



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

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

(11)



2-0002489

(51) **A61K 31/00**
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2020-00378

(22) 21/03/2018

(67) 1-2018-01151

(45) 25/11/2020 392

(43) 25/02/2019 371A

(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).

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

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano silymarin, trong đó quy trình này bao gồm các bước: a) chuẩn bị pha phân tán; b) chuẩn bị hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/etylen glycol; c) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/etylen glycol và chất nhũ hóa lexitin; và d) tạo hệ vi nhũ tương nano silymarin.

Lĩnh vực được đề cập

Giải pháp hữu ích thuộc lĩnh vực dược phẩm, cụ thể là giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế vi nhũ tương nano silymarin.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Silymarin tồn tại ở dạng bột, khó hòa tan trong nước. Khi người dùng thực hiện quá trình tiêu hóa silymarin thường bị phá hủy trong đường tiêu hóa, một phần được hấp thu vào máu thông qua quá trình tiêu hóa, còn lại đa số bị đào thải ra ngoài môi trường. Vì vậy, để cải thiện khả năng hấp thu silymarin là một vấn đề đặt ra để tăng hiệu quả tác dụng của silymarin. Có nhiều phương pháp để làm tăng khả năng hấp thu silymarin trong cơ thể, tuy nhiên với sự phát triển của nền khoa học thế giới thì việc nano hóa các hợp chất tự nhiên có hoạt tính cao kết hợp các thiết bị máy móc hiện đại là một bước tiến vượt bậc trong công nghệ.

Tác giả Salam M.Eraky và cộng sự trong công bố “Silymarin and caffeine combination ameliorates experimentally-induced hepatic fibrosis through down-regulation of LPAR1 expression” đã nêu lên quy trình chế tạo nano silymarin để hỗ trợ điều trị bệnh xơ gan.

Tác giả Marta Gracia-Ramirez và cộng sự trong công bố “Silymarin prevents diabetes-induced hyperpermeability in human retinal endothelial cells” nêu lên quy trình chế tạo nano silymarin hỗ trợ điều trị ngăn ngừa bệnh tiểu đường.

Tác giả Morteza Kosari-Nasab và các cộng sự trong nghiên cứu “Anxiolytic-and antidepressant-like effects of Silymarin compared to diazepam and fluoxetine in a mouse model of mild traumatic brain injury” đã chỉ ra hiệu quả điều trị tác dụng silymarin chống lo âu, trầm cảm.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là làm tăng tính sinh khả dụng của hoạt chất silymarin. Để đạt được mục đích này, giải pháp đề xuất quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano silymarin bằng cách tạo ra các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ hơn 100 nm,

đồng đều, khả năng hòa tan tốt hơn trong nước và vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính silymarin trong quá trình nano hóa. Quy trình này bao gồm các bước:

a) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho silymarin hòa tan trong dung môi etanol theo tỷ lệ silymarin:dung môi etanol là 8:100 (g/mL) bằng máy khuấy từ với tốc độ từ 400 đến 500 vòng/phút, và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C trong thời gian 5 giờ đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán;

b) chuẩn bị hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/etylen glycol bằng cách trộn hỗn hợp polyetylen glycol và etylen glycol theo tỷ lệ 7,5:10 (g/mL) được phân tán đều trên máy rung siêu âm trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ phòng.

c) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/etylen glycol và chất nhũ hóa lexitin sao cho các chất silymarin, polyetylen glycol và lexitin trong hỗn hợp đồng nhất này có tỷ lệ silymarin:polyetylen glycol:lexitin là 8:7,5:70 (g/g/mL) vào thiết bị tạo nhũ trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng; và

d) tạo hệ vi nhũ tương nano silymarin bằng cách để qua đêm hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước c, ở nhiệt độ phòng, đem đi ly tâm với tốc độ 500 vòng/phút và lặp lại ly tâm 5 lần, thu được hệ vi nhũ tương nano silymarin.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là kết quả ảnh TEM độ phân giải cao của hệ vi nhũ tương nano silymarin 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 silymarin được trình bày một cách chi tiết dưới đây.

a) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho silymarin hòa tan trong dung môi etanol theo tỷ lệ là 8:100 (g/mL) bằng máy khuấy từ với tốc độ từ 400 đến 500 vòng/phút, và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C trong thời gian 5 giờ đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán;

Với mục đích tạo ra các hạt tiểu phân chứa silymarin có kích thước nano và ổn định, các tác giả đã sử dụng etanol là dung môi có khả năng hòa tan silymarin cao,

nên đã giúp tạo pha phân tán tốt hơn và tạo điều kiện để pha phân tán có thể kết hợp với hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/etylen glycol tốt hơn.

Ngoài ra, việc sử dụng dung môi etanol 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 xác định được với tỷ lệ silymarin:dung môi etanol là 8:100 (g/mL), thì silymarin đạt được độ hòa tan lớn nhất và tránh việc sử dụng dư thừa dung môi etanol gây lãng phí nguyên liệu;

b) chuẩn bị hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/etylen glycol bằng cách trộn hỗn hợp polyetylen glycol (PEG) và etylen glycol (EG) theo tỷ lệ 7,5:10 (g/mL) được phân tán đều trên máy rung siêu âm trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ phòng.

Khi silymarin được đưa vào cơ thể qua đường miệng, silymarin thường bị phá hủy trong đường tiêu hóa, một phần được hấp thu vào máu thông qua quá trình tiêu hóa, còn lại đa số silymarin bị đào thải ra môi trường. Vì vậy, cần quy trình điều chế hệ nhũ tương có các hạt tiêu phân chứa hoạt chất silymarin trong đó, silymarin với kích thước nhỏ có màng bao sinh học, nên cấu trúc silymarin có độ ổn định cao, không kết dính và có độ hòa tan cao.

Hệ vi nhũ tương 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 chỉ ra rằng các quá trình vận chuyển thuốc được nâng cao hiệu quả nhờ những hệ dẫn thuốc có nguồn gốc từ các loại polyme như polyme thiên nhiên ưa nước, polyme tổng hợp kỵ nước, poly axit lactic, poly axit lactic-co-glycolic. Các chất mang polyme với hàm lượng tải dược chất khá cao có thể đem đến nhiều thuận lợi về mặt dược động học như dược chất được giữ ổn định, có thể sử dụng điều trị trong thời gian dài bằng cách nhả chậm thuốc theo sự phân hủy polyme.

Tuy PEG là các chất mang polyme đã được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm và y tế, nhưng hệ vi nhũ tương thu được bằng cách sử dụng riêng lẻ PEG này có độ ổn định chưa cao vì trong quá trình tạo hệ vi nhũ tương có sự đứt gãy về liên kết mạch polyme,

nên tác giả giải pháp hữu ích đã kết hợp PEG và EG. Khi dùng hỗn hợp chất mang PEG/EG này để tạo hệ vi nhũ tương, nếu có sự đứt gãy về liên kết mạch thì EG sẽ tự điền đầy;

c) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang PEG/EG và chất nhũ hóa lexitin sao cho các chất silymarin, polyetylen glycol và lexitin trong hỗn hợp đồng nhất có tỷ lệ silymarin:PEG:lexitin là 8:7,5:70 (g/g/mL) vào thiết bị tạo nhũ trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng.

Giá trị tỷ lệ cụ thể pha phân tán, hỗn hợp chất mang PEG/EG và chất nhũ hóa lexitin và các điều kiện cụ thể được thực hiện tạo nhũ đều là kết quả của quá trình nghiên cứu và thử nghiệm nhằm tối ưu hóa quá trình này;

d) tạo hệ vi nhũ tương nano silymarin bằng cách để qua đêm hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước c, ở nhiệt độ phòng, đem đi ly tâm với tốc độ 500 vòng/phút và lặp lại ly tâm 5 lần, thu được hệ vi nhũ tương nano silymarin.

Việc tạo hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước có thể phát sinh lượng silymarin dư là silymarin không được tạo thành hạt tiểu phân silymarin. Lượng silymarin này có thể lắng xuống trong hỗn hợp đồng nhất sau khi để hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ phòng, nên có thể được tách ra bằng cách ly tâm để loại bỏ lượng silymarin dư này.

Việc tiến hành ly tâm với tốc độ 500 vòng/phút và lặp lại 5 lần nhằm để loại bỏ hoàn toàn lượng silymarin dư và thu được hệ vi nhũ tương nano silymarin chứa các hạt tiểu phân silymarin ổn định nằm trong khoảng 20 – 50 nm.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Quy trình điều chế hệ vi nhũ tương chứa nano silymarin

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 8g silymarin hòa tan trong 100 mL dung môi etanol trên máy khuấy từ với tốc độ từ 400 vòng/phút, và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ từ 50°C trong thời gian 5 giờ thu được pha phân tán;

Chuẩn bị hỗn hợp chất mang bằng cách trộn hỗn hợp 7,5 g PEG 1000 và 10 mL EG được phân tán đều trên máy rung siêu âm trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ phòng;

Trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang PEG/EG và 70 mL chất nhũ hóa lexitin trong thiết bị tạo nhũ LSP-500 trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng, thu được hỗn hợp đồng nhất.

Hỗn hợp đồng nhất thu được để qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó đem đi ly tâm với tốc độ 500 vòng/ phút và lặp lại ly tâm 5 lần với mục đích loại bỏ lượng silymarin dư không tạo thành hạt tiểu phân, thu được hệ vi nhũ tương nano silymarin.

Sau khi thu được sản phẩm, các phương pháp phân tích hiện đại đã được tiến hành và kết quả đạt được như sau:

- Kết quả đo TEM

Ảnh đo TEM với độ phân giải cao cho thấy các tiểu phân hạt nano silymarin tồn tại ở dạng tập hợp khối kích thước khoảng 20 – 50 nm. Sự phân bố các hạt khá đều, kích thước đồng nhất. Điều này giúp cho quá trình khuếch tán và hấp thu vào cơ thể được dễ dàng hơn.

- Kết quả phân tích chỉ tiêu kỹ thuật

Các chỉ tiêu cảm quan:

STT	Tên chỉ tiêu	Yêu cầu
1	Trạng thái	Dạng dung dịch sệt, trong đồng nhất không tách lớp
2	Màu sắc	Màu vàng nâu đậm
3	Mùi, vị	Không ôi mốc, vị đắng

Chỉ tiêu chất lượng chủ yếu

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị	Phương pháp thử	Kết quả
1	pH		H.HD.QT.070	6,74
2	Hàm lượng carbohydrat	g/100g	H.HD.QT.336	79,5
3	Tỷ trọng	g/ml	H.HD.QT.084	1,077

Các chỉ tiêu vi sinh vật

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị	Phương pháp thử	Kết quả
1	Tổng số VSV hiếu khí	CFU/g	ISO 4833-1:2013	< 1 CFU/g
2	<i>Cl. perfringens</i>	CFU/g	TCVN 4991:2005	< 1 CFU/g
3	Coliforms	CFU/g	TCVN 6848:2007	< 1 CFU/g
4	<i>E.coli</i>	CFU/g	TCVN 7924-2:2008	< 1 CFU/g

Hàm lượng kim loại nặng

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị	Phương pháp thử	Kết quả
1	Hàm lượng Cadimi	mg/kg	H.HD.QT.429 (ICP-MS)	<0,004
2	Hàm lượng Chì	mg/kg	H.HD.QT.429 (ICP-MS)	0,023

Các kết quả về chỉ tiêu cảm quan, chỉ tiêu chất lượng, chỉ tiêu vi sinh vật và hàm lượng kim loại nặng cho thấy hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích đạt các chỉ tiêu về an toàn thực phẩm.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano silymarin đã thành công trong việc điều chế hệ vi nhũ tương có chứa các tiểu phân nano silymarin có kích thước giảm, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước.

Các chất được sử dụng trong quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano silymarin phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ vi nhũ tương nano silymarin thu được từ quy trình theo sáng chế có độ an toàn cao khi sử dụng.

Quy trình theo sáng chế đơn giản, dễ thực hiện và phù hợp với các điều kiện thực tế hiện nay của nước ta.

YÊU CẦU BẢO HỘ

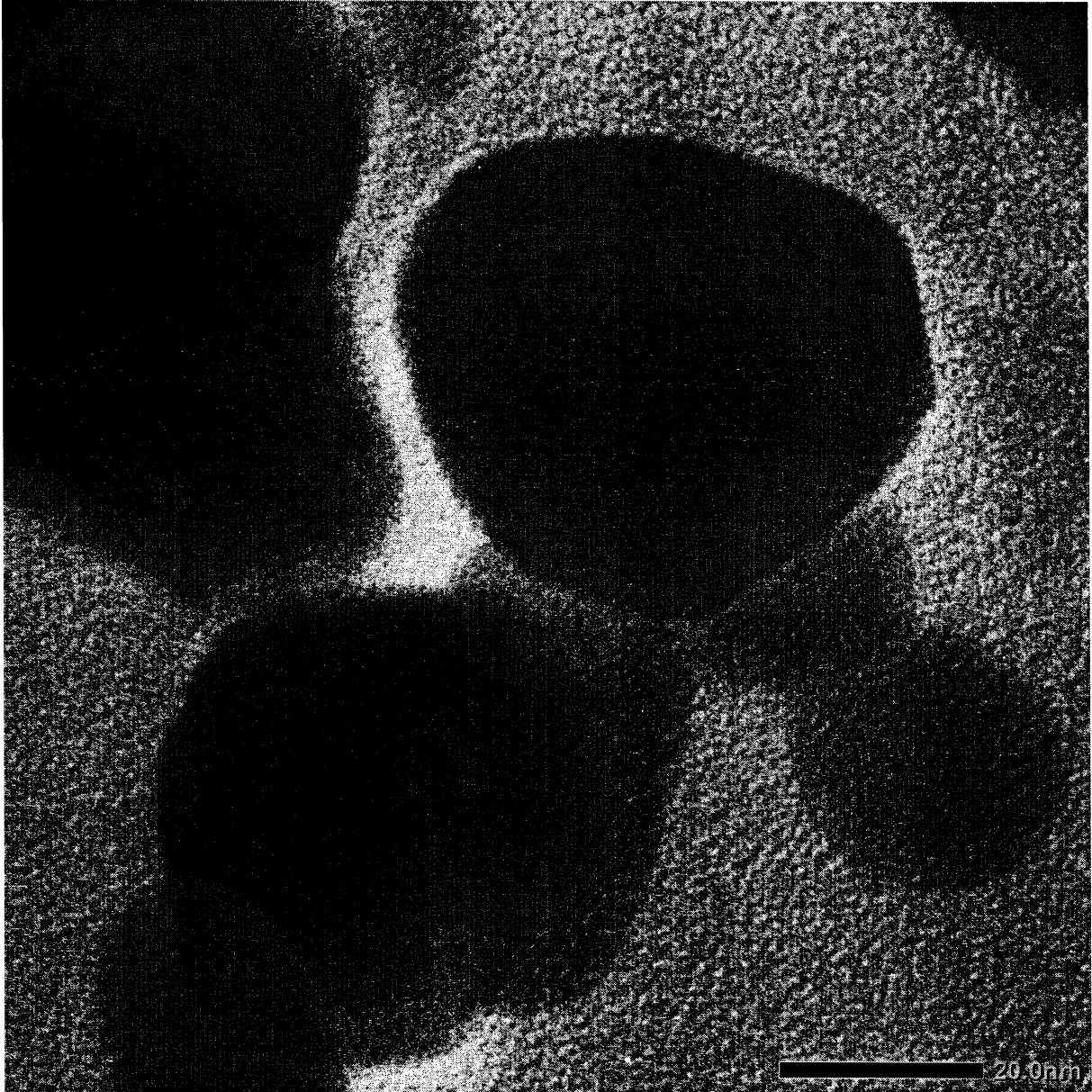
1. Quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano silymarin, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

a) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho silymarin hòa tan trong dung môi etanol theo tỷ lệ silymarin:dung môi etanol là 8:100 (g/mL) bằng máy khuấy từ với tốc độ từ 400 đến 500 vòng/phút, và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C trong thời gian 5 giờ đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán;

b) chuẩn bị hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/etylen glycol bằng cách trộn hỗn hợp polyetylen glycol và etylen glycol theo tỷ lệ 7,5:10 (g/mL) được phân tán đều trên máy rung siêu âm trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ phòng;

c) tạo hỗn hợp đồng nhất bằng cách trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang polyetylen glycol/etylen glycol và chất nhũ hóa lexitin sao cho các chất silymarin, polyetylen glycol và lexitin trong hỗn hợp đồng nhất này có tỷ lệ silymarin:polyetylen glycol:lexitin là 8:7,5:70 (g/g/mL) vào thiết bị tạo nhũ trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng; và

d) tạo hệ vi nhũ tương nano silymarin bằng cách để qua đêm hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước c, ở nhiệt độ phòng, đem đi ly tâm với tốc độ 500 vòng/phút và lặp lại ly tâm 5 lần, thu được hệ vi nhũ tương nano silymarin.



Hình 1.