



(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)



1-0029277

(51)⁷ A61K 8/14

(13) B

(21) 1-2019-04245

(22) 02/08/2019

(45) 25/08/2021 401

(43) 25/11/2019 380A

(73) Trần Thị Hải Yến (VN)

Bộ môn Bảo chế, Trường Đại học Dược Hà Nội, 13 Lê Thánh Tông, quận Hoàn Kiếm, thành phố Hà Nội

(72) Trần Thị Hải Yến (VN); Vũ Thị Thu Giang (VN).

(54) HỆ NANO NIOSOM RUTIN ỨNG DỤNG TRONG CÁC CHẾ PHẨM MỸ PHẨM, CHẾ PHẨM BẢO VỆ SỨC KHỎE

(57) Sáng chế đề cập đến hệ nano niosom rutin, hệ này có chứa tiểu phân nano niosom rutin hình cầu, có cấu trúc lõi - vỏ, lõi chỉ chứa nước; vỏ có thể đơn lớp hoặc đa lớp; trong đó mỗi lớp vỏ là lớp màng kép cấu tạo bởi rutin, chất hoạt động bề mặt không ion hóa và chất ổn định màng, trong đó rutin sử dụng với lượng là 30,9% khối lượng của vỏ, chất hoạt động bề mặt là sorbitan monostearat với lượng là 50,6% khối lượng vỏ, chất ổn định màng là vitamin E với lượng là 18,5% khối lượng vỏ, đường kính tiểu phân niosom rutin từ 100 - 250 nm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hệ nano niosom rutin ứng dụng trong các chế phẩm mỹ phẩm chăm sóc da, chế phẩm chứa nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Rutin là một flavanoit được chiết xuất từ thiên nhiên có nhiều đặc tính dược lý (ví dụ như hoạt động chống oxy hóa) đã được sử dụng trong lĩnh vực y học và dinh dưỡng, đặc biệt rutin có tác dụng chống lão hóa da, chống viêm, các bệnh viêm da được ứng dụng trong dược mỹ phẩm [1, 2]. Rutin có tác dụng làm bền thành mạch, kích thích sự bài tiết của niêm mạc ruột, sử dụng trong phòng ngừa biến chứng của bệnh xơ vữa động mạch, điều trị bệnh viêm giãn tĩnh mạch, các trường hợp xuất huyết như ho ra máu, trĩ.

Ngoài ra, rutin đã được chứng minh hoạt tính chống oxy hóa ở cấp độ phân tử qua nhiều nghiên cứu. Hợp chất phenol gồm một vòng thơm liên kết với một nhóm hydroxyl có khả năng nhường electron và hydro giúp dọn các gốc tự do. Rutin đã được chứng minh làm giảm các dấu hiệu viêm da do tác động của tia UVB trên da chuột. Sử dụng rutin trực tiếp trên da chuột 30 phút trước khi chiếu tia UVB làm giảm sự tăng sinh thượng bì và protein. Ngoài ra, rutin còn ức chế hoạt động của enzym xyclooxygenaza-2 (COX-2) và nitric oxit synthaza (iNOS) từ đó có thể ức chế p38 MAP kinaza và JNK là 2 yếu tố gây ra tác động của UVB lên COX-2 trên da. Trong một số nghiên cứu, nhũ tương rutin dầu trong nước (nồng độ 10% kl/kl) có chỉ số chống nắng SPF lên tới 30. Bên cạnh đó, khả năng chống lão hóa da của rutin đã được nghiên cứu nhờ hiệu quả làm tăng sản sinh collagen trên da.

Viêm da do tiếp xúc dị ứng là một trong những bệnh viêm da phổ biến do kết hợp nhiều nguyên nhân như eczema, gãi, ngứa hoặc nhạy cảm với yếu tố gây dị ứng (hóa chất, thực phẩm, các chất trong không khí, ...). Các nhà khoa học đã chứng minh được

rằng rutin ức chế sự thâm nhiễm của tế bào mast, và tăng lượng IgE trong huyết thanh. Ngoài ra, rutin còn ức chế tác động của DFE/DNCB được cảm ứng bởi interleukin (IL)-4, IL-5, IL-31, IL-32 và interferon (INF)- γ trong mô. Vì vậy, rutin làm giảm các triệu chứng của bệnh viêm da dị ứng do tiếp xúc, có thể hỗ trợ trong điều trị các bệnh viêm da dị ứng [3].

Với những tác dụng dược lý trên, rutin có thể ứng dụng trong các sản phẩm chăm sóc da và điều trị viêm da. Tuy nhiên, rutin có trọng lượng phân tử cao và tính ưa nước nên tính thấm qua da thấp, sử dụng kém hiệu quả trong các sản phẩm chăm sóc da. Tính thấm qua da được mô tả bởi một quá trình khuếch tán thụ động, độ chênh lệch nồng độ càng cao thì tính thấm càng tốt. Do đó, chỉ rutin hòa tan mới có thể tạo ra sự chênh lệch nồng độ rõ rệt và có khả năng thấm qua da. Để sử dụng hiệu quả tính chất oxy hóa của rutin qua da cần các biện pháp làm tăng tính thấm.

Một biện pháp hiệu quả được áp dụng là đưa dược chất khó tan vào các túi kích thước nhỏ kích thước cỡ nanomet (nm) để tăng vận chuyển vào da đã được nghiên cứu trong nhiều công thức đặc biệt là niosom với cấu trúc đặc biệt và khả năng mang dược chất đa dạng.

Niosom là tiểu phân dạng nang gồm một khoang nước ở giữa được bao bọc bởi một lớp vỏ chất hoạt động bề mặt không ion hóa (gồm một hay nhiều lớp đồng tâm, có thể được ổn định bằng cholesterol hoặc vitamin E hay các chất ổn định khác...), kích thước từ hàng chục nm đến hàng chục μ m. Cấu trúc độc đáo của niosom giúp nó có khả năng mang dược chất thân nước vào khoang nước, dược chất thân dầu vào lớp vỏ và dược chất lưỡng thân vào cả lớp vỏ thân dầu và khoang nước.

Niosom tăng vận chuyển thuốc qua da theo một số cơ chế như sau:

- thay đổi chức năng rào cản của lớp biểu bì do làm thay đổi tổ chức của lớp lipid;
- giảm sự thoát hơi nước qua da, tăng hydrat hóa lớp biểu bì, làm giãn nở cấu trúc da, niosom nguyên vẹn thấm da;

- niosom thẩm qua lỗ chân lông hoặc tuyến mồ hôi;
- hấp phụ và/ hoặc hòa tan màng niosom;

trên bề mặt da làm tăng gradient nhiệt động lực học của dược chất trên bề mặt, từ đó tăng tính thẩm qua da của dược chất. Niosom hấp thụ lên bề mặt tế bào nhờ lực hấp dẫn vật lý hoặc bằng các liên kết đặc biệt giữa thụ thể và lớp màng niosom rồi đưa dược chất trực tiếp qua da. Hoặc, niosom có thể hòa màng tế bào, trộn lẫn các thành phần trong niosom với tế bào chất. Sau đó, lysozym tế bào sẽ phân hủy hoặc tiêu hóa lớp màng niosom, giải phóng dược chất [4;5].

US4830857A đã đề cập đến việc sử dụng niosom và liposom trong thành phần của mỹ phẩm.

KR20180021503A, KR101626408B1 đã đề cập đến việc ứng dụng niosom làm chất mang cho các chất chiết từ dược liệu để ứng dụng trong mỹ phẩm. Các niosom này có tác dụng làm tăng độ ổn định của chất chiết từ dược liệu.

US20100068264A1 đã đề cập đến việc đưa niosom vào hệ hydrogel để ổn định tiểu phân niosom đồng thời kéo dài giải phóng dược chất.

Tài liệu trích dẫn phi sáng chế:

1. Alonso Cristina, Rubio Laia, et al. (2014), "Antioxidative effects and percutaneous absorption of five polyphenols", *Free Radical Biology and Medicine*, 75, pp. 149-155.
2. Ganeshpurkar Aditya, Saluja Ajay K. (2017), "The Pharmacological Potential of Rutin", *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 25(2), pp. 149-164.
3. Choi Jin Kyeong, Kim Sang-Hyun (2013), "Rutin suppresses atopic dermatitis and allergic contact dermatitis", *Experimental Biology and Medicine*, 238(4), pp. 410-417.
4. Alkilani Ahlam, McCrudden Maelíosa T, et al. (2015), "Transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum", *Pharmaceutics*, 7(4), pp. 438-470.
5. Mahale NB, Thakkar PD, et al. (2012), "Niosomes: novel sustained release nonionic stable vesicular systems—an overview", *Advances in colloid and interface science*, 183, pp. 46-54.

Tài liệu sáng chế:

1. US4830857A, công bố ngày 24/10/1984;
2. KR20180021503 A , công bố ngày 5/3/2018;
3. KR101626408 B1, công bố ngày 26/4/2016;
4. US20100068264A1, công bố ngày 18/3/2010.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hệ nano niosom rutin sử dụng trong mỹ phẩm để tăng khả năng thẩm và lưu giữ rutin trong da, có tác dụng dưỡng da, chống lão hóa da, chống viêm da, đồng thời tăng sinh khả dụng của rutin trong các chế phẩm bảo vệ sức khỏe khác.

Để đạt được mục đích đó, sáng chế đề cập đến hệ nano niosom rutin, hệ này chứa các tiểu phân nano niosom rutin hình cầu có:

cấu trúc lõi – vỏ;

lớp vỏ có thể đơn lớp hoặc đa lớp;

mỗi lớp vỏ là lớp màng kép;

lõi chỉ chứa nước;

lớp màng kép cấu tạo bởi rutin, chất hoạt động bề mặt không ion hóa và chất ổn định màng;

rutin nằm trong lớp vỏ;

rutin có mặt trong khoảng 1-50% khối lượng; trong đó % khối lượng được tính theo khối lượng của vỏ;

theo phương án khác rutin có mặt trong khoảng 10-40% khối lượng của vỏ;

theo phương án ưu tiên rutin có mặt trong khoảng 15-35% khối lượng của vỏ;

theo phương án tốt nhất rutin có mặt trong khoảng 20-30% khối lượng của vỏ;

chất hoạt động bề mặt không ion hóa là ít nhất một chất được lựa chọn từ nhóm gồm sorbitan monooleat, sorbitan monostearat, sorbitan monopalmitat, polyoxyl 2 stearyl ete; polyoxyl 2 oleyl ete, polyoxyl 2 xetyl ete;

trong đó chất hoạt động bề mặt không ion hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng 35-65% khối lượng vỏ;

theo phương án khác chất hoạt động bề mặt không ion hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng 45-55% khối lượng vỏ;
 chất ổn định màng niosom là ít nhất 1 chất được lựa chọn trong nhóm gồm cholesterol và vitamin E;
 trong đó chất ổn định màng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng 1- 34% khối lượng vỏ;
 theo phương án khác chất ổn định màng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng 10- 20% khối lượng vỏ;
 chứa các tiểu phân niosome rutin có đường kính từ 50 – 500 nm;
 theo phương án khác, hệ này chứa các tiểu phân niosom rutin có đường kính từ 100 – 400 nm;
 theo phương án ưu tiên hệ này chứa các tiểu phân niosom rutin có đường kính từ 100 – 250 nm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hệ nano niosom rutin chứa các tiểu phân nano niosom rutin hình cầu có cấu trúc lõi – vỏ, trong đó lớp vỏ có thể đơn hoặc đa lớp, mỗi lớp vỏ là lớp màng kép cấu tạo bởi rutin, chất hoạt động bề mặt không ion hóa và chất ổn định màng, có đường kính nằm trong khoảng từ 50 – 500 nm. Hệ nano niosom rutin có thể được ứng dụng vào các chế phẩm dùng ngoài chăm sóc da như kem, gel, lotion, nước thơm, ..., có tác dụng cải thiện khả năng thẩm và lưu giữ được chất trong da. Ngoài ra, hệ nano niosom rutin có thể được sử dụng trong các chế phẩm bảo vệ sức khỏe khác.

Chất hoạt động bề mặt không ion hóa là thành phần cơ bản cấu tạo nên niosom, là những phân tử vừa thân dầu vừa thân nước, có khả năng tự động đóng vòng để tạo niosom. Khi trộn lẫn với nước, đầu thân nước (thường là các sulfonat, carboxylat, phosphat và các dẫn xuất amoni) sẽ hướng ra ngoài tương tác với môi trường nước, trong khi đó đầu thân dầu (thường là các alkan, flocacbon, nhóm thơm không phân cực) quay vào trong, tạo lớp màng kép bao bọc nhân nước. Nhờ cấu trúc độc đáo như vậy, niosom có thể mang hoạt chất tan trong nước trong nhân nước ở giữa, hoạt chất thân dầu vào lớp vỏ hoặc chất lưỡng thân phân bố vào cả hai lớp.

Các loại chất hoạt động bề mặt không ion hóa thường được sử dụng để bào chế niosom bao gồm các alkyl ete như monoalkyl glyxerin ete, diglyxerin ete, glycosit alkyl, polyoxyetylen alkyl ete (Brij), sorbitan este (Span), alkyl amid (galactosit, glucosit)...

Sorbitan este được sử dụng rộng rãi trong mỹ phẩm, thực phẩm và dược phẩm dùng qua da hoặc đường uống. Sorbitan este không độc, và không gây kích ứng. Sorbitan este được dùng làm chất nhũ hóa trong nhũ tương, cấu tạo lớp màng kép của hệ niosom mang thuốc. Một số các sorbitan este hay sử dụng trong dược phẩm như sorbitan monooleat (Span 80), sorbitan monopalmitat (Span 40), sorbitan monostearat (Span 60).

Sorbitan monooleat là một este của axit oleic với sorbitan, là một chất hoạt động bề mặt cấu tạo gồm đầu ưa nước là nhóm sorbitan, đuôi kỵ nước là mạch alkyl $C_{17}H_{33}$ của axit oleic. Sorbitan monooleat là dung dịch nhớt, màu vàng, có giá trị HLB bằng 4,3.

Sorbitan monopalmitat là este của axit palmitic và sorbitan, là một chất hoạt động bề mặt có đầu thân thân nước là nhóm sorbitan, đuôi kỵ nước là mạch alkyl $C_{15}H_{31}$ của axit palmitic. Sorbitan monopalmitat có thể chất mềm, giá trị HLB bằng 6,7.

Sorbitan monostearat là este của axit stearic và sorbitan, là một chất hoạt động bề mặt gồm một đầu thân nước và một đuôi kỵ nước là mạch alkyl $C_{17}H_{35}$ của axit stearic. Sorbitan monostearat có thể chất mềm, giá trị HLB bằng 4,7.

Polyoxyetylen alkyl ete là chất hoạt động bề mặt không ion hóa được sử dụng rộng rãi trong các chế phẩm dược phẩm dùng ngoài da, các chế phẩm mỹ phẩm. Nó được sử dụng như chất nhũ hóa cho nhũ tương cũng như chất tạo lớp màng kép cho hệ tiểu phân niosom. Một số các polyoxyetylen alkyl ete sử dụng là polyoxyl 2 xetyl ete (Brij 52); polyoxyl 2 stearyl ete (Brij 72) và polyoxyl 2 oleyl ete (Brij 93). Polyoxyl 2 stearyl ete (Brij 72) có giá trị HLB bằng 4,9, là thể chất rắn sáp, màu trắng. Polyoxyl 2 oleyl ete có HLB bằng 4,9 có thể chất lỏng màu vàng. Polyoxyl 2 xetyl ete có HLB bằng 5,3 có dạng sáp rắn màu trắng.

Chất ổn định màng có tác dụng làm cho lớp màng kép của niosom vững chắc, hạn chế được chất bị rò rỉ ra khỏi niosom. Một số chất ổn định màng hay sử dụng trong thành phần niosom như cholesterol và vitamin E....

Cholesterol tạo liên kết hydro giữa nhóm OH của cholesterol với chuỗi hydrocacbon của chất hoạt động bề mặt không ion hóa, qua đó làm tăng độ cứng cơ học của màng. Sự có mặt của cholesterol làm giảm chuyển động quay của các chuỗi hydrocacbon, làm cho các phân tử chất hoạt động bề mặt sắp xếp có trật tự tạo lớp màng kép cứng chắc. Đồng thời làm nở rộng khoảng nhiệt chuyển pha, giảm entalpy chuyển pha gel - tinh thể lỏng của lớp màng, tăng độ bền vững của các niosom. Cholesterol là thành phần quan trọng của lớp vỏ niosom, có tác dụng ngăn chặn sự kết tụ các tiểu phân, ảnh hưởng đến hiệu suất nạp được chất vào niosom.

Vitamin E ngoài tác dụng ổn định lớp màng kép của niosom còn có tác dụng như một chất chống oxy hóa, có tác dụng chống oxy hóa cho được chất và chống lão hóa da, khi được ứng dụng vào chế phẩm dùng ngoài da.

Nano niosom rutin có thể được phân tán trong nước ở nồng độ khoảng 1 – 40% (khối lượng/khối lượng) hoặc có thể ở dạng bột khô, được hoàn nguyên thành hỗn dịch lỏng trong nước trước khi sử dụng. Nano niosom rutin có thể được đưa vào chế phẩm gel, kem, sữa dưỡng thể, nước xịt chăm sóc da hoặc các chế phẩm chăm sóc sức khỏe khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây mô tả thành phần và phương pháp bào chế hệ nano niosom rutin chứa các tiểu phân nano niosom rutin hình cầu, có cấu trúc lõi – vỏ; có lớp vỏ đơn lớp hoặc đa lớp; mỗi lớp vỏ là lớp màng kép; lõi chỉ chứa nước; lớp màng kép cấu tạo bởi rutin, chất hoạt động bề mặt không ion hóa và chất ổn định màng nhằm mục đích minh họa và không giới hạn sáng chế ở đó.

Ví dụ 1: Công thức niosom rutin sử dụng sorbitan monooleat

Niosom rutin có công thức thành phần của vỏ được thể hiện ở bảng 1, được bào chế bằng phương pháp hydrat hóa màng mỏng, sau đó được làm nhỏ kích thước bằng

phương pháp siêu âm. Hòa tan sorbitan monooleat và cholesterol trong diclometan được dung dịch (A); hòa tan rutin trong etanol tuyệt đối được dung dịch (B). Phối hợp (A) và (B) vào bình cất quay, cất quay bốc hơi dung môi ở khoảng nhiệt độ 40° C, thu được lớp màng mỏng. Nước tinh khiết được thêm vào bình cất quay với tỉ lệ khối lượng nước : tổng khối lượng các thành phần của vỏ là 20:1, sau đó hydrat hóa trong khoảng nhiệt độ từ 40 – 70° C, thu được hỗn dịch niosom rutin. Tiếp tục siêu âm hỗn dịch niosom rutin trong 10 phút.

Bảng 1. Thành phần vỏ của niosom rutin

Thành phần	M1	M1.1	M1.2	M1.3
	Tỉ lệ (%) theo khối lượng			
Sorbitan monooleat	35,0	65,0	55,0	45,0
Cholesterol	15,0	34,0	15,0	20,0
Rutin	50,0	1,0	30,0	35,0

Kích thước tiểu phân (KTP) niosom được xác định trên nguyên tắc tán xạ ánh sáng động. Để đánh giá hiệu suất niosom hóa, tách niosom rutin ra khỏi rutin tự do bằng phương pháp siêu lọc, sau đó định lượng rutin bằng phương pháp quang phổ hấp thụ. KTP và phân bố kích thước tiểu phân, hiệu suất niosom hóa được thể hiện ở bảng 2. KTP được thể hiện là giá trị đường kính trung bình của tiểu phân niosom ở đơn vị nanomet (nm). Chỉ số phân bố kích thước (Polydispersity index - PDI) càng nhỏ, khoảng phân bố kích thước tiểu phân càng hẹp hay nói cách khác kích thước niosom rutin phân bố trong khoảng hẹp.

Bảng 2. Các đặc tính của niosom rutin

Mẫu	KTP (d. nm)	PDI (Phân bố KTP)	Hiệu suất niosom hóa, %
M1	493,5	0,315	67,76
M1.1	104,5	0,115	98,93
M1.2	114	0,223	89,96
M1.3	167	0,242	88,56

Ví dụ 2. Công thức niosom rutin sử dụng sorbitan monostearat

Bảng 3. Thành phần vỏ của niosom rutin

Thành phần	M2	M2.1	M2.2	M2.3
	tỉ lệ (%) theo khối lượng			
Sorbitan monostearat	48,0	65,0	35,0	49,0
Vitamin E	21,0	1,0	30,0	34,0
Rutin	31,0	34,0	35,0	17,0

Niosom rutin có thành phần vỏ như ở bảng 3, được bào chế bằng phương pháp hydrat hóa màng mỏng, làm nhỏ kích thước bằng phương pháp siêu âm như ví dụ 1, thay cholesterol bằng vitamin E, thay sorbitan monooleat bằng sorbitan monostearat. Kích thước niosom và phân bố kích thước tiểu phân, hiệu suất niosom hóa được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4. Một số đặc tính của niosom rutin

Mẫu	KTTP, (d.nm)	PDI (Phân bố KTTP)	Hiệu suất niosom hóa, %
M2	158	0,136	91,93
M2.1	383,5	0,314	65,6
M2.2	214	0,323	67,87
M2.3	198	0,234	89,83

Ví dụ 3: Công thức niosom rutin sử dụng sorbitan monopalmitat

Bảng 5. Thành phần vỏ của niosom rutin

Thành phần	M3	M3.1	M3.2	M3.3
	tỉ lệ (%) theo khối lượng			
Sorbitan monopalmitat	65,0	35,0	49,0	59,0
Cholesterol	1,0	30,0	22,0	31,0
Rutin	34,0	35,0	29,0	10,0

Niosom rutin có thành phần vỏ như bảng 5 được bào chế giống như ví dụ 1, thay sorbitan monooleat bằng sorbitan monopalmitat. KTTP và hiệu suất niosom hóa được xác định tương tự như ví dụ 1 và kết quả được thể hiện ở bảng 6 dưới đây.

Bảng 6. Các đặc tính của niosom rutin

Mẫu	KTTP, (d.nm)	PDI (Phân bố KTTP)	Hiệu suất niosom hóa, %
M3	383,5	0,315	68,76
M3.1	403,7	0,345	71,68
M3.2	245,7	0,212	88,78
M3.3	189,1	0,214	92,41

Ví dụ 4. Công thức niosom rutin sử dụng polyoxyl 2 stearyl ete

Bảng 7. Thành phần vỏ của niosom rutin

Thành phần	M4	M4.1	M4.2	M4.3
	Tỉ lệ (%) theo khối lượng			
Polyoxyl 2 stearyl ete	35,0	65,0	55,0	49,0
Cholesterol	32,0	26,0	15,0	20,0
Rutin	33,0	9,0	30,0	31,0

Niosom rutin có thành phần như ở bảng 7 được bào chế bằng phương pháp tiêm etanol. Polyoxyl 2 stearyl ete, cholesterol và rutin được hòa tan trong etanol tuyệt đối thu được dung dịch A. Tiêm từ từ dung dịch A vào nước tinh khiết ở nhiệt độ khoảng 50-60° C. Tỉ lệ thể tích của dung dịch A và nước là 1:10. Sau đó cất quay bốc hơi dung môi dưới áp suất giảm thu được hỗn dịch hệ tiểu phân nano niosom. Kích thước niosom và phân bố kích thước tiểu phân, hiệu suất niosom hóa được thể hiện ở bảng 8.

Bảng 8. Một số đặc tính của niosom rutin

Mẫu	KTTP, d.nm	PDI (Phân bố KTTP)	Hiệu suất niosom hóa, %
M4	214,1	0,323	69,73
M4.1	50,0	0,114	92,3
M4.2	187,4	0,234	87,8
M4.3	196,2	0,213	89,8

Ví dụ 5. Công thức niosom rutin sử dụng polyoxyl 2 oleyl ete

Bảng 9. Thành phần vỏ của niosom rutin

Thành phần	M5	M5.1	M5.2	M5.3
	Tỉ lệ (%) theo khối lượng			
Polyoxyl 2 oleyl ete	35,0	65,0	55,0	49,0
Vitamin E	30,0	26,0	15,0	20,0
Rutin	35,0	9,0	30,0	31,0

Niosom rutin có thành phần vỏ như bảng 9 được bào chế giống như ví dụ 1, thay sorbitan monooleat bằng polyoxyl 2 stearyl ete, cholesterol bằng vitamin E. KTTP và hiệu suất niosom hóa được xác định tương tự như ví dụ 1 và kết quả được thể hiện ở bảng 10 dưới đây.

Bảng 10. Một số đặc tính của niosom rutin

Mẫu	KTTP, d.nm	PDI (Phân bố KTTP)	Hiệu suất niosom hóa, %
M5	312,1	0,267	75,12
M5.1	176,1	0,213	89,78
M5.2	221,1	0,237	85,67
M5.3	150,0	0,198	89,76

Ví dụ 6. Công thức niosom rutin sử dụng polyoxyl 2 xetyl ete

Bảng 11. Thành phần vỏ của niosom rutin

Thành phần	M6	M6.1	M6.2	M6.3
	Tỉ lệ (%) theo khối lượng			
Polyoxyl 2 xetyl ete	35,0	65,0	55,0	49,0
Cholesterol	30,0	10,0	15,0	20,0
Rutin	35,0	25,0	30,0	31,0

Niosom rutin có thành phần như ở bảng 11 được bào chế bằng phương pháp hydrat hóa màng mỏng, làm nhỏ kích thước bằng phương pháp siêu âm như ví dụ 1, thay sorbitan monooleat bằng polyoxyl 2 xetyl ete. Kích thước niosom và phân bố kích thước tiểu phân, hiệu suất niosom hóa được thể hiện ở bảng 12.

Bảng 12. Một số đặc tính của niosom rutin

Mẫu	KTTP, d.nm	PDI (Phân bố KTTP)	Hiệu suất niosom hóa, %
M6	400,1	0,367	65,72
M6.1	186,9	0,223	92,79
M6.2	250,1	0,337	88,67
M6.3	100,0	0,198	87,96

Ví dụ 7. Công thức gel chứa niosom rutin

Thành phần	Khối lượng (g)
Sorbitan monostearat	0,41
Vitamin E	0,15
Rutin	0,25
Natri carboxymetylxenluloza	1,5
Glyxerin	5
Natri benzoat	1
Nước tinh khiết vừa đủ	100

Đánh giá tính thấm và lưu giữ trong da chuột của gel chứa niosom rutin, so với gel rutin. Trong đó, da chuột nhất được trắng, trọng lượng khoảng 20 – 25g, được làm sạch lông và lớp mỡ dưới da, sau đó hoạt hóa bằng dung dịch nước muối natri clorid 0,9%. Sử dụng bình Franz để đánh giá lượng dược chất thấm và lưu giữ trong da. Kết quả ở bảng 3 cho thấy khả năng thấm vào trong da và lưu giữ dược chất sau 8 giờ của gel chứa niosom rutin gấp gần 6 lần so với gel rutin. Điều này chứng tỏ niosom là hệ mang thuốc kích thước nano có khả năng thấm sâu vào lớp biểu bì da, giúp lưu giữ dược chất trong da, tăng cường tác dụng chống oxy hóa, chống lão hóa da của rutin.

Bảng 3. Khả năng thấm và lưu giữ dược chất trong da chuột

Mẫu	Lượng dược chất được lưu giữ trong da sau 8 giờ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Gel chứa niosom rutin 0,25%	157,43
Gel chứa rutin 0,25%	26,63

Hiệu quả có thể đạt được

Với thành phần đơn giản, dễ kiếm như các chất hoạt động bề mặt không ion hóa, vitamin E hoặc cholesterol, có thể bào chế được niosom rutin có kích thước nằm trong khoảng nanomet, có nhiều ưu điểm vượt trội như cải thiện được độ tan của dược chất trong nước, tăng tính thấm của dược chất qua da. Từ đó có thể ứng dụng vào các sản phẩm chăm sóc da và chăm sóc sức khỏe để tăng tác dụng của rutin.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hệ nano niosom rutin, hệ này có chứa tiểu phân nano niosom rutin hình cầu, có cấu trúc lõi – vỏ, trong đó:
lõi chỉ chứa nước;
vỏ có thể đơn lớp hoặc đa lớp;
mỗi lớp vỏ là lớp màng kép cấu tạo bởi rutin, chất hoạt động bề mặt không ion hóa và chất ổn định màng, trong đó rutin nằm trong lớp vỏ với lượng là 30,9% khối lượng của vỏ, chất hoạt động bề mặt là sorbitan monostearat với lượng là 50,6% khối lượng vỏ, chất ổn định màng là vitamin E với lượng là 18,5% khối lượng vỏ, đường kính tiểu phân niosom rutin từ 100 – 250 nm.