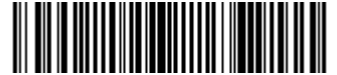




(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

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

(11)



2-0002418

(51) **A61K 9/107; A61K 31/00; A61K 9/00**
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2020-00198

(22) 04/05/2019

(67) 1-2019-02307

(45) 25/09/2020 390

(43) 25/07/2019 376A

(73) Công ty cổ phần Wakamono (VN)

95 Trần Trọng Cung, phường Tân Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh

(72) Đặng Thị Hồng Ngọc (VN); Lại Nam Hải (VN).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ PADEMARK (PADEMARK CO.,LTD.)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỆ VI NHŨ TƯƠNG NANO QUERCETIN

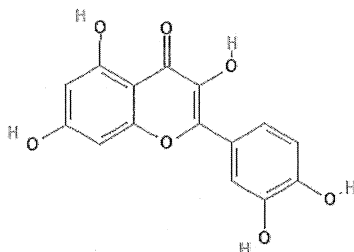
(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano quercetin bao gồm các bước: i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho quercetin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng quercetin: thể tích dung môi etanol là 8:10 bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 4 đến 8 giờ; ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt PEG (polyetylen glycol) dạng lỏng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, khuấy đều; iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ 40:60 theo khối lượng, tiếp tục gia nhiệt pha phân tán đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút; iv) nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung ACRY SOL K-140 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu được ở bước iii) theo tỷ lệ 40:60 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 100°C, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 100°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5 giờ, khi đạt độ trong suốt thì dừng phản ứng, hạ nhiệt độ từ từ cho đến khi nhiệt độ còn trong khoảng từ 40 đến 60°C; tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ khuấy nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút; (v) lọc sản phẩm bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano trước khi chiết rót đóng gói.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano quercetin.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Quercetin là flavonoid polyphenolic với hoạt tính hóa học tiềm năng.



Quercetin

Quercetin có mặt trong nhiều loại thực vật và là bioflavonoid chính trong chế độ ăn uống của con người. Quercetin có tác dụng chống đông máu do tác động đến đường dẫn truyền tín hiệu qua trung gian thụ thể EGFR hoặc estrogen. Mặc dù cơ chế tác dụng của hành động chưa được biết đầy đủ, nhưng các tác dụng sau đã được chứng minh qua *in vitro*: giảm biểu hiện protein p53 đột biến và p21-ras oncogen (gen gây ung thư), khởi phát chu kỳ tế bào ở pha G1 và ức chế sốc nhiệt tổng hợp protein. Hợp chất này cũng cho thấy sức mạnh tổng hợp và đảo ngược của kiểu hình đa kháng thuốc, khi kết hợp với thuốc hóa trị liệu, trong *in vitro*. Quercetin cũng tạo ra các tác dụng chống viêm và chống dị ứng qua trung gian thông qua sự ức chế các con đường lipoxigenaza và xyclooxygenaza, do đó ngăn chặn việc sản xuất các chất trung gian gây viêm.

Quercetin có hoạt tính cao trong cơ thể, nhưng nó có khả năng sinh khả dụng thấp. Nó được chuyển hóa nhanh, thời gian bán thải trong khoảng 9 giờ. Quercetin được hấp thu tốt sau khi uống, và có hoạt tính cao trong cơ thể, nhưng nó có khả năng sinh khả dụng thấp. Do đó cải thiện khả năng hấp thu, tăng sinh khả dụng của chất này là rất cần thiết. Áp dụng công nghệ nano là một ứng dụng công nghệ mới để tạo hệ dẫn thuốc và tăng sinh khả dụng của chất. Với kích thước hạt dưới 100nm, sẽ tăng khả năng hấp thu và khả năng lưu giữ. Quercetin được gói trong hệ dẫn thuốc nano, kích thước hạt nhỏ hơn 100nm giúp vận chuyển chất đến đích một cách chọn lọc, hiệu quả và tiết kiệm được

chất. Ở nước ta, công nghệ nano trong y sinh học vẫn còn mới, chưa có nhiều ứng dụng nhưng đã thu hút rất nhiều sự quan tâm nghiên cứu. Các nghiên cứu phổ biến nhất hiện nay là về ứng dụng của nano curumin và các hệ vận chuyển thuốc đến tế bào đích, chưa có nghiên cứu về chế tạo nano quercetin. Sử dụng các hạt nano để mang thuốc và nhả thuốc là hướng mới để điều trị bệnh, đặc biệt là bệnh động kinh và ung thư trong tương lai.

Tác giả Anitha Krishnan Nair và đồng sự trong patent US 2011/0229532 A1 đã đề cập quy trình điều chế hệ vi nhũ tương của hợp chất thuộc nhóm polyphenol thân dầu bằng cách sử dụng siêu âm với chất hoạt động bề mặt không ion và một dung môi dạng không ion để tăng khả năng hòa tan trong nước.

Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền giải pháp hữu ích Việt Nam số VN42560 ngày 25/6/2015 đã đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano quercetin bao gồm các bước: (i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách hòa tan quercetin trong dung môi etanol, theo tỷ lệ 8g:100ml, bằng máy khuấy trong 6h, có tốc độ khuấy 400 - 500 vòng/phút, ở nhiệt độ 40-560°C để tạo dung dịch đồng nhất; (ii) chuẩn bị hỗn hợp chất mang PEG/EG được phân tán đều trong nước theo tỷ lệ 7,5g/100ml trên máy rung siêu âm, trong 2h; (iii) tạo nhũ bằng cách trộn lẫn pha phân tán và hỗn hợp chất mang trong thiết bị tạo nhũ, bổ sung lexitin (10ml) trong thời gian 3h; (iv) để sản phẩm qua đêm, ly tâm 6 lần tốc độ 5000 vòng/phút, trong 10 phút để thu được sản phẩm đồng nhất.

Tuy nhiên việc sử dụng hỗn hợp PEG/EG làm chất mang có nhược điểm là làm tăng giá thành sản phẩm. Etylen glycol (EG) là một chất lỏng không màu, không mùi, ngọt. EG khi cơ thể phân giải sẽ bị tách thành axit glycolic và axit oxalic gây độc tính, ngộ độc etylen glycol là ngộ độc do uống etylen glycol. Các triệu chứng sớm bao gồm nhiễm độc, nôn mửa và đau bụng. Các triệu chứng sau này có thể bao gồm giảm mức độ ý thức, đau đầu và co giật. Kết quả lâu dài có thể bao gồm suy thận và tổn thương não. Độc tính và tử vong có thể xảy ra sau khi uống dù chỉ một lượng nhỏ.

Việc sử dụng lexitin làm chất nhũ hóa có nhược điểm là lexitin muốn dùng cho phản ứng phản đảm bảo độ tinh, giá thành cao và là một chất nhạy nhiệt dễ bị biến tính ở nhiệt độ cao.

Có nhu cầu về quy trình điều chế hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ hơn 100nm, đồng đều, khả năng hòa tan tốt hơn trong nước và vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính quercetin trong quá trình nano hóa.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là đề xuất quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano quercetin tạo các hạt có kích thước nhỏ hơn 100nm, đồng đều, có khả năng hòa tan trong nước mà hoạt tính và cấu trúc không đổi giúp làm tăng hiệu quả sử dụng của hoạt chất quercetin, cụ thể là tăng khả năng hấp thu và tăng sinh khả dụng và đảm bảo an toàn khi sử dụng, có khả năng chịu nhiệt cao.

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

i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho quercetin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng quercetin: thể tích dung môi etanol là 8:10 bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 4 đến 8 giờ;

ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt PEG (polyetylen glycol) dạng lỏng, đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, khuấy đều;

iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ 40:60 theo khối lượng, tiếp tục gia nhiệt pha phân tán đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút;

iv) nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung ACRY SOL K-140 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu được ở bước iii) theo tỷ lệ 40: 60 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 100°C, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 100°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5h, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong suốt, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, hạ nhiệt độ từ từ cho đến khi nhiệt độ còn trong khoảng từ 40 đến 60°C; tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ khuấy nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút;

(v) lọc sản phẩm bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano trước khi chiết rót đóng gói.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là ảnh so sánh khả năng phân tán trong nước giữa quercetin 95% đã biết và nano quercetin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích.

Hình 2 là ảnh phổ đo TEM kích thước hạt nano quercetin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano quercetin được thực hiện như sau:

i) Bước thứ nhất: chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho quercetin hòa tan trong dung môi ethanol với tỷ lệ khối lượng quercetin: thể tích dung môi ethanol là 8:10 bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 4 đến 8 giờ. Tác giả giải pháp hữu ích sử dụng ethanol là dung môi có khả năng hòa tan tốt quercetin, giúp tạo pha phân tán tốt hơn và tạo điều kiện để pha phân tán có thể kết hợp với chất mang PEG (polyetylen glycol) tốt hơn. Việc sử dụng dung môi ethanol có gốc hydroxyl (OH-) tạo liên kết với nước, nên có tác dụng ổn định cấu trúc hệ vi nhũ tương dầu trong nước. Bằng các thử nghiệm, các tác giả giải pháp hữu ích xác định được với tỷ lệ quercetin: ethanol là 8:10 (khối lượng: thể tích), quercetin đạt được độ hòa tan lớn nhất và tránh dư thừa dung môi ethanol gây lãng phí. Việc sử dụng khuấy và gia nhiệt để tạo quercetin phân tán tốt hơn, khi tác giả thử nghiệm với nhiều điều kiện khuấy và nhiệt độ khác nhau cho thấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C thì pha phân tán quercetin là tốt hơn và kết hợp với chất mang PEG tốt hơn.

ii) Bước thứ hai: chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt PEG dạng lỏng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy đều.

Khi sử dụng quercetin thường bị phá hủy trong đường tiêu hóa, một phần được hấp thu vào máu, còn lại đa số bị đào thải. Vì vậy cần quy trình điều chế hạt tiểu phân chứa hoạt chất quercetin, với kích thước nhỏ có màng bao sinh học, cấu trúc có độ ổn định, không kết dính và độ hòa tan cao. Bởi vì hệ vi nhũ theo giải pháp hữu ích được sử

dụng trong các ngành công nghiệp thực phẩm và dược phẩm, nên các chất được lựa chọn sử dụng phải có độ an toàn cao, không có độc tính và ít tác dụng phụ.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các quá trình vận chuyển thuốc có thể được nâng cao hiệu quả nhờ những hệ dẫn thuốc có nguồn gốc từ các loại polyme: polyme thiên nhiên ưa nước như protein (gelatin, albumin), polysacarit (alginat, dextran, chitosan), polyme tổng hợp kỵ nước như polyeste (poly (ϵ -capprolacton), poly axit lactic, poly axit lactic-co-glycolic. Các chất mang polyme với hàm lượng tải dược chất khá cao có thể đem tới nhiều thuận lợi về mặt dược động học như dược chất được giữ ổn định, có thể sử dụng để điều trị trong thời gian dài bằng quá trình nhả chậm thuốc theo sự phân hủy polyme, sự phân bố sinh học của dược chất, tính hướng đích, tính thấm qua màng tế bào, v.v., có thể được điều khiển bằng các tính chất hóa lý của polyme.

Giải pháp hữu ích này khắc phục nhược điểm của giải pháp đã biết sử dụng hỗn hợp PEG/EG làm chất mang bằng việc sử dụng chỉ một mình PEG làm chất mang để làm giảm giá thành và đảm bảo an toàn khi không sử dụng EG là chất có tiềm năng gây độc.

iii) Bước thứ ba: bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ 40:60 theo khối lượng, tiếp tục gia nhiệt pha phân tán đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút.

(iv) Bước thứ tư: nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung ACRY SOL K-140 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu được ở bước thứ ba theo tỷ lệ 40:60 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 100°C trong môi trường chân không trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5h, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong suốt, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, hạ nhiệt độ từ từ cho đến khi nhiệt độ còn nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C.

Bằng các nghiên cứu lý thuyết và thực nghiệm, các tác giả giải pháp hữu ích nhận thấy rằng để điều chế nano quercetin tan tốt trong nước, thì hệ nhũ tương này ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Việc lựa chọn chất nhũ hóa để tăng tính bền của hệ vi nhũ tương dựa vào đặc điểm của hệ vi nhũ tương (dạng hệ vi nhũ tương dầu trong nước, dạng hệ vi nhũ tương nước trong dầu, v.v.). Vì vậy, các tác giả giải pháp hữu ích đã lựa chọn chất

nhũ hóa là ACRY SOL K-140, bởi vì ACRY SOL K-140 là chất thân nước, không có độc tính và độ an toàn cao. Các tác giả giải pháp hữu ích đã phải tiến hành rất nhiều thử nghiệm để xác định được tỷ lệ PEG: ACRY SOL K-140 để hình thành các mạch polyme bền vững. Giải pháp hữu ích này sẽ khắc phục được nhược điểm của giải pháp đã biết sử dụng lexitin làm chất nhũ hóa bằng cách thay thế bằng chất nhũ hóa ACRY SOL K-140 với các ưu điểm của ACRY SOL K-140 như giá thành rẻ hơn, dễ ứng dụng trong quy mô công nghiệp nhờ khả năng chịu nhiệt cao hơn lexitin.

Do chất nhũ hóa ACRY SOL K-140 là phân tử có 2 phần riêng biệt, phần thân dầu và phần thân nước, nên có khả năng tạo liên kết với quercetin và hỗn hợp chất mang. Phần thân dầu của ACRY SOL K-140 tạo liên kết với quercetin và phần thân nước của ACRY SOL K-140 tạo liên kết với phần thân nước của hỗn hợp chất mang PEG, nên đã tạo ra các hạt tiểu phân nano quercetin và với cấu trúc này bảo vệ tốt hoạt tính quercetin.

Tạo hệ vi nhũ tương nano quercetin bằng cách thực hiện kết hợp khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 100°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5h, sau đó tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ đồng hóa nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút.

Hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 7,4. Với giá trị độ pH này, các hạt tiểu phân tồn tại ổn định do trong môi trường trung tính này liên kết giữa quercetin và chất mang được giữ trong quá trình phân tán, trong khi hệ vi nhũ có độ pH <7 thì liên kết này suy yếu dẫn đến hạt nano quercetin sẽ bị phá hủy trong đường tiêu hóa.

Hệ vi nhũ tương nano quercetin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích có độ cân bằng ưa-kị nước (hydrophilic lipophilic balance – HLB) từ 0 đến 40 nằm trong khoảng từ 13 đến 18 là hệ vi nhũ tương thân nước. Hệ vi nhũ tương này có các hạt tiểu phân chứa quercetin thân nước, không kết dính, kích thước của các hạt ổn định nằm trong khoảng từ 10 đến 50nm, nên có thể thâm nhập dễ dàng qua màng tế bào để phát huy hiệu quả và tăng độ hòa tan của quercetin trong nước, từ đó làm tăng tính sinh khả dụng của chất.

v) Bước thứ năm: lọc sản phẩm bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano trước khi chiết rót đóng gói để loại bỏ các lượng dư các chất và đảm bảo độ đồng đều, ổn định của dung dịch.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Điều chế 100 ml hệ vi nhũ tương nano quercetin

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 6g quercetin hòa tan trong 7,5ml dung môi etanol 96⁰ bằng máy khuấy có tốc độ 400 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ 40⁰C trong thời gian 6 giờ để tạo thành dung dịch đồng nhất.

Chuẩn bị chất mang: 52,5ml PEG được gia nhiệt đến 70⁰C, khuấy đều.

Bổ sung 52,5ml chất mang vào pha phân tán đã chuẩn bị ở trên, tiếp tục gia nhiệt đến 50⁰C, khuấy với tốc độ 600 vòng/phút. Thu được 60 ml tương đương 60g hỗn hợp chất mang và pha phân tán.

Sau đó, bổ sung 40g ACRY SOL K-140 vào 60g hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu được ở trên, tiếp tục khuấy ở tốc độ 700 vòng/phút, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 100⁰C trong thời gian trong 5h, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong suốt, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, hạ nhiệt độ từ từ cho đến khi nhiệt độ còn 50⁰C; tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ 800 vòng/ phút.

Trước khi chiết rót, sản phẩm được bơm qua hệ thống lọc nano nhằm mục đích loại bỏ lượng quercetin dư không tạo thành hạt tiểu phân, thu được hệ vi nhũ tương nano phân tán tốt trong nước.

Bằng phương pháp đo phổ bằng UV-vis các tác giả giải pháp hữu ích đã nhận thấy là vị trí các pick của quercetin nguyên liệu và hệ vi nhũ tương nano quercetin hoàn toàn trùng khớp. Điều này cho thấy hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính quercetin trong quá trình nano hóa. Sử dụng phương pháp đo phổ bằng UV-Vis để định lượng hàm lượng quercetin trong hệ vi nhũ. Kết quả cho thấy nồng độ quercetin trong hệ vi nhũ tương nano quercetin khoảng 10%.

Tiến hành đo kích thước hạt nano quercetin bằng kính hiển vi điện tử quét TEM cho thấy kích thước hạt dao động nằm trong khoảng từ 10 đến 50nm.

Kích thước (nm, theo TEM)	Kích thước (nm, theo DLS)	Thế zeta (mV)	Độ ổn định (tháng)	Tính tan trong nước
10-50	10-50	-40	> 12	tan tốt trong nước, sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 7 ngày

Từ kết quả trên thấy rằng, việc sử dụng chất mang PEG với ACRY SOL K-140, thu được hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ (10 – 50 nm), có độ ổn định cao (>12 tháng), tan tốt trong nước và sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 7 ngày.

Bảng dưới đây thể hiện các số liệu đo bằng phương pháp *tán xạ ánh sáng động* (Dynamic Light Scattering - DLS):

		Đường kính (nm)	Mật độ %	Chiều rộng (nm)
Kích thước hạt trung bình (d.nm): 16,02	Đỉnh phổ 1	15,90	100,0	2,516
Pdl: 0,139	Đỉnh phổ 2	0,00	0,00	0,00
Khả năng chặn: 0,933	Đỉnh phổ 3	0,00	0,00	0,00
Kết quả đánh giá: tốt				

Theo Hình 1, mà là ảnh so sánh khả năng phân tán trong nước giữa quercetin 95% đã biết và nano quercetin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích, trong đó bình B thể hiện quercetin 95% phân tán trong nước đã biết, bình A thể hiện nano quercetin phân tán trong nước thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích:

Hình ảnh cho thấy quercetin 95% đã biết không tan trong nước, tạo hạt lơ lửng trong nước, dung dịch đục, để thêm một thời gian đóng lại dưới đáy bình.

Nano quercetin thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích phân tán hoàn toàn trong nước tạo dung dịch trong suốt, đồng nhất.

Theo Hình 2, là kết quả ảnh phổ đo TEM kích thước hạt nano quercetin thu được bằng quy trình giải pháp hữu ích, các hạt có sự đồng đều về kích thước, dao động trong khoảng 10 đến 50nm với mật độ cao đạt 100%.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình điều chế hệ nano quercetin đã thành công trong việc điều chế hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân nano quercetin có kích thước nhỏ, nằm trong khoảng từ 10 đến 50nm, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước mà vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính quercetin trong quá trình nano hóa.

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

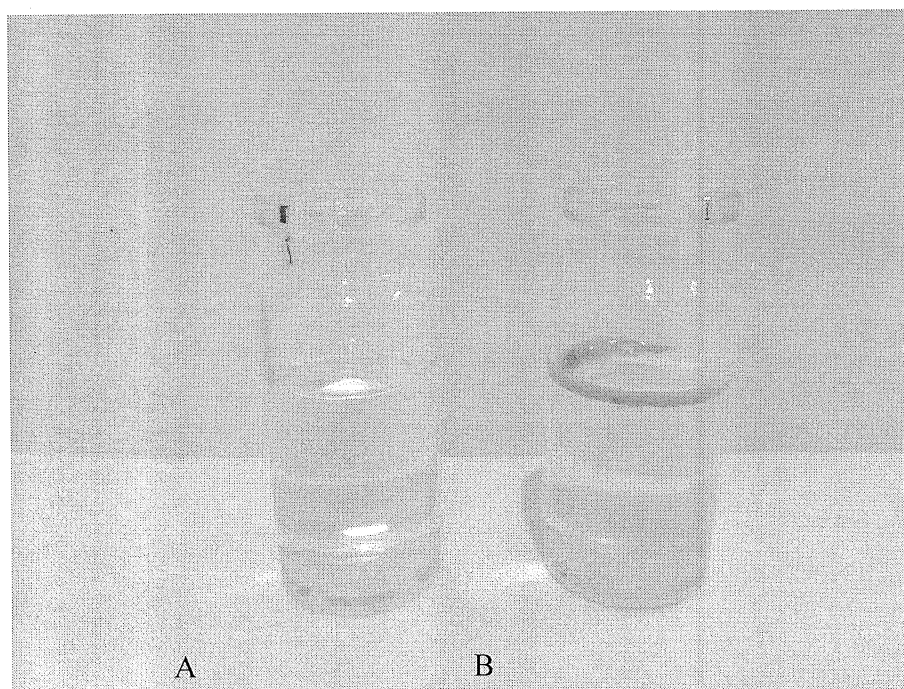
i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho quercetin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ khối lượng quercetin: thể tích dung môi etanol là 8:10 bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 4 đến 8 giờ;

ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt polyetylen glycol (PEG) dạng lỏng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C, khuấy đều;

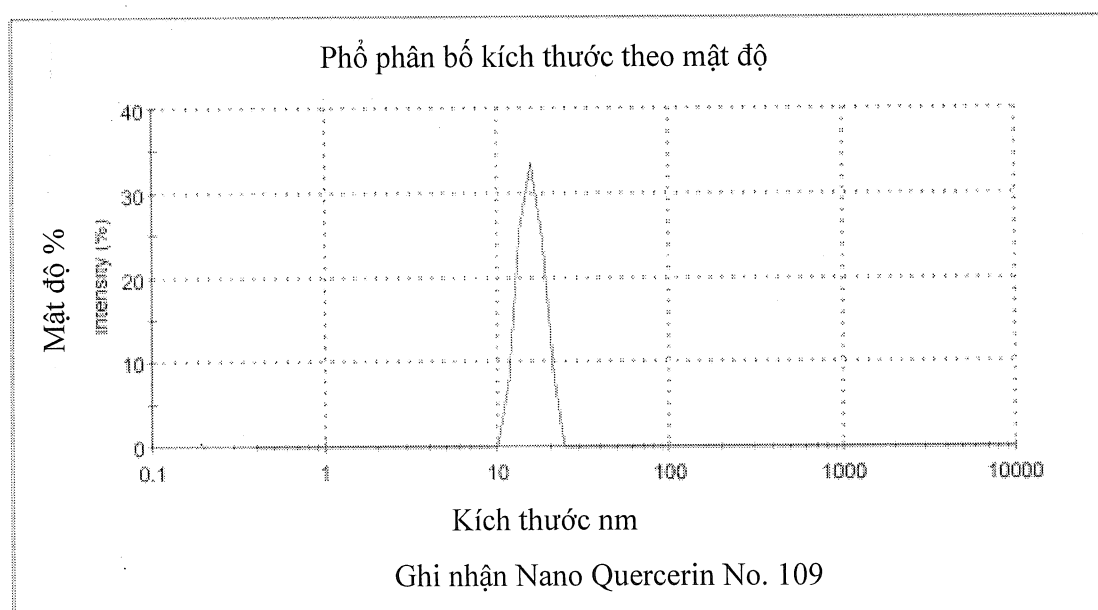
iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ 40:60 theo khối lượng, tiếp tục gia nhiệt pha phân tán đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút;

iv) nhũ hóa bằng cách: khi nhiệt độ đạt 100°C, bổ sung ACRY SOL K-140 vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu được ở bước iii) theo tỷ lệ 40: 60 theo khối lượng, tiếp tục khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút, ở nhiệt độ khoảng 100°C, trong môi trường chân không, nhiệt độ phản ứng được duy trì ở 100°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 5 giờ, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong suốt, nếu không đạt thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng, hạ nhiệt độ từ từ cho đến khi nhiệt độ còn trong khoảng từ 40 đến 60°C; tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, ở tốc độ khuấy nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút; và

v) lọc sản phẩm bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano trước khi chiết rót đóng gói.



Hình 1



Hình 2