



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

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

(11)



2-0003326

(51) **A61K 36/00**
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2020-00283

(22) 22/06/2020

(45) 25/08/2023 425

(43) 27/12/2021 405

(73) Trung tâm Nghiên cứu triển khai Khu Công nghệ cao (VN)

Lô I3 đường N2 khu Công Nghệ Cao, phường Tân Phú, quận 9, thành phố Hồ chí Minh

(72) Huỳnh Trọng Phát (VN); Ngô Võ Kế Thành (VN); Nguyễn Đăng Giang (VN); Trần Thị Lệ Khanh (VN); Hồ Minh Thư (VN).

(54) CHẾ PHẨM TRỊ VIÊM DA DO KHUẨN PROPIONIBACTERIUM ACNES (P. ACNES)
VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm trị viêm da do khuẩn Propionibacterium acnes (P. Acnes) bao gồm: nano vàng đa nhánh nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1% khối lượng; nano quercetin hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng; chiết xuất từ rau dấp cá (Houttuynia cordata) nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng; chiết xuất lô hội (Aloe vera) nằm trong khoảng từ 20% đến 60% khối lượng. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm điều trị viêm da do khuẩn *Propionibacterium acnes* (P. acnes) và phương pháp bào chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Propionibacterium acnes (P.acnes) còn gọi là *Corynebacterium acnes*, một loại trực khuẩn gram dương, kỵ khí. Vi khuẩn P.acnes là nguyên nhân gây ra viêm ở quanh nang lông tuyến bã nhờn trên da, tạo thành các sẩn, mụn mủ và nang cục (là các biểu hiện lâm sàng đặc trưng của trứng cá viêm). Điều trị tại chỗ thường được khuyến cáo cho các trường hợp mụn từ nhẹ đến trung bình. Các chế phẩm thường được sử dụng nhất là: kháng sinh, retinoids-một dạng của vitamin A, và các chất khác như benzoyl peroxit (benzoyl peroxide), azelaic axit, salicylic axit và dapson (dapsone).

Kháng sinh được điều chế dưới dạng chất lỏng, dung dịch, gel, và chế phẩm đậm đặc. Cơ chế hoạt động chính của kháng sinh tại chỗ là ức chế sự viêm nhiễm gây ra bởi vi khuẩn chứ không có tác dụng diệt khuẩn trực tiếp. Với các bệnh nhân điều trị lâu dài, việc sử dụng kháng sinh toàn thân và tại chỗ làm giảm độ nhạy cảm với các kháng sinh và làm xuất hiện chủng kháng P.acnes trong khoảng 25% trường hợp.

Benzoyl peroxit dưới dạng sữa tẩy rửa được sử dụng trong việc điều trị trứng cá trên da diện rộng, như vùng ngực hoặc lưng. Trong các trường hợp trứng cá nặng khi kháng sinh toàn thân được chỉ định, benzoyl peroxit có thể góp phần làm giảm sự hình thành của các ổ viêm do vi khuẩn p.acnes kháng kháng sinh. Tác dụng phụ phổ biến nhất là gây kích ứng và bong tróc da. Benzoyl peroxit là nguyên nhân gây ra viêm da kích ứng do nồng độ thuốc ví dụ như khô da, ngứa da, tróc vảy, hồng ban.

Retinoid axit lần đầu tiên được sử dụng trong điều trị trứng cá cách đây hơn 3 thập niên. Retinoid tại chỗ được lựa chọn để điều trị trứng cá nhẹ, đặc biệt là nhân mụn trứng cá với ít tổn thương bị viêm.

Như vậy, Retinoid và kháng sinh dùng tại chỗ và toàn thân là thuốc tân dược chính lựa chọn cho điều trị trứng cá do khuẩn P.acnes. Nhưng tác dụng phụ thường gặp và chiếm tỷ

lệ cao, gây lo ngại nhiều cho những bệnh nhân. Do đó, một phương pháp điều trị hiệu quả, an toàn, ít tác dụng phụ, đặc biệt là các chế phẩm mỹ phẩm hỗ trợ điều trị viêm da do khuẩn *P.acnes* có nguồn gốc từ các chiết xuất thiên nhiên và công nghệ Nano diệt khuẩn đang được nhiều người quan tâm, không chỉ ở Việt Nam mà còn trên thế giới.

Có rất nhiều công trình nghiên cứu về khả năng kháng khuẩn của nano kim loại đã được công bố trong những năm gần đây và được xem là một trong những phương pháp hứa hẹn thay thế cho thuốc kháng sinh. Các loại nano kim loại có tính chất kháng khuẩn phổ biến bao gồm vàng, bạc, đồng, TiO_2 , CuO , ZnO ,... trong đó, phổ biến nhất là bạc và vàng. Bạc, ion bạc và nano bạc có tính kháng khuẩn tốt nên được sử dụng rất nhiều trong các sản phẩm thương mại như lõi lọc nước, băng gạc vết thương, lưới lọc trong các sản phẩm điện gia dụng,... Nhưng nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh rằng ion Ag^+ và nano bạc có khả năng gây độc tế bào, ngay ở nồng độ rất thấp (10 ppm), theo công bố của các nhóm tác giả Young-Man Cho (Size-dependent acute toxicity of silver nanoparticles in mice, *J Toxicol Pathol*, 2018), Sam Lekamge (The toxicity of coated silver nanoparticles to *Daphnia carinata* and trophic transfer from alga *Raphidocelis subcapitata*, *PLoS One*, volume 14, 2019) và Vazquez-Munoz (Toxicity of Silver Nanoparticles in Biological Systems: Does the Complexity of Biological Systems Matter, *Toxicol Lett*, volume 276, 2017).

Bên cạnh đó, vàng cũng như nano vàng được xem là vật liệu có tính tương thích sinh học cao, không gây độc tế bào, rất thích hợp ứng dụng trong y sinh. Tuy nhiên, tính kháng khuẩn của nano vàng (dạng cầu) lại rất thấp, khó ứng dụng làm vật liệu kháng khuẩn, theo công bố của A. Mubarak Ali (Plant extract mediated synthesis of silver and gold nanoparticles and its antibacterial activity against clinically isolated pathogens, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, volume 85, 2011) và Rehab M. Amin (Rapid and sensitive microplate assay for screening the effect of silver and gold nanoparticles on bacteria, *Nanomedicine*, volume 4, 2009).

Trong những nghiên cứu gần đây đã phát hiện ra nano vàng có cấu trúc đa nhánh (hoặc dạng sao) có khả năng kháng khuẩn rất tốt, thích hợp thay thế chất kháng sinh làm vật liệu kháng khuẩn trong các sản phẩm y sinh, thuốc hoặc các chế phẩm mỹ phẩm. Nano vàng

đa nhánh được chế tạo bằng phương pháp mầm trung gian với hệ đơn chất hoạt động bề mặt. Hạt tạo ra có kích thước lõi lớn hơn 100nm, ngoài ra chiều dài nhánh ngắn và không có nhánh phụ. Trong khi đó, theo nhiều nghiên cứu hiệu quả kháng khuẩn của nano vàng dạng đa nhánh tỷ lệ thuận với số lượng nhánh và chiều dài nhánh.

Quercetin là một loại flavonoid (nhóm hợp chất có nhiều tác dụng sinh học) thường được tìm thấy trong các loại hoa quả và rau củ, đặc biệt là trong hành tây, hoa hòe. Quercetin có tác dụng chống viêm, chống dị ứng, và điều chỉnh miễn dịch. Nó thúc đẩy sản xuất collagen và sự co lại của các nguyên bào sợi từ sẹo lồi và sẹo phì đại, giúp chống thâm và chống sẹo. Nó có thể giúp ngăn chặn sự giải phóng histamin và các chất trung gian phản ứng dị ứng khác, giúp hỗ trợ điều trị cho da “bị nghiện corticoids” do mỹ phẩm. Tuy nhiên, một nhược điểm của quercetin là không tan trong nước, vì vậy gặp nhiều hạn chế nếu muốn sử dụng trong mỹ phẩm. Để giải quyết tình trạng này, các phân tử quercetin được tạo thành dạng hạt nano để tăng khả năng tan trong nước của quercetin. Hiện nay, có một vài phương pháp để tạo hạt nano quercetin như phương pháp pha đảo và vi nhũ hóa tốc độ cao. Ưu điểm của phương pháp pha đảo là thiết bị đơn giản, tuy nhiên có nhược điểm là kích thước hạt lớn, nồng độ nano quercetin thấp (khoảng 5µg/ml). Phương pháp vi nhũ hóa tốc độ cao có ưu điểm kích thước hạt nhỏ, độ bền cao, tuy nhiên nhược điểm là thiết bị phức tạp, sử dụng nhiều chất vi nhũ hóa và nồng độ hạt nano cũng không quá cao (khoảng 2%).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm điều trị viêm da do khuẩn *Propionibacterium acnes* (P.acnes) có chứa nano vàng đa nhánh, nano quercetin và chiết xuất thiên nhiên, có tác dụng kháng khuẩn, chống sẹo và thâm cho da, kháng histamin, giúp hỗ trợ phục hồi da do “nghiện corticoids” và không sử dụng kháng sinh.

Chế phẩm trị viêm da do khuẩn *Propionibacterium acnes* (P. Acnes) bao gồm (tính theo tỉ lệ phần trăm khối lượng):

- nano vàng đa nhánh nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 % khối lượng;
- nano quercetin hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng;
- chiết xuất từ rau dấp cá (*Houttuynia cordata*) nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng;

chiết xuất lô hội (Aloe vera) nằm trong khoảng từ 20% đến 60% khối lượng;
 chất giữ ẩm nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng;
 chất tạo gel nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% khối lượng; và
 nước cất vừa đủ 100%.

Ngoài ra, trong chế phẩm còn chứa chất tạo hương có nguồn gốc tự nhiên chiếm từ 0,5% đến 1%; và chất bảo quản chiếm từ 0,5 đến 1%.

Theo một phương án, sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm trị viêm da do khuẩn *Propionibacterium acnes* (P. Acnes) bao gồm các bước sau:

i) tạo hỗn hợp từ chiết xuất lô hội và nước cất với tỷ lệ là 3:5, trong đó chiết xuất lô hội (Aloe vera) nằm trong khoảng từ 20% đến 60% tổng khối lượng, khuấy trong thời gian 10 phút với tốc độ 2000 vòng/phút;

ii) tiếp tục cho chất tạo gel vào hỗn hợp ở bước i) với tỉ lệ từ 0,5% đến 2% tổng khối lượng, khuấy ở tốc độ 3000 vòng/phút đến khi tạo thành hỗn hợp gel phân tán đều và trong suốt;

iii) thêm các chất lần lượt theo thứ tự như sau vào hỗn hợp thu được ở bước ii):

nano vàng đa nhánh từ 0,01 đến 0,1 % tổng khối lượng;

nano quercetin từ 1 đến 10% tổng khối lượng;

chiết xuất rau diếp cá (*Houttuynia cordata*) từ 1 đến 10% tổng khối lượng;

chất giữ ẩm từ 1 đến 10% tổng khối lượng; và khuấy ở tốc độ 3000 vòng/phút đến khi tạo thành hỗn hợp đồng nhất;

iv) thêm chất tạo hương từ 0,5% đến 1% tổng khối lượng và chất bảo quản từ 0,5% đến 1% vào hỗn hợp thu được ở bước iii), khuấy ở tốc độ 3000 vòng/phút đến khi tạo thành hỗn hợp đồng nhất;

v) thu sản phẩm cuối cùng, chiết rót, đóng chai và bảo quản.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện ảnh TEM của nano vàng đa nhánh theo sáng chế.

Hình 2 thể hiện ảnh SEM của nano quercetin theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chế phẩm điều trị viêm da do khuẩn *P.acnes* là chế phẩm dạng gel, với các thành phần hoạt chất chính nano vàng đa nhánh, nano quercetin và chiết xuất thiên nhiên, bao gồm chiết xuất lô hội (*Aloe vera*) và chiết xuất diếp cá (*Houttuynia cordata*). Nano vàng đa nhánh có tác dụng kháng khuẩn, nano quercetin có tác dụng kháng viêm, giảm sẹo, giảm thâm, chiết xuất diếp cá có tác dụng kháng histamin (histamine), giải độc cho da, chiết xuất nha đam có tác dụng duy trì độ ẩm cho da. Ngoài ra, chế phẩm còn có một số thành phần phụ khác như chất giữ ẩm bao gồm glycerin có nguồn gốc thực vật, hyaluronic axit, polyethylen glycol; và chất tạo gel như xanthan gum, ecogel, cacboxymetyl xenlulozo (carboxymethyl cellulose).

Chế phẩm được bôi trực tiếp lên da, tại chỗ viêm. Chế phẩm điều trị viêm da do khuẩn *P.acnes* bao gồm các thành phần sau:

nano vàng đa nhánh nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 % khối lượng; trong đó nano có kích thước lõi 50 nm và nhánh dài từ 100nm đến 150nm và nhiều nhánh phụ được thể hiện như trong Hình 1;

nano quercetin hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng; trong đó nano quercetin có kích thước từ 50 nm đến 150 nm được thể hiện như trong Hình 2;

chiết xuất từ rau diếp cá (*Houttuynia cordata*) nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng;

chiết xuất lô hội (*Aloe vera*) nằm trong khoảng từ 20% đến 60% khối lượng;

chất giữ ẩm nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng;

chất tạo gel nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% khối lượng; và

nước cất vừa đủ 100%.

Ngoài ra, chế phẩm còn bao gồm chất tạo hương nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1% khối lượng và chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1% khối lượng.

Theo một phương án, sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm trị viêm da do khuẩn *Propionibacterium acnes* (*P. Acnes*) bao gồm các bước sau:

i) tạo hỗn hợp từ chiết xuất lô hội và nước cất với tỷ lệ là 3:5, trong đó chiết xuất lô hội (Aloe vera) nằm trong khoảng từ 20% đến 60% tổng khối lượng, khuấy trong thời gian 10 phút với tốc độ 2000 vòng/phút;

ii) tiếp tục cho chất tạo gel vào hỗn hợp ở bước i) với tỉ lệ từ 0,5% đến 2% tổng khối lượng, khuấy ở tốc độ 3000 vòng/phút đến khi tạo thành hỗn hợp gel phân tán đều và trong suốt;

iii) thêm các chất lần lượt theo thứ tự như sau vào hỗn hợp thu được ở bước ii):

nano vàng đa nhánh từ 0,01 đến 0,1 % tổng khối lượng;

nano quercetin từ 1 đến 10% tổng khối lượng;

chiết xuất rau diếp cá (*Houttuynia cordata*) từ 1 đến 10% tổng khối lượng;

chất giữ ẩm từ 1% đến 10% tổng khối lượng; và khuấy ở tốc độ 3000 vòng/phút đến khi tạo thành hỗn hợp đồng nhất và trong suốt;

iv) thêm chất tạo hương từ 0,5% đến 1% tổng khối lượng và chất bảo quản từ 0,5% đến 1% vào hỗn hợp thu được ở bước iii), khuấy ở tốc độ 3000 vòng/phút đến khi tạo thành hỗn hợp đồng nhất;

v) thu sản phẩm cuối cùng, chiết rót, đóng chai và bảo quản.

Theo một khía cạnh cụ thể, sáng chế còn đề cập đến quy trình chế tạo nano vàng đa nhánh bao gồm các bước sau:

i) tạo hỗn hợp bao gồm dung dịch muối vàng HAuCl_4 , dung dịch chất hoạt động bề mặt (HĐBM) chọn từ các chất trong nhóm các chất sau: cetyltrimmoni bromit $[(\text{C}_{16}\text{H}_{33})\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}]$, cetyltrimmoni clorit $[(\text{C}_{16}\text{H}_{33})\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}]$ hoặc benzyl dimethyl ammoni clorit $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{N}(\text{Cl})(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; trong đó tỷ lệ khối lượng dung dịch muối vàng HAuCl_4 và dung dịch chất hoạt động bề mặt là 1/100;

ii) thêm chất khử mạnh natri borohydrit (NaBH_4) được làm lạnh ở 4°C vào hỗn hợp muối vàng ở bước i), với tỷ lệ khối lượng là 1/40 và tạo thành dung dịch mầm vàng có kích thước $<10\text{ nm}$;

iii) tạo dung dịch nuôi bao gồm dung dịch muối vàng HAuCl_4 và hỗn hợp dung dịch chất hoạt động bề mặt bao gồm: natri dodecyl sunphat (SDS) và 3-(N,N

Dimethylmyristylammonio) propan sunphonat (SB3-14), trong đó tỷ lệ khối lượng dung dịch muối vàng HAuCl_4 và hỗn hợp dung dịch chất hoạt động bề mặt là 1/100; và thu được dung dịch nuôi;

iv) cho dung dịch mầm vàng thu được ở bước i) vào dung dịch nuôi thu được ở bước iii) với tỉ lệ khối lượng là 1/10;

v) thêm bạc nitrat (AgNO_3) vào hỗn hợp thu được ở bước iv) với tỉ lệ khối lượng là 1/100, điều chỉnh độ pH môi trường dung dịch bằng axit hoặc bazơ để đạt độ pH từ 5 đến 7;

vi) thêm chất khử yếu chọn từ các chất trong nhóm các chất sau: axit ascorbic hay hydroquinone vào dung dịch thu được ở bước v) với tỉ lệ khối lượng 1/10; dung dịch trở nên trong suốt;

vii) ly tâm hỗn hợp thu được ở bước vi) ở tốc độ 5000 vòng/phút trong vòng 10 phút, lọc lấy phần rắn, rửa lại bằng nước cất và thu được nano vàng đa nhánh.

Theo một khía cạnh cụ thể khác, sáng chế còn đề xuất quy trình chế tạo nano quercetin bao gồm các bước sau:

i) tạo hỗn hợp bao gồm quercetin, chất hoạt động bề mặt Tween 80 và nước cất, với tỉ lệ quercetin 10%, tỷ lệ chất hoạt động bề mặt Tween 80 là 1,25% và nước cất là 88,75%;

ii) thêm bi sứ zirconia có kích thước 0,2 mm vào hỗn hợp thu được ở bước i) với tỉ lệ 1:1;

iii) quay hỗn hợp thu được ở bước ii) ở vận tốc 300 vòng/phút trong 72 giờ, và thu được nano quercetin.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Chế tạo nano vàng đa nhánh có kích thước: lõi 50nm và nhánh 100nm.

Bước i) tạo hỗn hợp bao gồm 50 μl dung dịch muối vàng HAuCl_4 0,01M vào 950 μl nước cất. Sau đó cho thêm 1000 μl dung dịch cetyltrimmoni bromit nồng độ 0,2M và khuấy đều.

Bước ii) thêm 200 μ l natri borohydrit (NaBH_4) 0,1M được làm lạnh ở 4°C vào hỗn hợp muối vàng ở bước i), phản ứng thực hiện ở nhiệt độ phòng và tạo thành dung dịch mầm vàng có kích thước <10 nm. Dung dịch mầm sẽ chuyển sang màu nâu nhạt.

Bước iii) tạo dung dịch nuôi bao gồm 250 μ l dung dịch muối vàng HAuCl_4 0,01M, 1000 μ l 3-(N,N Dimethylmyristylammonio) propan sunphonat (SB3-14) nồng độ 0,2M, 250 μ l natri dodecyl sunphat (SDS) nồng độ 0,2M, và 1000 μ l nước cất vào khuấy đều.

Bước iv) cho 250 μ l dung dịch mầm vàng thu được ở bước i) vào dung dịch nuôi thu được ở bước iii);

Bước v) thêm 25 μ l dung dịch bạc nitrat (AgNO_3) 0,1M vào hỗn hợp thu được ở bước iv), điều chỉnh độ pH môi trường bằng dung dịch axit sunfuric đạt để độ pH từ 5 đến 7.

Bước vi) thêm 250 μ l axit ascorbic 0,1M vào dung dịch thu được ở bước v); dung dịch trở nên trong suốt; sau đó chuyển sang màu xanh cô-ban, chứng tỏ hạt nano vàng đa nhánh được tạo thành.

Bước vii) ly tâm hỗn hợp thu được ở bước vi) ở tốc độ 5000 vòng/phút trong vòng 10 phút, lọc lấy phần rắn để loại chất hoạt động bề mặt, rửa lại bằng nước cất và thu được nano vàng đa nhánh có kích: lõi 50nm và nhánh 100nm.

Ví dụ 2: Chế tạo nano vàng đa nhánh lõi 50nm và nhánh 150nm .

Bước i) tạo hỗn hợp bao gồm 50 μ l dung dịch muối vàng HAuCl_4 0,01M vào 950 μ l nước cất. Sau đó cho thêm 1000 μ l dung dịch cetyltri ammoni bromit nồng độ 0,2M và khuấy đều.

Bước ii) thêm 400 μ l natri borohydrit (NaBH_4) 0,1M được làm lạnh ở 4°C vào hỗn hợp muối vàng ở bước i), phản ứng thực hiện ở nhiệt độ phòng và tạo thành dung dịch mầm vàng có kích thước <10 nm. Dung dịch mầm sẽ chuyển sang màu nâu nhạt.

Bước iii) tạo dung dịch nuôi bao gồm 250 μ l dung dịch muối vàng HAuCl_4 0,01M, 1000 μ l 3-(N,N Dimethylmyristylammonio) propan sunphonat (SB3-14) nồng độ 0,2M, 250 μ l natri dodecyl sunphat (SDS) nồng độ 0,2M, và 1000 μ l nước cất vào khuấy đều;

Bước iv) cho 250 μ l dung dịch mầm vàng thu được ở bước i) vào dung dịch nuôi thu được ở bước iii);

Bước v) thêm 25 μ l dung dịch bạc nitrat (AgNO_3) 0,1M vào hỗn hợp thu được ở bước iv), điều chỉnh độ pH môi trường bằng dung dịch axit sunfuric đạt để độ pH từ 5 đến 7.

Bước vi) thêm 250 μ l axit ascorbic 0,1M vào dung dịch thu được ở bước v); dung dịch trở nên trong suốt; sau đó chuyển sang màu xanh cô-ban, chứng tỏ hạt nano vàng đa nhánh được tạo thành.

Bước vii) ly tâm hỗn hợp thu được ở bước vi) ở tốc độ 5000 vòng/phút trong vòng 10 phút, lọc lấy phần rắn để loại chất hoạt động bề mặt, rửa lại bằng nước cất và thu được nano vàng đa nhánh có kích: lõi 50nm và nhánh 150nm.

Ví dụ 3: Chế tạo nano quercetin

Bước i) tạo hỗn hợp bao gồm 10 gam quercetin, 1,25 gam chất hoạt động bề mặt Tween 80 và 88, 75 gam nước cất,

Bước ii) thêm 100 gam bi sứ zirconia có kích thước 0,2 mm vào hỗn hợp thu được ở bước i);

Bước iii) quay hỗn hợp thu được ở bước ii) ở vận tốc 300 vòng/phút trong 72 giờ, và thu được 10 gam dung dịch nano quercetin 10%.

Ví dụ 4: Bào chế chế phẩm điều trị viêm da do khuẩn P.acnes

STT	Thành phần (%)	TH1	TH2	TH3	TH4	TH5
01	Nước cất	32,48	37,24	47,73	57,09	32,99
02	Chiết xuất nha đam	50	50	40	30	50
03	Chiết xuất diếp cá	5	1	2	2	5
04	Nano vàng đa nhánh	0,02	0,01	0,02	0,01	0,01
05	Nano quercetin	5	5	2,5	2,5	2,5
06	Chất giữ ẩm glycerin, hyaluronic axit, polyethylen glycol	5	5	5	5	5
07	Chất tạo gel: xanthan gum, ecogel, cacboxymetyl xenlulozơ	1	0,5	1,5	2	1
08	Hương	0,5	0,75	1	0,15	2
09	Chất bảo quản : natri sorbit, neodefend.	1	0,5	0,25	1,25	1,5

Ví dụ 5: Chế tạo 100 chai chế phẩm trị viêm da do khuẩn *Propionibacterium acnes* (P. Acnes), mỗi chai 50ml, tương đương 5000 gam:

i) tạo hỗn hợp từ chiết xuất lô hội và nước cất, trong đó chiết xuất lô hội (Aloe vera) là 2500 gam, nước cất là 1674,5 gam, khuấy trong thời gian 10 phút với tốc độ 2000 vòng/phút;

ii) tiếp tục cho 50 gam xanthan gum vào hỗn hợp ở bước i), khuấy ở tốc độ 3000 vòng/phút đến khi tạo thành hỗn hợp gel phân tán đều và trong suốt;

iii) thêm các chất lần lượt theo thứ tự như sau vào hỗn hợp thu được ở bước ii):

nano vàng đa nhánh là 100 ppm, tương đương 0,5 gamvàng;

nano quercetin với khối lượng là 250 gam;

chiết xuất rau diếp cá (*Houttuynia cordata*) với khối lượng là 250 gam;

glycerin với khối lượng là 250 gam; và khuấy ở tốc độ 3000 vòng/phút đến khi tạo thành hỗn hợp đồng nhất và trong suốt;

iv) thêm 25 gam chất tạo hương và 50 gam natri sorbat vào hỗn hợp thu được ở bước iii), khuấy ở tốc độ 3000 vòng/phút đến khi tạo thành hỗn hợp đồng nhất;

v) thu sản phẩm cuối cùng, chiết rót 100 chai với mỗi chai 50ml, đóng chai và bảo quản.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm trị viêm da do khuẩn *Propionibacterium acnes* (P. Acnes), chế phẩm này bao gồm: nano vàng đa nhánh, nano quercetin, chiết xuất từ rau dấp cá (*Houttuynia cordata*) và chiết xuất lô hội (*Aloe vera*), trong đó:

nano vàng đa nhánh nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 % khối lượng chế phẩm;
 nano quercetin hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng chế phẩm;
 chiết xuất từ rau dấp cá (*Houttuynia cordata*) nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng chế phẩm;

chiết xuất lô hội (*Aloe vera*) nằm trong khoảng từ 20% đến 60% khối lượng chế phẩm.

2. Chế phẩm trị viêm da theo điểm 1, trong đó nano vàng đa nhánh có kích thước lõi 50 nm, nhánh dài từ 100nm đến 150nm và nhiều nhánh phụ.

3. Chế phẩm trị viêm da theo điểm 1, trong đó nano quercetin có kích thước từ 50 nm đến 150 nm.

4. Chế phẩm trị viêm da theo điểm 1, trong đó chế phẩm ở dạng gel.

5. Chế phẩm trị viêm da theo điểm 1, trong đó còn bao gồm (tính theo tỉ lệ phần trăm khối lượng chế phẩm):

chất giữ ẩm nằm trong khoảng từ 1% đến 10%;

chất tạo gel (chất nhũ hóa) nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2%;

chất tạo hương nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1%;

chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1%; và

nước cất vừa đủ 100%.

6. Chế phẩm trị viêm da theo điểm 4, trong đó chất giữ ẩm chọn từ nhóm các chất bao gồm glycerin có nguồn gốc thực vật, hyaluronic axit, polyethylen glycol.

7. Chế phẩm trị viêm da theo điểm 4, trong đó chất tạo gel chọn từ nhóm các chất bao gồm: xanthan gum, ecogel, cacboxymetyl xenlulozơ (carboxymethyl cellulose).

8. Chế phẩm trị viêm da theo điểm 4, trong đó chất bảo quản chọn từ nhóm các chất bao gồm: natri sorbat và/hoặc neodefend.

9. Phương pháp bào chế chế phẩm trị viêm da do khuẩn *Propionibacterium acnes* (P. Acnes) bao gồm các bước sau:

i) tạo hỗn hợp từ chiết xuất lô hội và nước cất với tỷ lệ là 3:5, trong đó chiết xuất lô hội (Aloe vera) nằm trong khoảng từ 20% đến 60% tổng khối lượng, khuấy trong thời gian 10 phút với tốc độ 2000 vòng/phút;

ii) tiếp tục cho chất tạo gel vào hỗn hợp ở bước i) với tỉ lệ từ 0,5-2% tổng khối lượng, khuấy ở tốc độ 3000 vòng/phút đến khi tạo thành hỗn hợp gel phân tán đều và trong suốt;

iii) thêm các chất lần lượt theo thứ tự như sau vào hỗn hợp thu được ở bước ii):

nano vàng đa nhánh từ 0,01 đến 0,1 % tổng khối lượng;

nano quercetin từ 1 đến 10% tổng khối lượng;

chiết xuất rau diếp cá (*Houttuynia cordata*) từ 1 đến 10% tổng khối lượng;

chất giữ ẩm từ 1% đến 10% tổng khối lượng; và khuấy ở tốc độ 3000 vòng/phút đến khi tạo thành hỗn hợp đồng nhất và trong suốt;

iv) thêm chất tạo hương từ 0,5% đến 1% tổng khối lượng và chất bảo quản từ 0,5% đến 1% vào hỗn hợp thu được ở bước iii), khuấy ở tốc độ 3000 vòng/phút đến khi tạo thành hỗn hợp đồng nhất;

v) thu sản phẩm cuối cùng, chiết rót, đóng chai và bảo quản.

10. Phương pháp chế tạo theo điểm 9, trong đó nano vàng đa nhánh có kích thước lõi 50 nm, nhánh dài từ 100nm đến 150nm và nhiều nhánh phụ.

11. Phương pháp chế tạo theo điểm 9, trong đó nano quercetin có kích thước từ 50 nm đến 150 nm.

12. Phương pháp chế tạo theo điểm 9, trong đó chất giữ ẩm chọn từ nhóm các chất bao gồm glycerin có nguồn gốc thực vật, hyaluronic axit, polyethylen glycol.

13. Phương pháp chế tạo theo điểm 9, trong đó chất tạo gel chọn từ nhóm các chất bao gồm: xanthan gum, ecogel, cacboxymetyl xenlulozơ (carboxymethyl cellulose).

14. Phương pháp chế tạo theo điểm 9, trong đó chất bảo quản chọn từ nhóm các chất bao gồm: natri sorbat và/hoặc neodefend.

15. Phương pháp chế tạo theo điểm 9, trong đó nano vàng đa nhánh được điều chế từ quy trình bao gồm các bước sau:

i) tạo hỗn hợp bao gồm dung dịch muối vàng HAuCl_4 , dung dịch chất hoạt động bề mặt (HĐBM) chọn từ các chất trong nhóm các chất sau: cetyltrimmonium bromit $[(\text{C}_{16}\text{H}_{33})\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}]$, cetyltrimmonium clorit $[(\text{C}_{16}\text{H}_{33})\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}]$ hoặc benzyl dimethyl ammonium clorit $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{N}(\text{Cl})(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; trong đó tỷ lệ khối lượng dung dịch muối vàng HAuCl_4 và dung dịch chất hoạt động bề mặt là 1/100;

ii) thêm chất khử mạnh natri borohydrit (NaBH_4) được làm lạnh ở 4°C vào hỗn hợp muối vàng ở bước i), với tỷ lệ khối lượng là 1/40 và tạo thành dung dịch mầm vàng có kích thước $<10\text{ nm}$;

iii) tạo dung dịch nuôi bao gồm dung dịch muối vàng HAuCl_4 và hỗn hợp dung dịch chất hoạt động bề mặt bao gồm: natri dodecyl sunphat (SDS) và 3-(N,NDimethylmyristylammonio) propan sunphonat (SB3-14), trong đó tỷ lệ khối lượng dung dịch muối vàng HAuCl_4 và hỗn hợp dung dịch chất hoạt động bề mặt là 1/100; và thu được dung dịch nuôi;

iv) cho dung dịch mầm vàng thu được ở bước i) vào dung dịch nuôi thu được ở bước iii) với tỷ lệ khối lượng 1/10;

v) thêm bạc nitrat (AgNO_3) vào hỗn hợp thu được ở bước iv) với tỷ lệ 1/100, điều chỉnh độ pH môi trường dung dịch bằng axit hoặc bazơ để đạt độ pH từ 5 đến 7;

vi) thêm chất khử yếu chọn từ các chất trong nhóm các chất sau: axit ascorbic hay hydroquinone vào dung dịch thu được ở bước v) với tỷ lệ khối lượng 1/10; dung dịch trở nên trong suốt;

vii) ly tâm hỗn hợp thu được ở bước vi) ở tốc độ 5000 vòng/phút trong vòng 10 phút, lọc lấy phần rắn, rửa lại bằng nước cất và thu được nano vàng đa nhánh.

16. Phương pháp chế tạo theo điểm 12, trong đó tỷ lệ giữa dung dịch natri dodecyl sunphat (SDS) và dung dịch 3-(N,NDimethylmyristylammonio) propan sunphonat (SB3-14) là 1: 4.

17. Phương pháp chế tạo theo điểm 9, trong đó nano quercetin được điều chế từ quy trình bao gồm các bước sau:

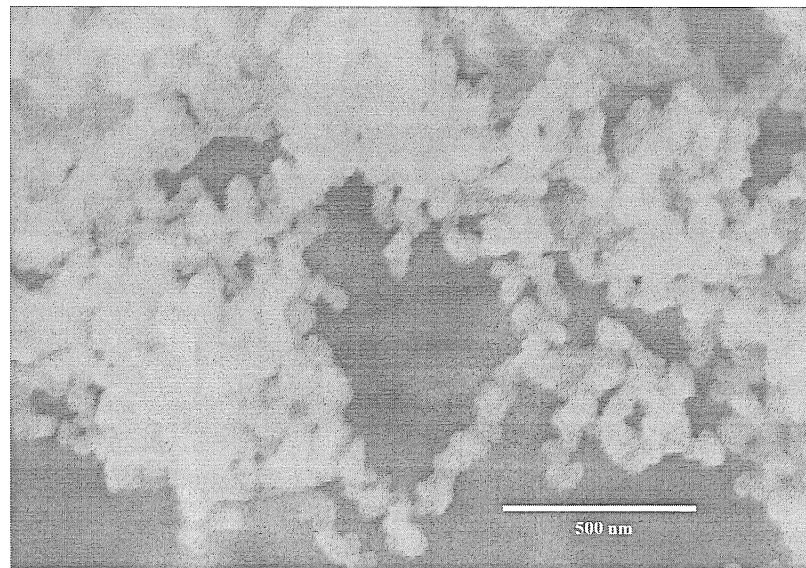
i) tạo hỗn hợp bao gồm quercetin, chất hoạt động bề mặt Tween 80 và nước cất, với tỷ lệ quercetin 10%, tỷ lệ chất hoạt động bề mặt Tween 80 là 1,25% và nước cất là 88,75%;

ii) thêm bi sứ zirconia có kích thước 0,2 mm vào hỗn hợp thu được ở bước i) với tỉ lệ 1:1;

iii) quay hỗn hợp hỗn hợp thu được ở bước ii) ở vận tốc 300 vòng/phút trong 72 giờ, và thu được nano quercetin.



Hình 1



Hình 2