



(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) (11)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**



**2-0003203**

(51) **A61K 8/06; A61K 9/107; A61K 8/92; A61K (13) Y  
2021.01 31/00**

- 
- (21) 2-2022-00364 (22) 06/03/2020  
(67) 1-2020-01333  
(45) 25/07/2023 424 (43) 25/06/2020 387ASC  
(73) Công ty cổ phần Wakamono (VN)  
95 Trần Trọng Cung, phường Tân Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh  
(72) Lại Nam Hải (VN); Đặng Thị Hồng Ngọc (VN).  
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ PADEMARK (PADEMARK CO.,LTD.)
- 

(54) QUY TRÌNH SẢN XUẤT HỆ CHẤT MANG NANO TINH DẦU

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất hệ chất mang nano tinh dầu bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán tinh dầu; (ii) chuẩn bị chất mang làm từ hỗn hợp dietylen glycol monoethyl ete và lexitin theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 5:1,5 đến 6:1; (iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 3:1,5 đến 4:1, giữ nhiệt độ pha phân tán đã bổ sung chất mang ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, đồng thời khuấy trong chân không; sau đó đưa toàn bộ hỗn hợp dung dịch qua hệ thống máy đồng nhất áp suất cao được tích hợp đầu phun phân tán; (iv) bổ sung propylen glycol monocaprylat (Capryol 90) vào hỗn hợp dung dịch thu được ở bước (iii) theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 4:1,5 đến 4,5:1, tiếp tục giữ nhiệt độ hỗn hợp dung dịch sau khi bổ sung propylen glycol monocaprylat nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, đồng thời khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút trong môi trường hút chân không; (v) tạo hệ chất mang nano tinh dầu bằng cách làm lạnh hỗn hợp, đồng nhất hỗn hợp bằng cách đánh sóng siêu âm để đạt kích thước hạt nhỏ hơn 100nm, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt độ trong thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng và tiến hành nhũ hóa hỗn hợp, thu được hệ chất mang nano tinh dầu.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất hệ chất mang nano tinh dầu.

### **Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích**

Tinh dầu (Essential oil) dạng lỏng tập trung của các chất dễ bay hơi tự nhiên trong thực vật có mùi thơm. Tinh dầu được sử dụng trong y dược với vai trò là hoạt chất chính hoặc là chất dẫn thuốc, ngoài ra cũng được sử dụng nhiều trong mỹ phẩm, thực phẩm và công nghiệp.

Tinh dầu đã được chiết xuất từ một số họ thực vật chính như: họ Thông Abietaceae (được biết đến nhiều nhất là tinh dầu cây thông nhựa *Pinus merkusii* là nguồn cung cấp tinh dầu thông, nhựa thông và colophan), họ Hoàng đàn Cupressaceae (trắc bách diệp, trắc bá, tùng), họ Hoa tán Lamiaceae (húng quế, oải hương, kinh giới, tía tô đất, bạc hà, hoắc hương, hương thảo), họ Sim Myrtaceae (bạch đàn, đinh hương, sim, trầm), họ Long não Lauraceae (quế, nguyệt quế, gõ hồng, đậu khấu, de vàng), họ Cam quýt Rutaceae (chanh, chanh sần, quýt, cam, bưởi), họ Cúc Asteraceae (cúc, ngải giấm, sweet inula, gray santolina), họ Lúa Poaceae (sả) và họ Hoa hồng (hoa hồng)... tinh dầu đã được dùng để chữa các bệnh sung viêm, giảm đau, các bệnh về đường tiêu hóa, giảm stress... Các nghiên cứu dược lý hiện đại cho thấy tinh dầu có nhiều hoạt tính sinh học rất đáng chú ý: kháng nấm, kháng khuẩn, kháng viêm giảm đau, bảo vệ hệ thần kinh, chống côn trùng,... Tinh dầu còn được sử dụng rộng rãi trong phương pháp trị liệu bằng chất thơm (aromatherapy). Đây là liệu pháp tự nhiên sử dụng các loại tinh dầu chiết xuất từ thực vật để chữa bệnh. Liệu pháp này đã cho thấy có hiệu quả trong việc tăng cường tâm trạng (mood enhancement), giảm đau, cải thiện chức năng nhận

thức và ngày càng được sử dụng phổ biến trong các liệu pháp y tế bổ sung hoặc thay thế (complementary and alternative medicine - CAM) hoặc sử dụng trong các chăm sóc y tế ban đầu. Rất nhiều nghiên cứu đã chứng minh tác dụng an thần của tinh dầu hoa hồng, hoa oải hương, chanh và bạc hà (Lehrner và cộng sự 2005, B. F. Bradley và cộng sự, 2007). Một số nghiên cứu gần đây đã nghiên cứu về các thành phần có tác dụng an thần của tinh dầu và cơ chế phân tử của chúng: linalool là thành phần chính có tác dụng an thần trong tinh dầu oải hương (T. Umezu và cộng sự, 2006); tinh dầu chanh có tác dụng làm tăng năng lượng thần kinh của 5-hydroxy tryptamin thông qua quá trình ức chế hoạt động của dopamin (M. Komiya và cộng sự, 2006); tinh dầu bạc hà có thể kích thích dopamin – một thành phần tham gia vào quá trình vận động của chuột. Wu và cộng sự (2012) đã thực hiện một nghiên cứu toàn diện về sự trao đổi chất trong mô não chuột và các phản ứng tiết niệu trong phương pháp trị liệu bằng chất thơm. Các thay đổi về chuyển hóa bao gồm sự gia tăng các hợp chất đường và sự giảm các chất dẫn truyền thần kinh (tryptophan, serin, glyxin, aspartat, histamin, tyrosin, xystein, phenylalanin, hypotaurin, histidin, asparagin), các axit amin và các axit béo trong não. Hàm lượng cao của aspartat và của các hợp chất đường (sucroza, maltoza, fructoza và glucoza), các nucleosit (adenin, uridin) cũng như của các axit hữu cơ như lactat và pyruvat đã được thấy có trong nước tiểu. Các nghiên cứu này đã đồng nhất chỉ ra rằng chất mùi có thể tạo ra các hiệu ứng đặc trưng đối với chức năng tự trị và chức năng bệnh học thần kinh của con người, cho thấy rằng liệu pháp trị bệnh bằng chất thơm có các tác dụng có lợi trong bối cảnh cuộc sống hiện đại ngày càng gia tăng các điều kiện tâm lý căng thẳng và bất lợi cho sức khỏe.

Với đặc tính là chất thơm và có tác dụng kháng nấm, kháng khuẩn, chống ôxi hóa nên tinh dầu được sử dụng nhiều trong mỹ phẩm như: xà phòng, kem đánh răng, các sản phẩm tẩy rửa, nước hoa, nước thơm... Ngoài ra, nhiều tinh dầu còn

có tác dụng ngăn cản UV, chống ôxi hóa rất tốt nên chúng được sử dụng trong các loại mỹ phẩm bảo vệ da ngăn cản quá trình lão hóa và chống tác hại của UV. Một số ví dụ điển hình như: dầu vừng ngăn cản 30% tia UV; dầu dừa, dầu lạc, dầu oliu, dầu hạt bông có tác dụng ngăn cản 20% tia UV (Korać RR và cộng sự, 2011). Tác dụng kháng khuẩn và kháng viêm của tinh dầu cũng đã được ứng dụng vào trong các sản phẩm kem đánh răng, nước súc miệng... vừa làm thơm miệng vừa chữa bệnh nha chu, viêm lợi.

Tinh dầu có tác dụng chống ôxi hóa, ngăn ngừa vi khuẩn, nấm nên đã được ứng dụng để bảo quản thực phẩm. Một số nghiên cứu đã cho thấy tinh dầu có tác dụng kháng khuẩn diện rộng kháng lại các chủng *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* O157: H7, *Shigella dysenteria*, *Bacillus cereus* và *Staphylococcus aureus* với các giá trị MIC nằm trong khoảng từ 0,2 đến 10  $\mu\text{M}$ . Một số thành phần có trong tinh dầu đã được xác định là có hoạt tính kháng khuẩn tốt như carvacrol, thymol, eugenol, perillaldehyt, cinnamaldehyt và axit cinnamic có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5  $\mu\text{M}$  in vitro. Với nồng độ cao hơn, hiệu quả kháng khuẩn cũng thu được tương tự khi sử dụng trong thực phẩm: nghiên cứu với thịt tươi, các sản phẩm từ thịt, cá, sữa, các sản phẩm làm từ sữa, rau, trái cây và cơm đã chỉ ra rằng nồng độ cần thiết của tinh dầu để đạt được hiệu quả kháng khuẩn tốt là khoảng 0,5-20  $\mu\text{g/g}$  thực phẩm và khoảng 0,1-10  $\mu\text{l/l}$  trong các sản phẩm nước rửa trái cây và rau. Tác dụng kháng khuẩn của tinh dầu có thể được giải thích bởi vì tinh dầu bao gồm một số lượng lớn các thành phần và cách thức hoạt động của chúng có liên quan đến một số đích trong tế bào vi khuẩn. Tính kỵ nước của tinh dầu làm cho chúng có khả năng thâm nhập và phân chia lipid của lớp màng tế bào và ti thể của vi khuẩn khiến chúng bị thấm và rò rỉ các thành phần của tế bào.

Điều kiện vật lý để tăng cường tác dụng của tinh dầu là độ pH thấp, nhiệt độ thấp và nồng độ ôxi thấp.

Bảng bên dưới là một số loại tinh dầu phổ biến hiện nay.

| STT | Tên tinh dầu | STT | Tên tinh dầu    | STT | Tên tinh dầu |
|-----|--------------|-----|-----------------|-----|--------------|
| 1   | Basil        | 12  | Rose            | 24  | Amber        |
| 2   | Bergamot     | 13  | Rosemary        | 25  | Black tea    |
| 3   | Black pepper | 14  | Tea tree        | 26  | Tabac        |
| 4   | Cedarwood    | 15  | Thyme           | 27  | Fig leaf     |
| 5   | Clove        | 16  | Ylang Ylang     | 28  | Ambroxan     |
| 6   | Frankincense | 17  | Grapefruit      | 29  | Daisy        |
| 7   | Geranium     | 18  | Vetiver         | 30  | Saffron      |
| 8   | Lavender     | 19  | Sandalwood      | 31  | Oud          |
| 9   | Nutmeg       | 20  | Musk            | 32  | Whisky wine  |
| 10  | Palmarosa    | 21  | Jasmine         | 33  | Rum          |
| 11  | Patchouli    | 22  | Magnolia flower |     |              |

Tuy nhiên, tinh dầu tự nhiên có nhược điểm là dễ bay hơi nếu không được bảo quản kỹ, bị biến tính do ánh sáng, nhiệt độ. Khi sử dụng trực tiếp tinh dầu gây kích ứng da và mắt, đặc biệt ở những người có da nhạy cảm và trẻ em. Nhu cầu sử dụng tinh dầu trong hóa mỹ phẩm, thực phẩm, dược phẩm và cả nông nghiệp là rất

lớn như do sự kém ổn định, dễ biến tính, không tan, nhẹ hơn nước dễ bao hơn làm hạn chế khả năng ứng dụng của tinh dầu.

Do đó việc cải thiện tính ổn định, giảm sự biến tính trong quá trình sản xuất, cải thiện khả năng phân tán trong nước, tăng sinh khả dụng của các loại dầu là rất cần thiết, và việc áp dụng công nghệ nano là một ứng dụng công nghệ mới để tạo hệ dẫn và tăng sinh khả dụng của chất nói chung đang thu hút được nhiều sự quan tâm nghiên cứu, một trong số đó là quy trình sản xuất hệ chất mang nano tinh dầu.

Tài liệu WO2014/065346 (V. Mane Fils), 01/05/2014 đề cập đến quy trình điều chế chế phẩm dạng vi nhũ tương dầu trong nước của tinh dầu chứa terpen, như tinh dầu bạc hà, tinh dầu bưởi, quy trình này bao gồm các bước (i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách cho tinh dầu chứa terpen trộn với etanol để làm pha phân tán, (ii) trộn Poem J-0021 và Polysorbat 80 làm chất nhũ hóa kết hợp với đun nóng, cung cấp hệ chất mang O / W bao gồm (A) một loại tinh dầu có chứa terpen, (B) etanol, (C) một este axit béo polyglyxerin và (D) một este axit béo polyoxyetylen sorbitan và trong đó (A) : (B) = 1: 2,5-40 về khối lượng. Tỷ lệ tối đa của tinh dầu chứa terpen trong hệ là 2,5% rất thấp, chưa ổn định, đây là quy trình tạo ra chế phẩm bôi da trực tiếp, không thể ứng dụng vào các sản phẩm khác.

Tài liệu CN105640846 A (Wang Lu), 08/06/2016 đề cập đến phương pháp tạo ra chế phẩm nhũ tương tinh dầu bạc hà bôi ngoài da tác dụng làm trắng, trong đó phương pháp này bao gồm bước trộn theo khối lượng: 26-30 phần tinh dầu bạc hà, 28-32 phần tween 80, 24-28 phần metylisothiazolinon, 22-26 phần axit béo cao phân tử, 24-28 phần lexithin, nước và các thành phần phụ trợ khác và phân tán bằng siêu âm tốc độ cao. CN105640846 A chỉ áp dụng cho tinh dầu bạc hà trong hệ kem nhũ dùng trong mỹ phẩm ngoài da, thành phần chủ yếu của hệ là tinh dầu bạc hà, axit béo, lexithin và tween đều là các chất thân dầu, quy trình này chứa 26-30 phần tinh dầu bạc hà tuy nhiên để có thể dẫn lượng tinh dầu này vào sản phẩm

phải sử dụng tới 24-28 phần trăm metylisothiazolinon là một chất bảo quản, gây độc, kích ứng da, chất này đã bị cấm lưu hành trong sản phẩm từ tháng 5/2019 theo Hiệp định mỹ phẩm ASEAN. Quy trình theo CN105640846 A chỉ tạo một hệ dầu dùng để bôi ngoài da có tác dụng làm trắng, hệ đục, không tan được trong nước, đây chỉ là một hệ nhũ trộn không nhót được tinh dầu, tinh dầu không ổn định lâu dài được, không thể ứng vào sản phẩm khác.

Tài liệu CN104825351 A (Dongguan Boton Flavoes & Fragrances Co Ltd), 12/08/2015 đề cập đến quy trình tạo ra sữa rửa mặt dạng nhũ tương làm trắng da từ tinh dầu trầm, quy trình này bao gồm (i) bổ sung và trộn nước khử ion, 1-1,5% lexitin, 2-4% TWEEN 80, 4-8% các loại vitamin và 7-15% pyrrolidon polyetylen glycol của axit carboxylic, khuấy chậm và nâng nhiệt độ đến 90°C; (ii) bổ sung cocoamidopropyl betain, khuấy đều và làm nguội từ từ đến 50°C, thêm axit xitric và khuấy đều, tiếp tục làm mát xuống 40°C, thêm 2-8% tinh dầu trầm, 5-18% dịch chiết thảo mộc, 2-10% dịch chiết lô hội, và tiếp tục khuấy để thu được thành phẩm. Quy trình nêu trong tài liệu này là tạo sản phẩm sữa rửa mặt chỉ chứa 2-8% tinh dầu, hệ chất mang không ổn định lâu dài.

Nhìn chung, các quy trình nêu trên chủ yếu tạo ra các hạt tiểu phân có kích thước lớn hơn 100nm trở lên, nên hiệu quả phân tán trong nước chưa cao, thời gian ổn định ngắn, không đáp ứng được nếu cho vào sản phẩm thực tế, các nghiên cứu ở mô hình thí nghiệm, sử dụng dụng cụ thiết bị và các bước phức tạp khó áp dụng quy mô công nghiệp và không thể điều chỉnh tạo được kích thước hạt mong muốn để áp dụng cho từng dòng sản phẩm, đặt biệt hàm lượng dầu được dẫn trong hệ thấp, dưới 20% và có sử dụng PEG, do đó chưa đáp ứng được nhu cầu sử dụng.

Đã biết Công bố đơn yêu cấp cấp Bằng độc quyền sáng chế Việt Nam số VN 63895 A (tương ứng với đơn số 1-2019-00608) công bố ngày 25/06/2019 đã bộc lộ quy trình sản xuất hệ vi nhũ nano omega-3 bao gồm các bước: (i) chuẩn bị pha

phân tán bằng cách gia nhiệt omega-3 đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C; (ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt polyetylen glycol (PEG) dạng lỏng đến nhiệt độ từ 40 đến 60°C, khuấy đều; (iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ 3:1 theo khối lượng, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút trong môi trường hút chân không; (iv) nhũ hóa bằng cách: bổ sung dầu thầu dầu hydro hoá PEG-40 (ACRYSOI K-140) ở nhiệt độ nằm trong khoảng 60 đến 80°C vào hỗn hợp chất mang và pha phân tán đã thu được ở bước (iii) theo tỷ lệ 6:4 theo khối lượng, trong môi trường chân không, khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 700 vòng/phút; tiến hành nhũ hóa toàn bộ hỗn hợp trong 30 phút, khuấy ở tốc độ từ 400 đến 800 vòng/phút; (v) lọc sản phẩm bằng cách bơm qua hệ thống lọc nano trước khi chiết rót đóng gói. Kích thước hạt của hệ vi nhũ là 10-50nm, kích thước hạt trung bình là 12,27 nm. Tuy nhiên, quy trình được bộc lộ trong VN 63895 A này chỉ phù hợp để sản xuất hệ vi nhũ nano omega-3, là hoạt chất khác hoàn toàn nhóm tinh dầu. Với quy trình sử dụng chất mang làm từ hỗn hợp dietylen glycol monoetyl ete và lexitin khác hoàn toàn với hệ chất mang polyetylen glycol (PEG) của quy trình VN 63895 A, sử dụng nhũ là propylen glycol monocaprylat (Capryol 90) khác với nhũ dầu thầu dầu hydro hoá PEG-40 (ACRYSOI K-140) của quy trình VN 63895 A.

Đã biết tài liệu CN 103735505 A công bố ngày 23/4/2014 đã bộc lộ các chế phẩm nhũ tương chứa hoạt chất từ gừng và sữa ong chúa, chất nhũ hoá (như lexitin), chất đồng nhũ hoá (Transcutol), và pha dầu (như Capryol 90). CN 103735505 A cũng bộc lộ quy trình điều chế chế phẩm vi nhũ tương bao gồm hoà hoạt chất vào chất nhũ hoá và chất đồng nhũ hoá, sau đó bổ sung pha dầu và khuấy đều. Kích thước hạt của hệ vi nhũ là 1-100 nm. Tuy nhiên, quy trình được bộc lộ trong CN 103735505 A sử dụng các hệ chất nhũ gồm lecithin (lecithin),



phospholipid đậu nành (Soya phosphatidylcholine), cholesterol, gôm arabic, gel và albumin, hoặc chất nhũ hóa thực phẩm tổng hợp este sucrose, Sodiumcaprylate, Laurel acid type sucrose ester (LWA-1570), Polyethylene Glycol 40 castor oil hydrogenated (Cremophor RH40), polyoxyethylene sorbitan monoleate (Tween80), Labrasol (Labrasol) và hệ dầu gồm dầu đậu nành, Oleum Arachidis hypogaeae, dầu hỗn hợp dùng trong thực phẩm, Oleum Vitis viniferae, Oleum sesami, vitamin E, dầu tinh hoa Radix Oenotherae erythrosepalae, Fructus Canarii albi, thêm isopropyl myristate (isopropyl myristate), isopropyl palmitate, propylene glycol dicaprate (Captex tM 200), dầu bán tổng hợp hoặc tổng hợp như Labrafilm1944, isopropyl palmitate, Capryol 90,... để sản xuất hệ vi nhũ sữa ong chúa nhân sâm, hệ nhũ tạo thành chưa khảo sát độ ổn định, là hỗn hợp nhiều chất không phải chất tinh, sử dụng hàng loạt các chất nhũ, quy trình phức tạp sử dụng rất nhiều chất, khó thực hiện và không thể ứng dụng trong sản xuất công nghiệp.

Do đó, có nhu cầu về quy trình sản xuất hệ chất mang nano tinh dầu cho phép tạo ra các hạt tiểu phân dầu với kích thước theo mong muốn của nhà sản xuất, nhỏ hơn 100nm, và tỷ lệ hàm lượng dầu cao trên 20%, không sử dụng PEG tổng hợp trong quy trình, đảm bảo an toàn và có thể khuyến cáo tự nhiên cho sản phẩm, tạo ra các hạt đồng đều, thời gian ổn định của hạt lâu trong vòng hai năm, khả năng phân tán tốt hơn trong nước và ổn định trong hệ nước lâu dài vẫn giữ được cấu trúc ổn định, hoạt tính của các hoạt chất và các hạt vi nhũ tương tạo ra phải ổn định trong quy trình sản xuất công nghiệp, có khả năng ứng dụng cao cả trong thực phẩm, dược phẩm và mỹ phẩm.

### **Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích**

Mục đích của giải pháp hữu ích là đề xuất quy trình sản xuất hệ chất mang nano tinh dầu cho phép tạo ra các hạt có kích thước đồng đều, có khả năng hòa tan và ổn định lâu dài trong nước mà hoạt tính và cấu trúc không thay đổi, giúp làm

tăng hiệu quả sử dụng của tinh dầu, cụ thể là tăng khả năng hấp thu và tăng sinh khả dụng có thể ứng dụng trong quy mô công nghiệp; đặc biệt, quy trình theo giải pháp hữu ích tạo ra hệ nano tinh dầu đảm bảo an toàn và có thể khuyến cáo tự nhiên cho sản phẩm, tạo ra các hạt đồng đều nhỏ hơn 100nm chứa hàm lượng dầu cao 20% tinh dầu, thời gian ổn định của hạt kéo dài, khả năng phân tán tốt hơn trong nước và ổn định trong hệ nước lâu dài mà vẫn giữ được cấu trúc ổn định của tinh dầu.

Để đạt được mục đích nêu trên, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình sản xuất hệ chất mang nano tinh dầu bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách gia nhiệt tinh dầu đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C;

(ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt hỗn hợp dietylen glycol monoetyl ete và lexitin theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 5:1,5 đến 6:1 đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, trong điều kiện chân không bằng hệ thống cô quay chân không, sau đó làm lạnh đến 30°C thì lần lượt tiến hành đánh sóng siêu âm trong vòng 30 phút, tiến hành khuấy từ và gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C trong vòng 30 phút, thu dung dịch cho vào hệ thống cô quay chân không và tiếp tục khuấy ở 100°C;

(iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 3:1,5 đến 4:1, tiếp tục giữ nhiệt độ pha phân tán sau khi bổ sung chất mang nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, đồng thời khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút trong môi trường hút chân không; sau đó đưa toàn bộ hỗn hợp dung dịch qua hệ thống máy đồng nhất áp suất cao được tích hợp đầu phun phân tán;

(iv) bổ sung propylen glycol monocaprylat (Capryol 90) vào hỗn hợp dung dịch thu được ở bước (iii) theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 4:1,5 đến 4,5:1, tiếp tục giữ nhiệt độ hỗn hợp dung dịch sau khi bổ sung propylen glycol monocaprylat nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, đồng thời khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút trong môi trường hút chân không;

(v) tạo hệ chất mang nano tinh dầu bằng cách làm lạnh hỗn hợp thu được đến 25°C, đồng nhất hỗn hợp bằng cách đánh sóng siêu âm sử dụng máy đồng nhất siêu âm từ 30 đến 60 phút để đạt kích thước hạt nhỏ hơn 100nm, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt độ trong thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng và tiến hành nhũ hóa hỗn hợp dung dịch trong thiết bị tạo nhũ ở tốc độ khuấy nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút, thu được hệ chất mang nano tinh dầu.

Theo một phương án thực hiện của quy trình theo giải pháp hữu ích, ở bước (ii) chuẩn bị chất mang, tỷ lệ khối lượng của hỗn hợp dietylen glycol monoethyl ete và lexitin là 5:1.

Theo một phương án thực hiện của quy trình theo giải pháp hữu ích, ở bước (iii), chất mang được bổ sung vào pha phân tán theo tỷ lệ khối lượng là 3:1.

Theo một phương án thực hiện của quy trình theo giải pháp hữu ích, ở bước (iv), propylen glycol monocaprylat (Capryol 90) được bổ sung vào hỗn hợp dung dịch thu được ở bước (iii) theo tỷ lệ khối lượng là 4:1.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Hình 1 là ảnh so sánh khả năng phân tán trong nước giữa tinh dầu (A); nano tinh dầu thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích (B).

Hình 2 là ảnh kết quả phổ đo TEM kích thước hạt nano tinh dầu thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích với kích thước nhỏ hơn 100nm.

### **Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích**

Quy trình sản xuất hệ chất mang nano tinh dầu theo giải pháp hữu ích được thực hiện như sau:

(i) Chuẩn bị pha phân tán bằng cách gia nhiệt tinh dầu đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C. Việc gia nhiệt tạo điều kiện để pha phân tán có thể kết hợp với chất mang tốt hơn.

(ii) Chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt hỗn hợp dietylen glycol monoethyl ete và lexitin theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 5:1,5 đến 6:1, tốt nhất là 5:1 đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, trong điều kiện chân không bằng hệ thống cô quay chân không trong thời gian từ 30 đến 60 phút, sau đó làm lạnh đến 30°C thì lần lượt tiến hành đánh sóng siêu âm trong vòng 30 phút, tiến hành khuấy từ và gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C trong vòng 30 phút, thu dung dịch cho vào hệ thống cô quay chân không và tiếp tục khuấy ở 100°C trong 30 đến 60 phút.

Khi sử dụng, tinh dầu dễ bị biến tính do ánh sáng, nhiệt độ, thường bị phá hủy trong đường tiêu hóa. Vì vậy cần quy trình sản xuất hạt tiểu phân chứa tinh dầu, 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 chất mang theo giải pháp hữu ích được sử dụng trong các ngành công nghiệp thực phẩm và dược phẩm, nên các chất mang được lựa chọn sử dụng phải có độ an toàn cao, không có độc tính và ít tác dụng phụ. Dietylen glycol monoethyl ete là một hỗn hợp của monoeste propylen glycol và dieste của axit béo bao gồm chủ yếu là axit caprylic. Hàm lượng monoeste và dieste khác nhau đối với hai loại propylen glycol monocaprylat (Type I và Type

II), chất này được công nhận an toàn. Với đặc tính là chất mang hòa tan chuyên dụng cho thuốc tiêm, dung dịch (Dược và Thú y), tác nhân điều chỉnh ổn định độ nhớt, tạo dịch vi nhũ tương, dietylen glycol monoethyl ete giúp nhũ hóa và tạo hệ chất mang tốt giúp tăng hấp thu. Tuy nhiên, chất mang này nếu dùng trên da liều cao sẽ gây kích ứng, lượng mang tinh dầu tối đa không quá 10%. Lexitin là một chất phụ gia thực phẩm rất phổ biến và được châu Âu công nhận là an toàn với sức khỏe con người. Lexitin có bản chất là một loại phospholipid, thành phần có trong mỗi tế bào của cơ thể con người. Công thức hóa học của lexitin cho thấy lexitin là chất béo tuy nhiên thành phần cấu tạo lên phân tử lexitin lại có thể hòa tan trong nước. Điều này giúp lexitin nhũ tương hóa tinh dầu, giúp chúng phân tán trong nước, tuy nhiên bản thân lexitin chỉ có thể tải tối đa 5-10% hoạt chất và để tải chất hiệu quả cần đạt độ tinh nhất định, quy trình phân tách phức tạp, giá chất này rất cao, các quy trình làm mỹ phẩm chỉ sử dụng lexitin còn nhiều tạp, chưa tinh, hiệu quả mang thấp. Do đó để tạo hệ chất mang ổn định và an toàn cho người dùng, sản phẩm có thể sử dụng được trên da và cả đường uống, việc kết hợp giữa dietylen glycol monoethyl ete và lexitin theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 5:1,5 đến 6:1, tốt nhất là 5:1 tạo hiệu quả mang tối ưu lên đến hơn 20% tinh dầu, mà vẫn đảm bảo tạo hạt nano có kích thước dưới 100nm, phân tán hoàn toàn trong nước, tạo hệ dung dịch trong đồng nhất, đây là điểm khác biệt hoàn toàn và tạo hiệu quả mang vượt trội so với các quy trình đã có hiện nay.

Nếu tỷ lệ giữa dietylen glycol monoethyl ete và lexitin nhỏ hơn 5:1,5 thì khả năng chất mang tạo thành không mang được toàn bộ lượng dầu, dẫn đến kích thước hạt không đồng nhất, hệ tạo thành không ổn định, dễ tách lớp; còn nếu tỷ lệ nêu trên cao hơn 6:1 thì lượng lexitin sẽ còn thừa trong hệ, gây lãng phí và cũng làm hệ kém ổn định hơn.

Ở bước tạo chất mang này, giải pháp hữu ích sử dụng dietylen glycol monoethyl ete và lexitin theo tỷ lệ đã nghiên cứu là khác với các giải pháp đã biết, cụ thể là với giải pháp nêu trong CN105640846 A (Wang Lu) tạo chế phẩm nhũ tương tinh dầu bạc hà bôi ngoài da tác dụng làm trắng đây là dạng nhũ dầu, dùng bôi trực tiếp, không có khả năng ứng dụng vào các sản phẩm khác, quy trình này chỉ sử dụng lecithin ở đây để ổn định hệ, không có khả năng duy trì ổn định hạt lâu dài, hệ nhũ tạo thành không có khả năng tan trong nước hoàn toàn khác với việc sử dụng dietylen glycol monoethyl ete và lexitin theo đúng tỉ lệ như giải pháp hữu ích. Theo giải pháp hữu ích tỷ lệ đã nghiên cứu của nhóm tác giả ở các điều kiện đã nêu giúp giảm tác động đến cấu trúc lexitin, đồng thời dietylen glycol monoethyl ete giúp tăng khả năng mang hoạt chất, sự kết hợp của 2 chất theo tỉ lệ đã nêu giúp tăng hiệu quả tải chất hơn nhiều lần so với chỉ sử dụng lexitin.

(iii) Bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 3:1,5 đến 4:1, tốt nhất là 3:1, tiếp tục giữ nhiệt độ pha phân tán sau khi bổ sung chất mang nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, đồng thời khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút trong môi trường hút chân không trong thời gian nằm trong khoảng từ 30 đến 60 phút; sau đó đưa toàn bộ hỗn hợp dung dịch qua hệ thống máy đồng nhất áp suất cao được tích hợp đầu phun phân tán.

Với tỷ lệ khối lượng chất mang và pha phân tán nằm trong khoảng từ 3:1,5 đến 4:1, tốt nhất là 3:1, hiệu suất phản ứng tối ưu nhất, đảm bảo toàn bộ chất trong pha phân tán được chất mang mang hết và không bị thừa chất mang trong hệ.

Sự kết hợp của chất mang lúc này là hỗn hợp dietylen glycol monoethyl ete và lexitin với các bước xử lý chuyên biệt giúp đạt hiệu quả tiếp xúc và bao gói pha phân tán tối ưu nhất. Việc sử dụng hệ thống máy đồng nhất áp suất cao (high pressure homogenizer) được tích hợp đầu phun phân tán giúp tăng hiệu quả bao gói

đồng thời cải thiện độ bền của màng bao sinh học, các đầu ưa dầu được tiếp xúc hoàn toàn và tạo liên kết tối ưu. Nhóm tác giả đã nghiên cứu tạo đầu phun phân tán để tích hợp với máy để không chỉ dùng đồng nhất áp suất cao để tạo hạt mà còn giúp các hạt này phân tán ngay sau khi hình thành tránh hiện tượng các hạt bị dính nhập lại với nhau trước khi được bổ sung với các chất giúp dẫn hệ ở bước tiếp theo. Điều này rất quan trọng để tăng sự ổn định của hệ nano, giúp tăng hiệu suất và thời gian ổn định của hệ.

(iv) Bổ sung propylen glycol monocaprylat (Capryol 90) vào hỗn hợp dung dịch thu được ở bước (iii) theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 4:1,5 đến 4,5:1, tốt nhất là 4:1, tiếp tục giữ nhiệt độ hỗn hợp dung dịch sau khi bổ sung propylen glycol monocaprylat nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, đồng thời khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút trong môi trường hút chân không trong thời gian nằm trong khoảng từ 30 đến 60 phút.

Bằng các nghiên cứu lý thuyết và thực nghiệm, các tác giả giải pháp hữu ích nhận thấy rằng để điều chế nano tinh dầu 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 chất mang dựa vào đặc điểm của hệ vi nhũ. Vì vậy, các tác giả giải pháp hữu ích đã lựa chọn chất nhũ hóa propylen glycol monocaprylat (Capryol 90), bởi vì propylen glycol monocaprylat (Capryol 90) là một chất hoạt động bề mặt không tan trong nước không ion được sử dụng làm chất hoạt động bề mặt trong công thức nhũ tương và vi nhũ tương chất thân dầu, không có độc tính và độ an toàn cao. Việc bổ sung propylen glycol monocaprylat (Capryol 90) vào hỗn hợp dung dịch thu được ở bước (iii) theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 4:1,5 đến 4,5:1, tốt nhất là 4:1 đảm bảo chỉ số HLB của hệ phù hợp để có thể phân tán trong pha nước, nếu tỷ lệ thấp hơn thì hệ sẽ thân dầu khó phân tán tốt trong nước, nếu tỷ lệ lớn hơn hệ sẽ thân nước hơn nhưng kém ổn định.

(v) Tạo hệ chất mang nano tinh dầu bằng cách làm lạnh hỗn hợp thu được đến 25°C, đồng nhất hỗn hợp bằng cách đánh sóng siêu âm sử dụng máy đồng nhất siêu âm (Ultrasonication) từ 30 đến 60 phút để đạt kích thước hạt nhỏ hơn 100nm, kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt độ trong thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng và tiến hành nhũ hóa hỗn hợp dung dịch trong thiết bị tạo nhũ ở tốc độ khuấy nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút ở nhiệt độ phòng thu được hệ chất mang nano tinh dầu.

Hạt nano có xu hướng kết tụ, để phân tán hạt nano này cần phải cung cấp đủ năng lượng để tách các lực liên kết. Việc sử dụng máy đồng nhất siêu âm là một phương tiện hiệu quả trong việc phân tán hạt nano và giảm kích thước hạt nano, tạo ra các hạt có kích thước nhỏ hơn và kích thước đồng đều hơn. Sự phân tán và phá vỡ sự kết tụ của hạt nano là kết quả của hiện tượng xâm khí thực do sóng siêu âm. Khi siêu âm lan truyền vào trong dung môi, sẽ liên tục tạo ra các chu kỳ xen kẽ giữa áp suất cao và áp suất thấp, điều này tác động lên lực liên kết của hạt nano. Đồng thời, khi hàng loạt các bọt khí vỡ tung sẽ tạo ra một áp lực rất lớn tác động lên chùm hạt nano khiến chúng tách ra khỏi nhau dễ dàng. Từ các thử nghiệm, tác giả xác định các mốc thời gian đánh sóng siêu âm giúp tạo cấu trúc hạt theo nhu cầu của sản phẩm.

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

Hệ chất mang 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 tinh dầu và vật liệu mang được giữ trong quá trình phân tán, trong khi hệ chất mang có độ pH <7 thì liên kết này suy yếu dẫn đến hạt nano tinh dầu sẽ bị phá hủy trong đường tiêu hóa.

Hệ chất mang nano tinh dầu thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích có chỉ số cân bằng ưa nước – ưa béo HLB, nằm trong khoảng từ 13 đến 18 là hệ chất mang thân nước. Hệ chất mang này có các hạt tiểu phân chứa tinh dầu thân nước, không kết dính, kích thước của các hạt đồng đều ổn định, nên có thể tăng độ hòa tan trong nước, từ đó làm tăng khả năng ứng dụng vào nhiều loại sản phẩm khác nhau.

#### **Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích**

Ví dụ: Sản xuất 200g hệ chất mang nano tinh dầu

Chuẩn bị pha phân tán: cho 10g tinh dầu khuấy với tốc độ 400 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C cho đến khi đều.

Chuẩn bị chất mang: cho hỗn hợp gồm 25g Transcutol P (dietylen glycol monoethyl ete) và 5g lexitin được gia nhiệt đến 60°C, trong điều kiện chân không bằng hệ thống cô quay chân không trong 30 phút. Sau đó làm lạnh đến 30°C thì lần lượt tiến hành đánh sóng siêu âm trong vòng 30 phút, tiến hành khuấy từ và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong vòng 30 phút, thu dung dịch cho vào hệ thống cô quay chân không và tiếp tục khuấy ở 100°C trong vòng 30 phút.

Bổ sung 30g chất mang vào 10g pha phân tán đã chuẩn bị ở trên, tiếp tục gia nhiệt pha phân tán đã bổ sung chất mang đến 60°C, khuấy với tốc độ 600 vòng/phút, trong môi trường chân không trong 40 phút. Sau đó đưa toàn bộ hỗn hợp dung dịch hỗn hợp chất mang và pha phân tán này qua hệ thống máy đồng nhất áp suất cao được tích hợp đầu phun phân tán.

Bổ sung Capryol 90 vào hỗn hợp dung dịch thu được ở trên theo tỷ lệ khối lượng 4:1 tương ứng với 160g Capryol 90: 40g hỗn hợp nêu trên, tiếp tục giữ nhiệt độ hỗn hợp sau khi bổ sung Capryol 90 ở 60°C, khuấy với tốc 600 vòng/phút trong môi trường hút chân không trong 40 phút, thu được 200g hỗn hợp.

Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 25°C, sử dụng máy đồng nhất siêu âm (Ultrasonic homogenizer) công suất 200-400W, đồng nhất dung dịch trong 30 phút.

Lưu ý là thời gian đánh sóng siêu âm sẽ tác động đến kích thước hạt, để đạt hạt có kích thước từ 100 đến 500nm đánh sóng siêu âm từ 10 đến 20 phút; để đạt có kích thước nhỏ hơn 100nm đánh sóng siêu âm từ 30 đến 60 phút.

Kiểm soát chất lượng sản phẩm tạo thành được bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt trong suốt thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng. Sau đó thực hiện nhũ hóa ở tốc độ 500 vòng/phút, trong 30 phút, ở nhiệt độ phòng trước khi chiết rót. Thu được 200g hệ chất mang nano tinh dầu 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 tinh dầu nguyên liệu và hệ chất mang nano tinh dầu hoàn toàn trùng khớp. Điều này cho thấy hệ chất mang thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính tinh dầu trong quá trình nano hóa. Sử dụng phương pháp đo phổ bằng UV-Vis để định lượng hàm lượng tinh dầu trong hệ chất mang. Kết quả cho thấy nồng độ tinh dầu trong hệ chất mang nano tinh dầu nằm trong khoảng 20%.

Tiến hành đo kích thước hạt nano tinh dầu bằng kính hiển vi điện tử quét TEM (**Kính hiển vi điện tử truyền qua** - *transmission electron microscopy*, viết

tất: TEM) được thể hiện theo Hình 2 cho thấy kích thước hạt dao động nằm trong khoảng từ 10nm đến 50nm chiếm tỷ lệ gần như tối đa 100% trong dung dịch.

**Kích thước hạt được đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (Dynamic Light Scattering - DLS):** Các hạt lơ lửng trong một chất lỏng liên tục trải qua chuyển động ngẫu nhiên, và kích thước của các hạt trực tiếp ảnh hưởng đến tốc độ của chúng. Hạt nhỏ di chuyển nhanh hơn so với những hạt lớn hơn. Trong DLS, ánh sáng đi qua mẫu, và ánh sáng tán xạ được phát hiện và ghi nhận ở một góc độ nhất định.

**Thế zeta hay điện thế động:** điện thế giữa pha phân tán và môi trường phân tán.

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

| Nano tinh dầu với nghiệm thức để đạt kích thước hạt nhỏ hơn 100nm |            | Đường kính (nm) | Mật độ % | Chiều rộng (nm) |
|---|------------|-----------------|----------|-----------------|
| Kích thước hạt trung bình (d.nm): 15,90                           | Đỉnh phổ 1 | 15,90           | 100      | 2,516           |
| Pdl: 0,136  | Đỉnh phổ 2 | 0,00            | 0,00     | 0,00            |
| Khả năng chặn: 0,939  | Đỉnh phổ 3 | 0,00            | 0,00     | 0,00            |
| Kết quả đánh giá: tốt   |            |                 |          |                 |

Phân tích: số liệu từ bảng này phản ánh kích thước hạt trung bình là 15,90nm, chiếm 100% mật độ trong hệ.

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

Từ kết quả trên thấy rằng, việc sử dụng chất mang dietylen glycol monoethyl ete và lexitin kết hợp với Capryol 90, thu được hệ chất mang có các hạt tiểu phân có kích thước nhỏ từ 10nm đến 50 nm, có ổn định cao (>12 tháng), tan tốt trong nước và sau khi hoà tan trong nước hệ ổn định >7 ngày, giá trị thế Zeta lớn chỉ ra rằng các hạt tích điện lớn và hệ có xu hướng bền vững.

Theo Hình 1, là ảnh so sánh khả năng phân tán trong nước giữa tinh dầu đã biết và nano tinh dầu thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích, trong đó bình A thể hiện tinh dầu đã biết phân tán trong nước, bình B thể hiện nano tinh dầu phân tán trong nước thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích. Nano tinh dầu thu được bằng quy trình theo giải pháp hữu ích phân tán hoàn toàn trong nước tạo dung dịch trong suốt, đồng nhất, trong khi tinh dầu đã biết không tan trong nước, nổi trên bề mặt.

Theo Hình 2, là kết quả ảnh phổ đo TEM kích thước hạt nano tinh dầu thu được bằng quy trình giải pháp hữu ích, cho thấy kích thước hạt trung bình dao động trong khoảng 10-50nm.

### **Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích**

Quy trình sản xuất hệ chất mang nano tinh dầu theo giải pháp hữu ích đã thành công trong việc sản xuất hệ chất mang có các hạt tiểu phân nano tinh dầu có kích thước nhỏ, từ 10 đến 50nm, đồng đều và khả năng hòa tan tốt trong nước mà vẫn giữ được cấu trúc, hoạt tính tinh dầu trong quá trình nano hóa.

Các chất được sử dụng trong quy trình sản xuất nano tinh dầu phân tán tốt trong nước có độ an toàn cao, không độc hại và ít tác dụng phụ, nên hệ chất mang nano tinh dầu 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 sản xuất hệ chất mang nano tinh dầu bao gồm các bước:

(i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách gia nhiệt tinh dầu đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C;

(ii) chuẩn bị chất mang bằng cách gia nhiệt hỗn hợp dietylen glycol monoetyl ete và lexitin theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 5:1,5 đến 6:1 đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, trong điều kiện chân không bằng hệ thống cô quay chân không, sau đó làm lạnh đến 30°C thì lần lượt tiến hành đánh sóng siêu âm trong vòng 30 phút, tiến hành khuấy từ và gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C trong vòng 30 phút, thu dung dịch cho vào hệ thống cô quay chân không và tiếp tục khuấy ở 100°C;

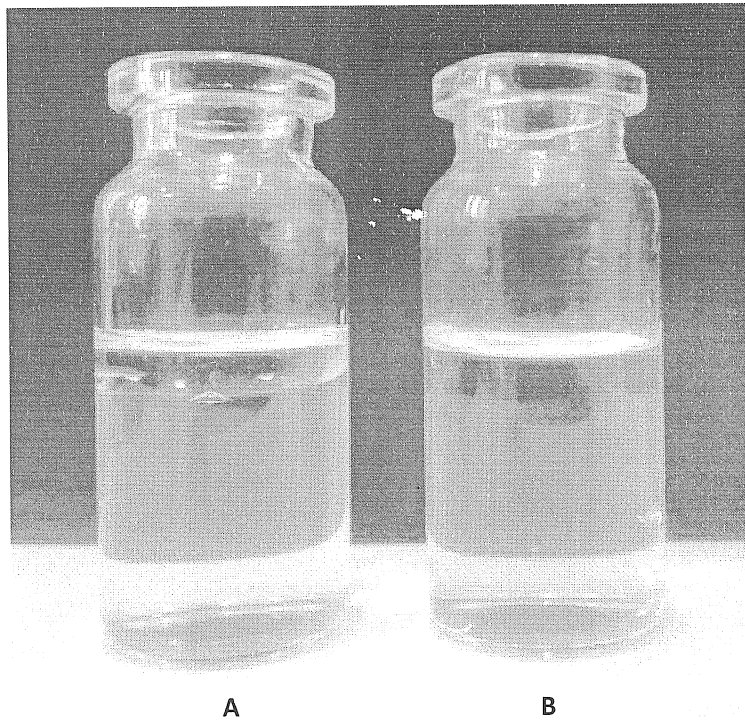
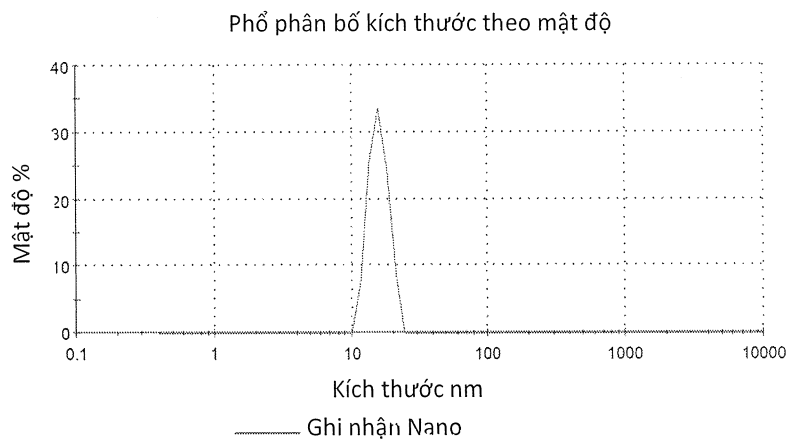
(iii) bổ sung chất mang vào pha phân tán theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 3:1,5 đến 4:1, tiếp tục giữ nhiệt độ pha phân tán sau khi bổ sung chất mang nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, đồng thời khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút trong môi trường hút chân không; sau đó đưa toàn bộ hỗn hợp dung dịch qua hệ thống máy đồng nhất áp suất cao được tích hợp đầu phun phân tán;

(iv) bổ sung propylen glycol monocaprylat (Capryol 90) vào hỗn hợp dung dịch thu được ở bước (iii) theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 4:1,5 đến 4,5:1, tiếp tục giữ nhiệt độ hỗn hợp dung dịch sau khi bổ sung propylen glycol monocaprylanằm trong khoảng từ 60 đến 100°C, đồng thời khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút trong môi trường hút chân không;

(v) tạo hệ chất mang nano tinh dầu bằng cách làm lạnh hỗn hợp thu được đến 25°C, đồng nhất hỗn hợp bằng cách đánh sóng siêu âm sử dụng máy đồng nhất siêu âm từ 30 đến 60 phút để đạt kích thước hạt nhỏ hơn 100nm, kiểm soát chất

lượng sản phẩm tạo thành bằng cách cho hòa tan vào nước và đo độ trong, nếu không đạt độ trong thì tiếp tục gia nhiệt và đo độ trong 30 phút một lần cho đến khi kiểm tra thấy trong suốt, dừng phản ứng và tiến hành nhũ hóa hỗn hợp dung dịch trong thiết bị tạo nhũ ở tốc độ khuấy nằm trong khoảng từ 400 đến 800 vòng/phút, thu được hệ chất mang nano tinh dầu.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó tỷ lệ dietylen glycol monoethyl ete và lexitin theo khối lượng là từ 5:1.

**Hình 1****Hình 2**