 giờ;

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

v) lọc để thu được hệ tiền nhũ tương sạch, đồng nhất và ổn định, trong đó hệ tiền nhũ tương sau khi đồng hóa ở bước iv) được lọc qua màng lọc có kích thước nằm trong khoảng 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 nhũ tương.

Hệ tiền nhũ tương sau khi đồng hóa được lọc qua màng lọc. Kết quả thu được hệ tiền nhũ tương nano cardamonin dạng lỏng. Sản phẩm sau đó còn được xác định các đặc tính hóa – lý. Kết quả, mà sẽ được mô tả sau đây, cho thấy hệ tiền nhũ tương nano cardamonin dạng lỏng thu được theo sáng chế chứa các hạt nano có kích thước

nhỏ hơn 50 nm, trong đó các hạt nano có lõi chứa được chất được bao bọc bởi chất mang polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL, nhờ đó 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.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 thể hiện kết quả phân tích kích thước hạt bằng thiết bị tán xạ ánh sáng động (Dynamic Light Scattering - DLS) của hệ tiền nhũ tương nano cardamonin trong nước theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế mô tả chi tiết phương án cụ thể bào chế hệ tiền nhũ tương nano cardamonin, tuy nhiên phương án này chỉ nhằm mục đích minh họa cho sáng chế, chứ không nhằm mục đích hạn chế phạm vi bảo hộ của 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 từ $\pm 10\%$, 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.

Theo một phương án cụ thể được ưu tiên, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế hệ tiền nhũ tương nano cardamonin bao gồm các bước:

Bước i) chuẩn bị pha phân tán chứa cardamonin.

Trong bước này, theo một phương án, pha phân tán chứa cardamonin được chuẩn bị bằng cách trộn cardamonin và dầu castor. Dầu castor được chọn sử dụng theo sáng chế bởi dầu này được xác định là hóa chất cho phép phân tán cardamonin hiệu quả hơn rất nhiều so với các hóa chất đã biết khác.

Dầu castor, hay dầu thầu dầu, là dầu thực vật thu được bằng cách ép hạt cây thầu dầu, là một triglyxerit (triglyceride), trong đó có khoảng 90% axit béo chuỗi là các ricinoleat, có công thức hóa học là $C_{57}H_{104}O_9$. Dầu này 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 cụ thể, cardamonin được trộn lẫn với dầu castor theo tỷ lệ khối lượng của cardamonin/dầu castor nằm trong khoảng từ 1/1 đến 3/1. Theo một phương án cụ thể ưu tiên tốt hơn nếu bước i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách trộn cardamonin và dầu castor với tỷ lệ khối lượng của cardamonin/dầu castor khoảng 2/1. Hỗn hợp này sau đó được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 200 đến 300 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 35°C, trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ để phân tán một cách hiệu quả cardamonin.

Bước ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang.

Cần lưu ý rằng, chất mang cần được chọn lựa để cùng với chất phân tán theo cách thuận lợi để tạo ra hệ tiền vi nhũ bền, ổn định. Theo đó, trong bước này, theo một phương án cụ thể được ưu tiên, hỗn hợp chất mang được chuẩn bị bao gồm polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL mà được xác định là hỗn hợp chất mang phù hợp với pha phân tán chứa cardamonin.

Poly sorbat 80 (polysorbate 80), hay còn gọi là Tween 80, hoặc còn có những tên gọi khác như PS 80, Alkest TW 80. Danh pháp tiếng Anh theo IUPAC là poly oxyethylene (20) monooleate sorbitan, có công thức hóa học là $C_{64}H_{124}O_{26}$.

Capryol 90, hay capryol™ 90, là chất đồng hoạt động bề mặt có thành phần là propylen glycol monocaprylat (propylene glycol monocaprylate).

Cremophor EL còn được gọi là glycerol este được etoxylat hóa (ethoxylated glycerol ester), có công thức phân tử là $C_5H_{12}O_4$.

Các hóa chất này 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, hỗn hợp chất mang thu được bằng cách trộn polysorbat 80, capryol 90, cremophor EL với tỷ lệ khối lượng các chất/hỗn hợp lần lượt là:

khối lượng polysorbat 80 nằm trong khoảng từ 30 đến 40%,

khối lượng capryol 90 nằm trong khoảng từ 30 đến 40%,

khối lượng cremophor EL nằm trong khoảng từ 25 đến 35%.

Theo một phương án cụ thể ưu tiên tốt hơn nếu trong bước ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL được chuẩn bị bằng cách trộn polysorbat 80, capryol 90, cremophor EL với tỷ lệ khối lượng các chất/hỗn hợp lần lượt là:

khối lượng polysorbat 80 khoảng 35%,

khối lượng capryol 90 khoảng 35%,

khối lượng cremophor EL khoảng 30%

Hỗn hợp này sau đó 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 khoảng thời gian từ 2 đến 4 giờ.

Bước iii) tạo hỗn hợp đồng nhất.

Trong bước tiếp theo này, hỗn hợp đồng nhất bao gồm hỗn hợp chất mang và pha phân tán trên đây được chuẩn bị bằng cách trộn pha phân tán và hỗn hợp chất mang này. Theo một phương án, tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp chất mang tốt hơn là trong nằm trong khoảng từ 1/100 đến 3/100. Theo một phương án cụ thể tốt hơn nếu 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 là khoảng 2/100. Hỗn hợp này sau đó được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong khoảng thời gian từ 8 đến 10 giờ.

Bước iv) đồng hóa để tạo ra hệ tiền nhũ tương.

Trong bước tiếp theo, hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước iii) trên đây được ổn định ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 35°C trong khoảng thời gian từ 10 đến 12 giờ, sau đó đồng hóa với tốc độ nằm trong khoảng từ 8000 đến 9000 vòng/phút trong khoảng thời gian từ 5 đến 7 giờ và lặp lại chu kỳ khuấy từ 7 đến 10 lần để tạo ra hệ tiền nhũ tương đồng nhất. Quá trình đồng hóa được lặp lại nhiều lần để cho hệ được đồng nhất, tính hóa lý ổn định.

Bước v) lọc để thu được hệ tiền nhũ tương sạch, đồng nhất và ổn định.

Bước v) hệ tiền nhũ tương sau khi đồng hóa được lọc qua màng lọc có kích thước nằm trong khoảng 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 nhũ tương. Kết quả thu được hệ tiền nhũ tương nano cardamonin dạng lỏng.

Cần lưu ý rằng, các hóa chất và nguyên liệu cũng như hàm lượng của chúng 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 tiền nhũ tương có các tiểu phân có kích thước ổn định, nhỏ hơn 50 nm, có khả năng hòa tan tốt trong nước, và tạo thành nhũ tương nano trong môi trường hệ tiêu hóa và dạ dày sau khi uống chứa các hạt vi nhũ, với lõi là dược chất được bao bọc bởi hỗn hợp polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL, nhờ đó làm tăng sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Bào chế hệ tiền nhũ tương nano cardamonin

Trong ví dụ cụ thể này, hệ tiền nhũ tương nano cardamonin được tạo ra theo quy trình bao gồm các bước như được mô tả trên đây.

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách trộn 2g cardamonin và 1g dầu castor. Hỗn hợp này sau đó được khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 200 đến 300 vòng/phút, ở nhiệt độ 30°C trong nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1 giờ.

Chuẩn bị hỗn hợp chất mang polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL bằng cách trộn 35g polysorbat 80, 35g capryol 90 và 30g cremophor EL. Hỗn hợp này sau đó 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 khoảng thời gian từ 2 đến 4 giờ.

Tiếp theo, trộn 2g pha phân tán và 98g hỗn hợp chất mang polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL. Hỗn hợp này sau đó được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong khoảng thời gian từ 8 đến 10 giờ.

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

Sau đó, hệ tiền nhũ tương sau khi đồng hóa thu được được lọc qua màng lọc có kích thước nằm trong khoảng 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 nhũ tương. Kết quả thu được hệ tiền nhũ tương nano cardamonin dạng lỏng.

Ví dụ 2: Đặc tính hóa-lý

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 kích thước hạt

Mẫu nano cardamonin dạng lỏng được tiến hành phân tích bằng phương pháp đo kích thước hạt cho thấy hệ tiền vi nhũ nano cardamonin phân tán tốt trong nước, có chứa các hạt nano cardamonin có đường kính khoảng nằm trong khoảng từ 30 đến 50 nm.

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

Mẫu nano cardamonin 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 cardamonin chế tạo được đạt các chỉ tiêu về tính an toàn cho hệ tiêu hóa.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Quy trình điều chế hệ tiền nhũ tương nano cardamonin đã thành công trong việc điều chế hệ vi nhũ tương có chứa các tiểu phân cardamonin có kích thước nano, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước. Cụ thể, hệ tiền nhũ tương nano cardamonin thu được có đặc tính hóa lý ổn định, thời gian dự trữ lâu dài, mà là hỗn hợp pha dầu, trong đó 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 chứa các hạt vi nhũ, với lõi là dược chất được bao bọc bởi hỗn hợp polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL, có kích thước nhỏ hơn 100 nm tan tốt trong nước, nhờ đó làm tăng sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa.

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

i) chuẩn bị pha phân tán chứa cardamonin, trong đó cardamonin và dầu castor (dầu thầu dầu) theo tỷ lệ khối lượng của cardamonin/dầu castor nằm trong khoảng từ 1/1 đến 3/1;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL, trong đó polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL được trộn lẫn theo tỷ lệ khối lượng của mỗi chất trong hỗn hợp lần lượt là:

- polysorbat 80 với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 40%,
- capryol 90 với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 40%,
- cremophor EL với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 35%;

iii) tạo hỗn hợp đồng nhất của pha phân tán ở bước i) và hỗn hợp chất mang ở bước ii), trong đó pha phân tán và hỗn hợp chất mang được trộn lẫn theo tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp chất mang trong nằm trong khoảng từ 1/100 đến 3/100;

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

v) lọc để thu được hệ tiền nhũ tương nano cardamonin dạng lỏng sạch, ổn định và đồng nhất, trong đó hệ tiền nhũ tương sau khi đồng hóa ở bước i) được lọc qua màng lọc có kích thước nằm trong khoảng 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 nhũ tương.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó trong bước i) chuẩn bị pha phân tán, hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 200 đến 300 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 35°C, trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó trong bước ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang 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 khoảng 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 được thực hiện bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong khoảng thời gian từ 8 đến 10 giờ.

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

i) chuẩn bị pha phân tán chứa cardamonin bằng cách trộn cardamonin và dầu castor với tỷ lệ khối lượng của cardamonin/dầu castor là khoảng 2/1, trong đó hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 200 đến 300 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 35°C, trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ;

ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang bao gồm polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL bằng cách trộn polysorbat 80, capryol 90 và cremophor EL với tỷ lệ khối lượng của mỗi chất trong hỗn hợp lần lượt là:

- khối lượng polysorbat 80 khoảng 35%,
- khối lượng capryol 90 khoảng 35%,
- khối lượng cremophor EL khoảng 30%, và

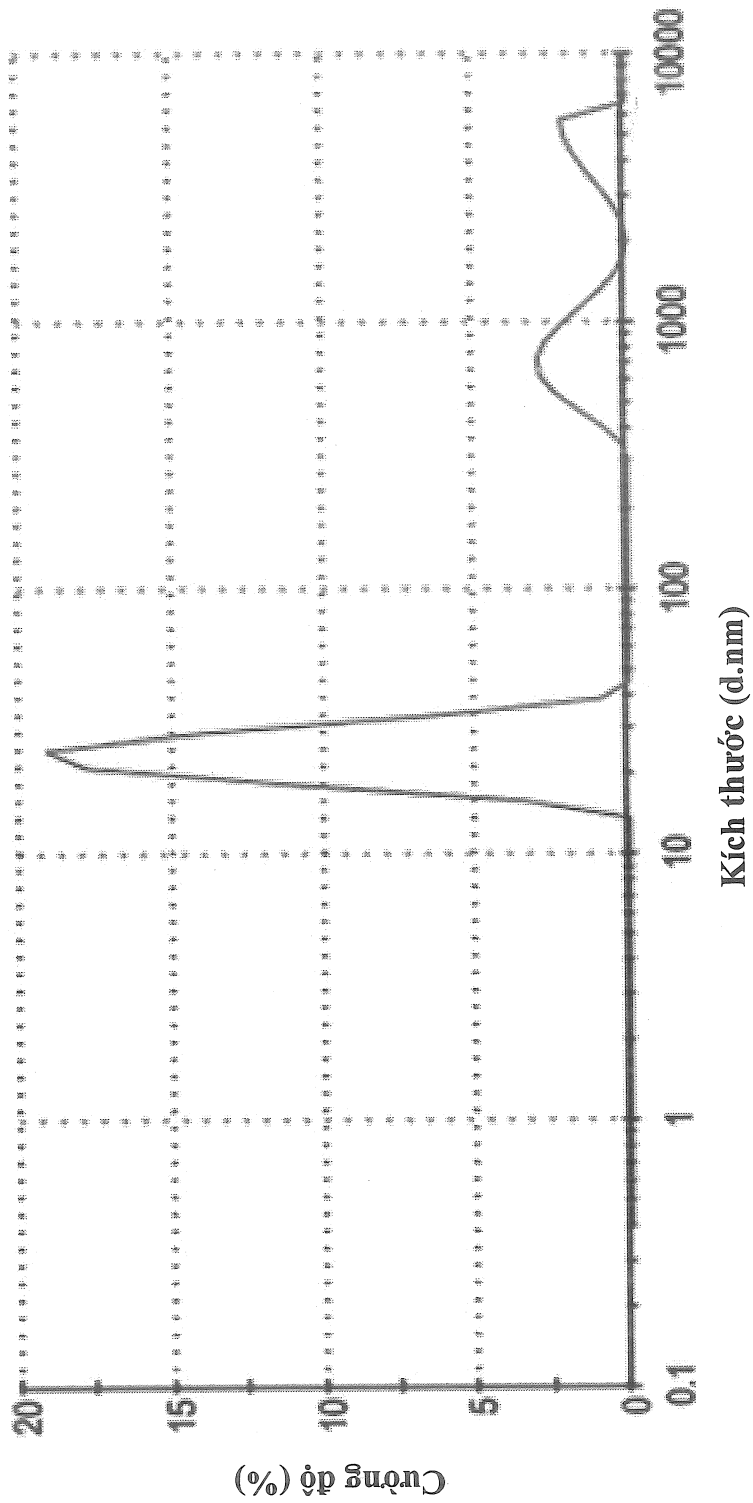
trong đó hỗn hợp được trộn bằng máy khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong khoảng thời gian từ 2 đến 4 giờ;

iii) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán ở bước i) và hỗn hợp chất mang ở bước ii) theo tỷ lệ khối lượng của pha phân tán/hỗn hợp là khoảng 2%, và trong đó 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 nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong khoảng thời gian từ 8 đến 10 giờ;

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

v) lọc để thu được hệ tiền nhũ tương sạch, đồng nhất và ổn định, trong đó hệ tiền nhũ tương sau khi đồng hóa ở bước iv) được lọc qua màng lọc có kích thước nằm trong khoảng 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 nhũ tương.

Sự phân bố cỡ hạt theo cường độ



Hình 1