



(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) 
1-0016095

(51)⁷ **A61K 31/12**

(13) **B**

(21) 1-2015-00470

(22) 09.02.2015

(45) 25.11.2016 344

(43) 25.06.2015 327

(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) **Trần Đại Lâm (VN), Lưu Hải Minh (VN), Vũ Đình Hoàng (VN)**

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

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano curcumin bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho curcumin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ curcumin: dung môi etanol là 8:10 (khối lượng: thể tích);

(ii) tạo hỗn hợp chất mang PEG/EG bằng cách phân tán đều PEG và EG trong nước với tỷ lệ PEG:EG:nước là 7,5:30:10 (khối lượng:thể tích:thể tích) trên máy rung siêu âm trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng; và

(iii) 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 curcumin, PEG, lexitin trong hỗn hợp đồng nhất này có tỷ lệ curcumin:PEG:lexitin là 8:7,5:10 (khối lượng:khối lượng:thể tích) trong thiết bị tạo nhũ; và

(iv) tạo hệ vi nhũ tương nano curcumin bằng cách để qua đêm hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước (iii) ở nhiệt độ phòng, đem ly tâm với tốc độ 5000 vòng/phút trong thời gian 10 phút và lặp lại ly tâm 6 lần, thu được hệ vi nhũ tương nano curcumin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano curcumin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Curcumin là thành phần hoạt tính sinh học được chiết xuất từ củ nghệ và từ xa xưa đã được sử dụng làm màu phụ gia thực phẩm và dược liệu. Curcumin đã được nghiên cứu nhiều trên thế giới bởi các tác dụng điều trị như làm lành vết thương, kháng khuẩn, chống viêm, hạ cholesterol trong máu, lợi mật, bảo vệ gan và kháng u. Tuy nhiên, curcumin có một nhược điểm rất lớn đó là khả năng tan trong nước hạn chế, do đó tính sinh khả dụng của các hợp chất này khá thấp mặc dù có hoạt tính tốt. Vì vậy, để cải thiện khả năng hấp thu hợp chất này là một vấn đề rất lớn. Có nhiều quy trình để làm tăng khả năng hấp thu curcumin trong cơ thể, tuy nhiên với sự phát triển của nền khoa học thế giới việc nano hóa các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính cao tạo ra các hệ dẫn thuốc nano là một bước tiến vượt bậc trong công nghệ. Khi các phần tử có kích thước nhỏ tới hạn (hệ dẫn thuốc nano), do hiệu ứng tăng cường độ thâm nhập và khả năng lưu trữ (Enhanced Permeability Retention – EPR) các phần tử này sẽ có khả năng tích tụ và lưu trữ tại các khối u ung thư nhiều hơn là tại các mô bình thường. Lý do là tế bào của vách huyết quản trong vùng mô bình thường có sự liên kết rất chặt chẽ, trong khi đó ở vách huyết quản của các tổ chức tế bào ung thư có các kẽ hở khá lớn với đường kính khoảng 400 nm. Những kẽ hở này cho phép hệ dẫn thuốc nano mang thuốc đi vào trong tế bào ung thư. Phần tử thuốc tự do, khi không được bao bọc bởi polyme có thể đi xuyên vách qua sự thẩm thấu và khuếch tán tự nhiên, tác dụng và hủy diệt các tế bào lành lẫn tế bào ung

thu, nhưng khi thuốc bị gói trong các hệ dẫn thuốc nano, độ lớn của hạt không cho nó đi qua vách huyết quản, nhưng có thể đi qua những kẽ hở để vào trong khối u ung thư thực hiện chức năng nhả thuốc, tiêu diệt tế bào ung thư. Như vậy, nhờ hiệu ứng EPR các hệ dẫn thuốc nano được vận chuyển một cách hướng đích đến tế bào ung thư và tiêu diệt chúng một cách chọn lọc, hiệu quả và tiết kiệm dược chất. Tại Việt Nam, công nghệ nano ứng dụng trong lĩnh vực sinh học và y học vẫn còn khá mới mẻ, nhưng đã thu hút được sự quan tâm nghiên cứu đặc biệt. Những nghiên cứu này tập trung phần lớn theo hướng vận chuyển thuốc đến các tế bào bệnh ở mức phân tử, trong đó, việc tận dụng hạt nano làm “vận tải” trong việc mang thuốc và nhả thuốc đúng “địa chỉ” trở thành hướng nghiên cứu “nóng” trong nghiên cứu phát triển thuốc chống ung thư thế hệ mới.

Tác giả Anitha Krishnan Nair và đồng sự trong công bố đơn xin cấp patent Mỹ số 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 dạng không ion và một dung một dạng không ion để tăng khả năng hòa tan trong nước.

Tác giả Bakulesh Mafatlal Khamar và đồng sự trong công bố đơn xin cấp patent Mỹ số 2013/0225689 A1 đã đề cập đến quy trình điều chế nano curcumin ở dạng lỏng, dạng muối dược dụng và các dẫn xuất của curcumin nhằm tăng tính sinh khả dụng hoặc khả năng ức chế tế bào. Từ đó, khẳng định tác dụng của nano hóa với độ tan của curcumin trong hiệu quả hỗ trợ điều trị.

Tác giả T.P.Sari và các tác giả trong một nghiên cứu “Preparation and characterization of nanoemulsion encapsulating curcumin” đã đề cập đến quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano curcumin ở dạng lỏng nhằm tăng tính sinh khả dụng của hoạt tính curcumin.

Các quy trình nói trên tạo ra các hạt tiểu phân curcumin có kích thước lớn hơn 100 nm trở lên, nên hiệu quả hòa tan curcumin trong nước chưa cao. Tuy nhiên, để làm tăng hiệu quả hòa tan curcumin trong nước bằng cách dùng sóng siêu âm để làm giảm kích thước các hạt tiểu phân có thể thay đổi cấu trúc curcumin và làm mất hoạt tính curcumin.

Do đó, có nhu cầu cao về một quy trình điều chế hệ vi nhũ tương có 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 curcumin trong quá trình nano hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là làm tăng tính sinh khả dụng của hoạt chất curcumin. Để đạt được mục đích này, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano curcumin 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 curcumin trong quá trình nano hóa. Quy trình này bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho curcumin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ curcumin:dung môi etanol là 8:10 (khối lượng:thể tích) bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40⁰C đến 50⁰C trong thời gian 6 giờ, thu được pha phân tán;

(ii) tạo hỗn hợp chất mang PEG/EG bằng cách phân tán đều PEG và EG trong nước với tỷ lệ PEG:EG:nước là 7,5:30:10 (khối lượng:thể tích:thể tích) trên máy rung siêu âm trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng;

(iii) 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 curcumin, PEG, lexitin trong hỗn hợp đồng nhất này có tỷ lệ curcumin:PEG:lexitin là

8:7,5:10 (khối lượng:khối lượng:thể tích) trong thiết bị tạo nhũ được khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 80°C trong thời gian 3 giờ, sau đó tiếp tục khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 600 đến 800 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 170 đến 190°C trong thời gian 3 giờ; và

(iv) tạo hệ vi nhũ tương nano curcumin bằng cách để qua đêm hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước (iii) ở nhiệt độ phòng, đem ly tâm với tốc độ 5000 vòng/phút trong thời gian 10 phút và lặp lại ly tâm 6 lần, thu được hệ vi nhũ tương nano curcumin.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 là biểu đồ so sánh độ hấp phụ giữa hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo sáng chế và curcumin nguyên liệu

Mô tả chi tiết sáng chế

Quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano curcumin được trình bày một cách chi tiết dưới đây.

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho curcumin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ curcumin:dung môi etanol là 8:10 (khối lượng:thể tích) bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 50°C trong thời gian 6 giờ để tạo thành dung dịch đồng nhất.

Với mục đích tạo ra các hạt siêu phân chứa curcumin có kích thước nano và ổn định, các tác giả sáng chế đã sử dụng etanol là dung môi có khả năng hòa tan curcumin 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 PEG/EG 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 sáng chế xác định được với tỷ

lệ curcumin:dung môi etanol là 8:10 (khối lượng:thể tích), thì curcumin đạt được độ hòa tan lớn nhất và tránh việc sử dụng dư thừa dung môi etanol gây lãng phí nguyên liệu.

(ii) tạo hỗn hợp chất mang PEG/EG bằng cách phân tán đều PEG và EG trong nước với tỷ lệ PEG:EG:nước là 7,5:30:10 (khối lượng:thể tích:thể tích) trên máy rung siêu âm trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng.

Khi curcumin được đưa vào cơ thể qua đường miệng, curcumin 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 curcumin bị đào thải ra ngoài môi trường. Vì vậy, cần quy trình điều chế hệ nhũ tương có các hạt tiểu phân chứa hoạt chất curcumin, trong đó, curcumin với kích thước nhỏ có màng bao sinh học, nên cấu trúc curcumin có độ ổn định cao, không kết dính và có độ hòa tan cao.

Bởi vì hệ vi nhũ tương theo sáng chế 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 như 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.

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 các tác giả sáng chế đã kết hợp PEG và EG (là monome của PEG) trong nước tạo hỗn hợp chất mang PEG/EG với tỷ lệ PEG:EG:nước là 7,5:30:10 (khối lượng:thể tích:thể tích). 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. Các tác giả sáng chế đã phải tiến hành rất nhiều thử nghiệm để xác định được với tỷ lệ PEG:EG:nước là 7,5:30:10 (khối lượng:thể tích:thể tích) đã hình thành các mạch polyme bền vững nhất.

(iii) 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 curcumin, PEG, lexitin trong hỗn hợp đồng nhất này có tỷ lệ curcumin:PEG:lexitin là 8:7,5:10 (khối lượng:khối lượng:thể tích) trong thiết bị tạo nhũ được khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 80°C trong thời gian 3 giờ, sau đó tiếp tục khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 600 đến 800 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 170 đến 190°C trong thời gian 3 giờ.

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

(iv) tạo hệ vi nhũ tương nano curcumin bằng cách để qua đêm hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước (iii) ở nhiệt độ phòng, đem ly tâm với tốc độ 5000 vòng/phút trong thời gian 10 phút và lặp lại ly tâm 6 lần, thu được hệ vi nhũ tương nano curcumin.

Việc tạo hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước (iii) có thể phát sinh một lượng curcumin dư là curcumin không được tạo thành hạt tiêu phân curcumin. Lượng curcumin dư 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 curcumin dư này.

Việc tiến hành ly tâm với tốc độ 5000 vòng/phút trong thời gian 10 phút là tốc độ và thời gian thích hợp để thu được hỗn hợp đồng nhất chứa các hạt tiêu phân curcumin và loại bỏ lượng curcumin dư một cách hiệu quả nhất. Các tác giả sáng chế đã tiến hành ly tâm lặp lại 6 lần nhằm để loại bỏ hoàn toàn lượng curcumin dư và thu được hệ vi nhũ tương nano curcumin chứa các hạt tiêu phân curcumin ổn định nằm trong khoảng từ 30 đến 50 nm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

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

Chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho 8 g curcumin hòa tan trong 10 ml dung môi etanol 96⁰ bằng máy khuấy có tốc độ 400 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ 40⁰C trong gian 6 giờ, thu được pha phân tán.

Phân tán đều 7,5 g PEG1000 và 30 ml EG trong 10 ml nước trên máy rung siêu âm trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng, thu được hỗn hợp chất mang PEG/EG.

Trộn pha phân tán, hỗn hợp chất mang PEG/EG và 10 ml chất nhũ hóa lexitin trong thiết bị tạo nhũ LSP – 500 được khuấy với tốc độ 600 vòng/phút, ở nhiệt độ 80⁰C trong thời gian 3 giờ, sau đó tiếp tục khuấy với tốc độ 800 vòng/phút, ở nhiệt độ 190⁰C trong thời gian 3 giờ, thu được hỗn hợp đồng nhất.

Hỗn hợp đồng nhất thu được để qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó đem ly tâm với tốc độ 5000 vòng/phút trong thời gian 10 phút và lặp lại ly

tâm 6 lần với mục đích loại bỏ lượng curcumin dư không tạo thành hạt tiêu phân, thu được hệ vi nhũ tương nano curcumin.

Hệ vi nhũ tương nano curcumin thu được bằng quy trình theo sáng chế có độ pH = 7,2. Với giá trị độ pH này, các hạt tiêu phân tồn tại ổn định, do trong môi trường trung tính này liên kết giữa curcumin và vật liệu mang được giữ vững trong quá trình phân tán, trong khi hệ vi nhũ tương có độ pH <7 thì liên kết này suy yếu dẫn đến curcumin sẽ bị phá hủy ngay trong đường tiêu hóa.

Hệ vi nhũ tương nano curcumin này có HLB = 15. Hệ vi nhũ tương này có các hạt tiêu phân chứa curcumin thân nước, không kết dính, kích thước của các hạt tiêu phân curcumin ổn định nằm trong khoảng từ 40 đến 50 nm, nên có thể thâm nhập dễ dàng qua màng tế bào để phát huy hiệu quả và tăng độ hòa tan của curcumin trong nước, từ đó làm tăng tính sinh khả dụng của hoạt chất curcumin.

Bằng phương pháp đo phổ bằng UV-vis các tác giả sáng chế đã nhận thấy là vị trí các pic của curcumin nguyên liệu và hệ vi nhũ tương nano curcumin hoàn toàn trùng khớp (Hình 1). Điều này cho thấy hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo sáng chế vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính curcumin trong quá trình nano hóa.

Sử dụng phương pháp đo phổ bằng UV-Vis để định lượng hàm lượng curcumin trong hệ vi nhũ tương nano curcumin. Kết quả cho thấy nồng độ curcumin trong hệ vi nhũ tương nano curcumin nằm trong khoảng từ 15 đến 20%.

Đối chứng 1 là hệ vi nhũ tương thu được bằng cách trộn pha phân tán và hỗn hợp chất mang trong thiết bị tạo nhũ LSP – 500 như bước trộn ở ví dụ 1. Trong đó, pha phân tán được chuẩn bị như ví dụ 1 và hỗn hợp chất

mang thu được bằng cách phân tán đều 7,5 g PEG1000 và 50 ml EG trong 10ml nước trên máy rung siêu âm trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng.

Đối chứng 2 là hệ vi nhũ tương thu được bằng cách trộn pha phân tán và hỗn hợp chất mang trong thiết bị tạo nhũ LSP – 500 như bước trộn ở ví dụ 1. Trong đó, pha phân tán được chuẩn bị như ví dụ 1 và hỗn hợp chất mang thu được bằng cách phân tán đều 7,5 g PEG1000 và 150 ml EG trong 10ml nước trên máy rung siêu âm trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng.

Kết quả so sánh các hệ vi nhũ tương được thể hiện chi tiết trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1. So sánh các hệ vi nhũ tương

Các hệ vi nhũ tương	Kích thước (nm, theo TEM)	Kích thước (nm, theo DLS)	Thế zeta (mV)	Độ ổn định (tháng)	Tính tan trong nước
Hệ vi nhũ tương thu được bằng quy trình theo sáng chế	40-50	40-50	-40	> 12	tan tốt trong nước, sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 7 ngày
Đối chứng 1	60-70	70-80	-25	> 3	tan tốt trong nước, sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 6h
Đối chứng 2	50-55	50-60	-40	> 6	tan tốt trong nước, sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 3 ngày

Dựa vào kết quả thử nghiệm nêu trên, việc sử dụng hỗn hợp chất mang PEG/EG với tỷ lệ PEG:EG:nước là 7,5:30:10 (khối lượng:thể tích:thể tích) trong quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano curcumin theo sáng chế có hiệu quả trong việc thu được hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân có kích

thước nhỏ (40 – 50 nm), có ổn định cao (>12 tháng), tan tốt trong nước và sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định > 7 ngày.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano curcumin đã thành công trong việc điều chế hệ vi nhũ tương có các hạt tiểu phân chứa nano curcumin có kích thước giảm, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước và vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính curcumin trong quá trình nano hóa.

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

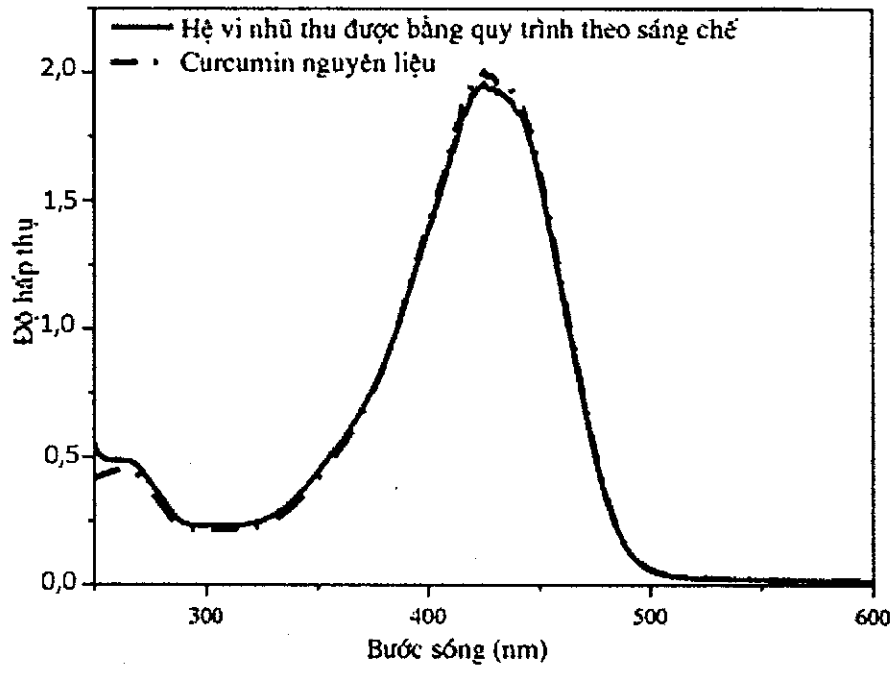
1. Quy trình điều chế hệ vi nhũ tương nano curcumin bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho curcumin hòa tan trong dung môi etanol với tỷ lệ curcumin:dung môi etanol là 8:10 (khối lượng:thể tích) bằng máy khuấy có tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 500 vòng/phút và kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40⁰C đến 50⁰C trong thời gian 6 giờ, thu được pha phân tán;

(ii) tạo hỗn hợp chất mang PEG/EG bằng cách phân tán đều PEG và EG trong nước với tỷ lệ PEG:EG:nước là 7,5:30:10 (khối lượng:thể tích:thể tích) trên máy rung siêu âm trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng;

(iii) 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 curcumin, PEG, lexitin trong hỗn hợp đồng nhất này có tỷ lệ curcumin:PEG:lexitin là 8:7,5:10 (khối lượng:khối lượng:thể tích) trong thiết bị tạo nhũ được khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 80⁰C trong thời gian 3 giờ, sau đó tiếp tục khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 600 đến 800 vòng/phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 170 đến 190⁰C trong thời gian 3 giờ; và

(iv) tạo hệ vi nhũ tương nano curcumin bằng cách để qua đêm hỗn hợp đồng nhất thu được ở bước (iii) ở nhiệt độ phòng, đem ly tâm với tốc độ 5000 vòng/phút trong thời gian 10 phút và lặp lại ly tâm 6 lần, thu được hệ vi nhũ tương nano curcumin.



Hình 1