



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

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

(11)



2-0003405

(51) **A61K 36/00; A61K 47/00**
2022.01

(13) **Y**

(21) 2-2023-00165

(22) 28/07/2021

(67) 1-2021-04671

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/10/2021 403

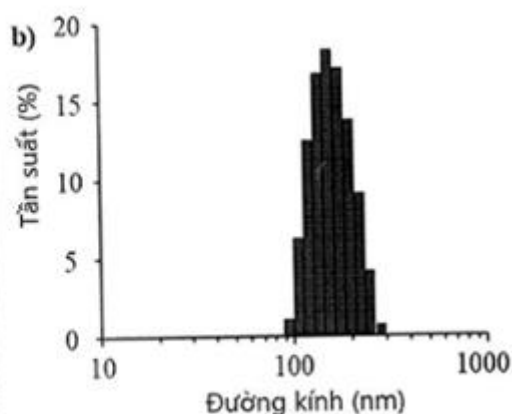
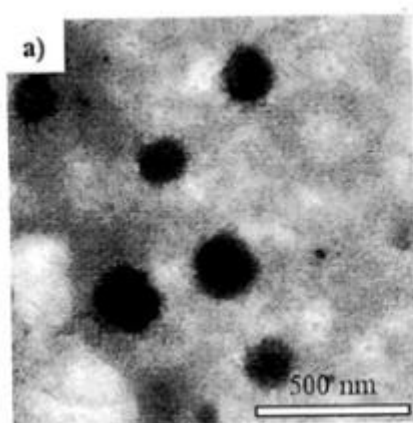
(73) Viện Khoa học Vật liệu Ứng dụng (VN)

1B, Đường Thanh Lộc 29, Khu phố 1, Phường Thanh Lộc, Quận 12, Thành phố Hồ Chí Minh

(72) Nguyễn Đại Hải (VN); Nguyễn Thị Ngọc Hời (VN); Huỳnh Bửu Thông (VN);
Trương Công Trị (VN); Huỳnh Ngọc Trinh (VN); Lê Ngọc Thùy Trang (VN).

(54) QUY TRÌNH SẢN XUẤT CHẾ PHẨM NANO CAO ỚT VÀ CHẾ PHẨM NANO CAO ỚT THU ĐƯỢC TỪ QUY TRÌNH NÀY

(57) Sáng chế đề cập tới quy trình sản xuất chế phẩm nano cao ớt và chế phẩm nano cao ớt thu được từ quy trình này. Quy trình theo sáng chế ứng dụng hệ phân tán nano được chuẩn bị từ dầu mù u, tween và lecithin để bao gói cao ớt, do đó tăng độ tan trong nước của cao ớt, cụ thể hơn là tăng ứng dụng của cao ớt trong sản xuất các sản phẩm tiêu dùng, chế phẩm dược liệu, dược phẩm và mỹ phẩm chứa cao ớt có giá trị cao. Chế phẩm nano cao ớt này có thể được ứng dụng trong việc sản xuất các sản phẩm tiêu dùng, chế phẩm dược liệu, dược phẩm và mỹ phẩm.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực hóa học nano. Cụ thể, sáng chế đề cập tới quy trình sản xuất chế phẩm nano cao ớt và chế phẩm nano cao ớt thu được từ quy trình này. Chế phẩm nano cao ớt này có thể được ứng dụng trong việc sản xuất các sản phẩm tiêu dùng, chế phẩm dược liệu, dược phẩm và mỹ phẩm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Xu hướng tìm kiếm các nguồn nguyên liệu có nguồn gốc từ tự nhiên dùng trong sản xuất các sản phẩm phục vụ cho đời sống của con người đã dẫn đến một số loại chiết xuất từ thảo dược được chú ý hơn hẳn, điển hình là cao ớt (cao chiết từ trái ớt *Capsicum* sp.). Ớt (*Capsicum* sp.) đã được nghiên cứu và thấy là có nhiều ứng dụng trong nhiều lĩnh vực như thực phẩm và y học. Ớt chứa nhiều hoạt chất có tác dụng hữu ích và hiện nay cũng có nhiều nghiên cứu để ứng dụng ớt như một loại thảo dược, và thường được sử dụng dưới dạng cao chiết do các lợi thế của cao chiết so với dạng thảo dược dạng tươi hoặc khô thông thường. Cao ớt có chứa capsaicinoid bao gồm một nhóm các phenol hóa học tan trong chất béo: capsaicin, dihydrocapsin, homocapsomsin và homodihydrocapsomsin. Trong đó, capsaicin và dihydrocapsomsin là những chất tương tự capsaicinoid có được tính có giá trị cao. Tuy nhiên, vấn đề gây trở ngại lớn nhất cho các nhà sản xuất khi sử dụng loại thảo dược này chính là độ tan của cao chiết. Cụ thể, cao ớt không tan trong nước. Đây cũng chính là nhược điểm chính của cao chiết này.

Với sự phát triển không ngừng về khoa học công nghệ, hệ phân tán nano (những hạt có kích thước từ 1 nm đến 1000 nm) đã nổi lên như một phương tiện vận chuyển tiềm năng. Hệ phân tán nano với cấu trúc thích hợp giúp phân tán tốt trong nước từ đó tăng sinh khả dụng cho hoạt chất được bao gói bên trong hệ. Trong y dược, hệ phân tán nano được phân loại theo thành phần cấu tạo bao gồm: tiểu phân nano polyme, tiểu phân nano vô cơ và tiểu phân nano lipid.

Trong đó, tiểu phân nano lipid là một trong những hệ phân tán nano nhận được nhiều sự tập trung nghiên cứu nhất trong những năm gần đây. Tiểu phân nano lipid có cấu tạo đa phân tử lipid gồm một màng đơn lipid bao quanh một lõi chứa lipit ở trạng thái rắn, lỏng hoặc rắn–lỏng ở nhiệt độ bảo quản cũng như ở nhiệt độ cơ thể (37°C). Hệ tiểu phân nano lipid rắn (SLN) đã được nghiên cứu phát triển từ những năm 1990 bằng việc thay thế lipid lỏng của một nhũ tương dầu/nước bằng một lipid rắn hoặc hỗn hợp nhiều lipid rắn. Mỗi tiểu phân có cấu tạo gồm một màng lipid đơn, bao quanh một lõi chứa cốt lipid rắn, dược chất nằm xen kẽ trong cốt lipid ở dạng hoà tan hoặc kết tinh. Kích thước trung bình của SLN nằm trong khoảng từ 40 nm đến 1000 nm được phân tán trong nước hoặc trong một dung dịch chất diện hoạt thân nước. SLN được nghiên cứu nhiều trong bào chế các dạng thuốc nhờ những ưu điểm như: độ ổn định vật lý cao, bảo vệ các dược chất kém bền, kiểm soát giải phóng dược chất (giải phóng nhanh hoặc duy trì), dung nạp tốt (đặc biệt thích hợp khi sử dụng cho các chế phẩm hấp thu qua da và niêm mạc), có thể phối hợp cả dược chất thân nước và thân dầu, tránh được việc sử dụng dung môi hữu cơ, dễ dàng mở rộng quy mô sản xuất. Tuy nhiên, SLN có nhiều nhược điểm như: hiệu suất nạp thuốc không cao, có hiện tượng tháo thuốc ra khỏi tiểu phân trong quá trình bảo quản do có sự chuyển dạng lipid từ dạng kém bền sang dạng bền vững hơn (hai dạng α và β' kém bền hơn so với dạng β), hiện tượng sắp xếp lại mạng lưới tinh thể của lipid làm giảm không gian chứa dược chất.

Hệ tiểu phân nano lipid thể hệ hai (NLC) đã được phát triển để khắc phục những hạn chế trên của SLN. NLC được bào chế bằng cách thay thế lipid rắn trong SLN bằng hỗn hợp lipid rắn và lipid lỏng, với tỉ lệ lipid lỏng từ 0,1% đến 30%. Do thêm vào một lượng lipid lỏng trong thành phần, hỗn hợp lipid có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn hẳn so với chỉ sử dụng lipid rắn, nhưng vẫn tồn tại ở thể rắn khi ở nhiệt độ dưới 40°C . Sử dụng thêm lipid lỏng giúp ức chế quá trình tái kết tinh của các phân tử dược chất. So với SLN, NLC có hiệu suất nạp thuốc cao hơn và tránh được hiện tượng rò rỉ thuốc ra khỏi hệ tiểu phân nano lipid. Dược chất có thể nằm giữa các chuỗi axit béo hoặc giữa các lớp lipid trong cấu trúc của NLC.

Một số nghiên cứu về việc sử dụng hệ phân tán nano trong việc tăng sinh khả dụng của các chiết xuất từ thảo dược đã được thực hiện. Năm 2107, Sanjukta Duarah và cộng sự đã nghiên cứu bào chế gel vitamin C bằng hệ phân tán nano. Vitamin C (50 mg) phối hợp với etyl xenluloza ở các nồng độ khác nhau (50 – 250 mg), sử dụng phương pháp bốc hơi dung môi và sau đó kết hợp với hydroxypropyl methyl xenluloza (HPMC) để tạo gel ở các nồng độ 3, 5 và 7%. Các công thức được đặc trưng bởi các tính chất lý hóa khác nhau như kích thước tiểu phân, hàm lượng thuốc, hiệu suất mang thuốc và tương tác thuốc–polyme. Công thức tối ưu (tỉ lệ DC:EC là 1:3, HPMC 3%) thể hiện sự giải phóng bền vững trong 8 giờ. Các nghiên cứu tính thấm qua da *in vivo* đã được thực hiện và xác định lượng thuốc được giải phóng qua da và lưu giữ lại. Các kết quả thu được từ nghiên cứu đã chứng minh được tiềm năng và sự phù hợp của hệ phân tán này trong điều trị. Tương tự nghiên cứu của Sanjukta Duarah, Abbaraju Krishna và cộng sự (2018) đã nghiên cứu bào chế tiểu phân nano etoricoxib chứa etyl xenluloza(EC) ứng dụng cho đường dùng tại chỗ. Tiểu phân nano được bào chế theo phương pháp kết tủa, trong đó EC đóng vai trò như một polyme mang thuốc. Đánh giá các tiểu phân nano về hiệu suất, hàm lượng thuốc, hiệu suất bẫy, khả năng nạp thuốc và giải phóng thuốc *in vitro*.

Tại Việt Nam, hệ phân tán nano đã được sử dụng như vật liệu bao gói để tăng tính tan của các dược chất không tan trong nước. Tuy nhiên, vẫn chưa có các nghiên cứu để ứng dụng hệ phân tán nano vào việc vận chuyển cao ốt. Do đó, vẫn chưa tận dụng được nguồn nguyên liệu đầy tiềm năng này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm nano cao ốt và chế phẩm nano cao ốt thu được từ quy trình này.

Quy trình theo sáng chế ứng dụng hệ phân tán nano được chuẩn bị từ dầu mù u, tween và lecithin để bao gói cao ốt, do đó tăng độ tan trong nước của cao ốt, cụ thể hơn là tăng ứng dụng của cao ốt trong sản xuất các sản phẩm tiêu dùng, chế phẩm dược liệu, dược phẩm và mỹ phẩm chứa cao ốt có giá trị cao. Chế phẩm nano cao ốt thu được có dạng nhũ tương dầu trong nước, có khả năng tan tốt trong nước, nên có độ sinh khả dụng

cao hơn, và là một sản phẩm tiềm năng để ứng dụng trong sản xuất các sản phẩm tiêu dùng, chế phẩm dược liệu, dược phẩm và mỹ phẩm có giá trị cao.

Mục đích và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên cụ thể hơn đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thông qua phần mô tả chi tiết các phương án ưu tiên theo sáng chế và dự tính rằng các mục đích và ưu điểm này là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là hình ảnh nano cao ốt được chụp bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (a); biểu đồ thể hiện kích thước hạt và phân bố kích thước hạt của nano cao ốt được đo bằng tán xạ ánh sáng động học (b).

Hình 2 là biểu đồ thể hiện thời gian giật mạnh đuôi (giây) của các nhóm chuột theo thời gian (nhóm chứng, nhóm bôi paracetamol/codein và nhóm bôi chế phẩm nano cao ốt theo sáng chế; (*) $p < 0,05$ so với lô chứng ở cùng thời điểm).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết với các phương án và những ví dụ thực hiện cụ thể, tuy nhiên, các phương án và những ví dụ này chỉ nhằm mục đích bộc lộ các phương án thực hiện sáng chế chứ không nhằm hạn chế phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế.

Quy trình sản xuất chế phẩm nano cao ốt được thực hiện như sau:

Chuẩn bị các thành phần để tạo hệ phân tán nano theo tỷ lệ % khối lượng:

Cao ốt: 0,1 – 5%;

Dầu mù u: 10 – 30%;

Tween: 5 – 15%;

Lecithin: 0 – 5%; và

Nước cất vừa đủ 100%.

Cao Ớt được sử dụng làm nguyên liệu trong quy trình theo sáng chế là chiết xuất ở dạng cao từ trái ớt (*Capsicum* sp.). Sản phẩm cao Ớt đóng vai trò vừa là dược chất vừa là pha dầu của hệ nhũ tương của chế phẩm nano cao Ớt. Cao Ớt có chứa capsaicinoit bao gồm một nhóm các phenol hóa học tan trong chất béo: capsaicin, dihydrocapsin, homocapsomsin và homodihydrocapsomsin. Trong đó, capsaicin và dihydrocapsomsin là những chất tương tự capsaicinoit có được tính có giá trị cao.

Dầu mù u, tween là lecithin là các thành phần có tác dụng nhũ hóa, trong đó tween và lecithin là các chất hoạt động bề mặt.

Lượng cao Ớt được sử dụng nằm trong khoảng 0,1 – 5% khối lượng. Lượng nano cao Ớt càng nhỏ thì dược tính của các sản phẩm chứa chế phẩm nano cao Ớt sẽ càng thấp. Lượng cao Ớt lớn hơn 5% khối lượng chế phẩm nano cao Ớt có thể tạo ra các hạt nhũ tương có kích thước lớn và sản phẩm sẽ có thời gian bảo quản ngắn.

Thành phần có tác dụng nhũ hóa có tác dụng giúp ổn định cấu trúc nhũ tương dầu trong nước của chế phẩm nano cao Ớt. Thành phần có tác dụng nhũ hóa có hai phần riêng biệt, phần thân dầu và phần thân nước. Phần thân dầu tạo liên kết với pha dầu và phần thân nước liên kết với pha nước bằng liên kết tĩnh điện, nhờ liên kết với cả hai pha dầu và pha nước sẽ giúp ổn định cấu trúc nhũ tương.

Lượng thành phần có tác dụng nhũ hóa nằm trong khoảng từ 10 đến 30% khối lượng chế phẩm nano cao Ớt. Qua các thử nghiệm, các tác giả sáng chế thấy rằng lượng của thành phần có tác dụng nhũ hóa nằm trong khoảng này cho cấu trúc nhũ tương ổn định nhất.

Thành phần có tác dụng nhũ hóa theo sáng chế được chọn từ một hoặc nhiều chất trong nhóm bao gồm dầu mù u, tween và lecithin. Các chất được lựa chọn là các chất có tính an toàn cao.

Nước cất đóng vai trò là pha nước của hệ nhũ tương của chế phẩm nano cao Ớt. Trong chế phẩm nano cao Ớt theo sáng chế, do cần tạo thành nhũ tương dầu trong nước, nên nước cất chiếm tỷ lệ lớn. Nước sử dụng để điều chế sản phẩm có thể là nước tự nhiên đã được xử lý sơ bộ chất lơ lửng và làm mềm. Tuy nhiên, để đảm bảo chất lượng và

an toàn hơn cho sản phẩm, khi thực hiện sáng chế, các tác giả sáng chế đã lựa chọn nước cất làm pha nước. Ngoài ra, có thể mua nước cất có bán sẵn trên thị trường để sử dụng.

Gia nhiệt dầu mù u từ từ lên đến nhiệt độ 60°C để đun chảy các thành phần rắn tạo hỗn hợp đồng nhất.

Hòa tan cao ốt vào dầu mù u đã đun chảy, đồng thời phân tán các thành phần chất hoạt động bề mặt tween và lecithin vào và thực hiện khuấy với tốc độ khuấy là 3000 vòng/phút cho đến khi phân tán đồng nhất, thu được pha thân dầu.

Phối hợp pha thân nước là nước cất và pha thân dầu bằng cách cho từ từ pha thân nước vào pha thân dầu, đồng thời khuấy đều với tốc độ khuấy là 3000 vòng/phút, thu được nhũ tương thô.

Tăng tốc độ khuấy lên 20000 vòng/phút trong 30 phút để đồng nhất hóa và giảm kích cỡ hạt nano, thu được nhũ tương nano. Sau đó đặt nhũ tương nano vào ngăn mát tủ lạnh (nhiệt độ từ 0 đến 10°C) trong 24 giờ để kết tinh các thành phần rắn, thu được chế phẩm nano cao ốt.

Chế phẩm nano cao ốt thu được là hệ phân tán đồng nhất, màu đỏ, dễ dàng phân tán vào môi trường nước. Chế phẩm này có thể được ứng dụng trong việc sản xuất các sản phẩm tiêu dùng, chế phẩm dược liệu, dược phẩm và mỹ phẩm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Quy trình sản xuất chế phẩm nano cao ốt

Chuẩn bị các nguyên liệu đầu vào của quy trình bao gồm cao ốt, dầu mù u, tween, lecithin cần đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn chất lượng cho chế phẩm nano cao ốt.

Chuẩn bị các thành phần để tạo hệ phân tán nano theo tỷ lệ % khối lượng như sau:

Cao ốt: 0,1 – 5%;

Dầu mù u: 20%;

Tween: 12%;

Lecithin: 1%; và

Nước cất vừa đủ 100%.

Dầu mù u, tween 80, lecithin: kết quả phân tích kiểm nghiệm của nhà sản xuất.

Cao ớt: đạt tiêu chuẩn chất lượng theo tiêu chuẩn cơ sở số TCCS 02:2020/VKHVLUD (Bảng 1).

Bảng 1. Tiêu chuẩn cơ sở của cao ớt

TT	Chỉ tiêu	Yêu cầu	Thực hiện
1	Hình thức, cảm quan	Chất lỏng đồng nhất, hơi sệt, màu đỏ hơi sẫm, mùi xốc, vị cay, dính vào tay gây nóng rát.	Đạt
2	Độ ẩm	$\leq 8\%$	Sấy: $5,49 \pm 0,51\%$
3	Giới hạn kim loại nặng	As $\leq 0,5 \mu\text{g/g}$ Cd $\leq 1,0 \mu\text{g/g}$ Pb $\leq 5,0 \mu\text{g/g}$ Hg $\leq 0,1 \mu\text{g/g}$	As: $0,14 \mu\text{g/g}$ Cd: Không phát hiện Pb: Không phát hiện Hg: $0,006 \mu\text{g/g}$
4	Định tính	Sắc ký lớp mỏng: Có vết đặc trưng của capsaicin HPLC: Có đỉnh đặc trưng của capsaicin	Đạt
5	Định lượng capsaicinoit (HPLC)	Capsaicinoit $\geq 6,5\%$ Nonivamit $\leq 5\%$ của capsaicinoit	Capsaicinoit: $18,11\%$ Nonivamit: $1,43\%$ của capsaicinoit
6	Độc tố nấm mốc	Aflatoxin B1 $\leq 5 \text{ ppb}$ Aflatoxin tổng $\leq 20 \text{ ppb}$	
7	Độ tan	Không tan trong nước	Đạt

Gia nhiệt dầu mù u từ từ lên đến nhiệt độ 60°C để đun chảy các thành phần rắn tạo hỗn hợp đồng nhất.

Hòa tan cao ớt vào dầu mù u đã đun chảy, đồng thời phân tán các thành phần chất hoạt động bề mặt tween và lecithin vào và thực hiện khuấy với tốc độ khuấy là 3000 vòng/phút cho đến khi phân tán đồng nhất, thu được pha thân dầu.

Phối hợp pha thân nước là nước cất và pha thân dầu bằng cách cho từ từ pha thân nước vào pha thân dầu, đồng thời khuấy đều với tốc độ khuấy là 3000 vòng/phút, thu được nhũ tương thô.

Tăng tốc độ khuấy lên 20000 vòng/phút trong 30 phút để đồng nhất hóa và giảm kích cỡ hạt nano, thu được nhũ tương nano. Sau đó đặt nhũ tương nano vào ngăn mát tủ lạnh (nhiệt độ từ 0 đến 10°C) trong 24 giờ để kết tinh các thành phần rắn, thu được chế phẩm nano cao ốt.

Hình ảnh chế phẩm nano cao ốt thu được được chụp bằng kính hiển vi điện tử truyền qua và kết quả đo kích thước hạt của nano cao ốt bằng tán xạ ánh sáng động học được thể hiện trong Hình 1.

Ví dụ 2: Đánh giá các đặc tính của chế phẩm nano cao ốt thu được từ quy trình tại Ví dụ 1

Sản phẩm được sử dụng trong các đánh giá là chế phẩm nano cao ốt thu được từ Ví dụ 1.

- Khả năng phân tán của chế phẩm nano cao ốt:

Chế phẩm cao ốt có khả năng phân tán hoàn toàn trong dầu thực vật cho dung dịch đồng nhất.

Kết quả đánh giá độ ổn định của hoạt chất capsaicin trong dầu mù u được thể hiện trong Bảng 2. Kết quả đánh giá cho thấy hàm lượng capsaicin trong dầu thực vật (dầu mù u) sau khi pha và sau một tháng không có sự thay đổi có ý nghĩa ($p > 0,05$). Do đó có thể kết luận trong môi trường dầu thực vật, capsaicin ổn định trong thời gian bảo quản ít nhất 1 tháng.

Bảng 2. Kết quả đánh giá độ ổn định của hoạt chất capsaicin trong dầu mù u

		Hàm lượng capsaicin (%)	
		Sau khi pha	Sau 1 tháng
Capsaicin trong dầu mù u	<i>Lần 1</i>	5,78	5,86
	<i>Lần 2</i>	5,72	5,89
	<i>Lần 3</i>	5,71	5,77
	<i>Trung bình</i>	$5,73 \pm 0,04$	$5,84 \pm 0,06$

- Tính chất hóa lý của chế phẩm nano cao ốt:

Tính chất hóa lý của sản phẩm được đánh giá trên 3 lô hệ phân tán nano cao ốt (Bảng 3). Kết quả thực nghiệm của các tác giả sáng chế cho thấy kích thước tiểu phân của 3 lô chế phẩm nano cao ốt khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) và đều cho kích thước trung bình nhỏ hơn 200 nm. Phân bố kích thước tiểu phân kiểu một đỉnh cùng với chỉ số đa phân tán thấp cho thấy chế phẩm nano cao ốt cho hạt đồng đều về kích thước. Giá trị thế zeta của 3 lô chế phẩm nano cao ốt cho thấy sản phẩm rất ổn định nhờ lực tương tác tĩnh.

Bảng 3. Kết quả phân tích tính chất hóa lý của 3 lô chế phẩm nano cao ốt

Chỉ tiêu		Lô 1	Lô 2	Lô 3
Tính chất		Hệ phân tán đồng nhất, màu đỏ, dễ dàng phân tán vào môi trường nước, không xuất hiện các hiện tượng kém bền.		
pH	<i>Lần 1</i>	5,1	5,0	5,0
	<i>Lần 2</i>	5,0	5,1	5,1
	<i>Lần 3</i>	5,1	5,1	5,1
	<i>Trung bình</i>	$5,07 \pm 0,06$	$5,07 \pm 0,06$	$5,07 \pm 0,06$
Độ nhớt (cP)	<i>Lần 1</i>	9,61	9,09	10,53
	<i>Lần 2</i>	9,65	9,55	10,76
	<i>Lần 3</i>	9,68	9,61	10,73
	<i>Trung bình</i>	$9,65 \pm 0,04$	$9,41 \pm 0,28$	$10,67 \pm 0,13$
Kích thước tiểu phân (nm)	<i>Lần 1</i>	147,5	147,2	146,3
	<i>Lần 2</i>	147,8	147,4	148,7
	<i>Lần 3</i>	145,1	150,5	145,2
	<i>Trung bình</i>	$146,8 \pm 1,5$	$148,4 \pm 1,8$	$146,7 \pm 1,8$
Kiểu phân bố kích thước tiểu phân		Một đỉnh	Một đỉnh	Một đỉnh
PdI	<i>Lần 1</i>	0,326	0,263	0,397
	<i>Lần 2</i>	0,365	0,423	0,231
	<i>Lần 3</i>	0,430	0,351	0,388
	<i>Trung bình</i>	$0,374 \pm 0,053$	$0,346 \pm 0,080$	$0,339 \pm 0,093$
Thế zeta (mV)	<i>Lần 1</i>	-76,0	-77,0	-79,4
	<i>Lần 2</i>	-75,8	-77,5	-76,1
	<i>Lần 3</i>	-75,6	-77,4	-77,1
	<i>Trung bình</i>	$-75,8 \pm 0,2$	$-77,3 \pm 0,3$	$-77,5 \pm 1,7$
Định lượng(%)	<i>Lần 1</i>	0,154	0,153	0,149

	<i>Lần 2</i>	0,150	0,155	0,154
	<i>Lần 3</i>	0,153	0,153	0,157
<i>Trung bình</i>		0,152 ± 0,002	0,154 ± 0,001	0,153 ± 0,004

- Thử nghiệm nhiệt động học của chế phẩm nano cao ốt:

Các thử nghiệm nhiệt – động học của chế phẩm phân tán nano cao ốt cho kết quả ổn định, không xuất hiện các hiện tượng kém bền sau khi ly tâm và sau thử nghiệm chu kỳ nóng – lạnh (Bảng 4).

Bảng 4. Kết quả phân tích kích thước tiểu phân, thế zeta của chế phẩm nano cao ốt ngay sau khi bào chế, sau ly tâm và sau chu kỳ nóng-lạnh

Chỉ tiêu		Ngay sau khi bào chế	Sau khi ly tâm	Sau chu kỳ nóng – lạnh
Kích thước tiểu phân (nm)	<i>Lần 1</i>	149,0	147,2	148,0
	<i>Lần 2</i>	148,6	145,8	151,0
	<i>Lần 3</i>	154,1	150,7	147,5
	<i>Trung bình</i>	150,6 ± 3,1	147,9 ± 2,5	148,8 ± 1,9
Phân bố kích thước tiểu phân		Một đỉnh	Một đỉnh	Một đỉnh
Chỉ số đa phân tán	<i>Lần 1</i>	0,318	0,325	0,400
	<i>Lần 2</i>	0,391	0,347	0,321
	<i>Lần 3</i>	0,266	0,356	0,366
	<i>Trung bình</i>	0,325 ± 0,063	0,343 ± 0,016	0,362 ± 0,040
Thế zeta(mV)	<i>Lần 1</i>	-80,9	-71,1	-65,9
	<i>Lần 2</i>	-83,1	-70,2	-69,4
	<i>Lần 3</i>	-83,1	-70,1	-69,5
	<i>Trung bình</i>	-82,4 ± 1,3	-70,5 ± 0,6	-68,3 ± 2,0

Qua kết quả phân tích cho thấy sau khi ly tâm và thử nghiệm các chu kỳ nóng – lạnh, kích thước tiểu phân khác nhau không có ý nghĩa thống kê so với thời điểm ngay sau khi bào chế ($p > 0,05$). Chỉ số đa phân tán thấp và khác nhau không có ý nghĩa thống kê so với thời điểm ngay sau khi bào chế ($p > 0,05$), cùng với phân bố kích thước tiểu phân kiểu một đỉnh cho thấy dãy phân bố kích thước tiểu phân hẹp và không có sự thay

đổi dây phân bố kích thước tiểu phân. Thế zeta sau khi ly tâm và thử nghiệm các chu kỳ nóng – lạnh vẫn rất âm điện và không có sự thay đổi lớn so với thời điểm ngay sau khi bào chế, điều này cho thấy tính chất bề mặt của tiểu phân nano vẫn ổn định và hệ phân tán vẫn rất bền nhờ lực tương tác tĩnh điện.

- Khả năng phóng thích hoạt chất capsaicin của chế phẩm nano cao ớt:

Kết quả đánh giá khả năng phóng thích hoạt chất capsaicin của chế phẩm nano cao ớt được đánh giá bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5. Khả năng phóng thích capsaicin của cao ớt và sản phẩm nano cao ớt

Thời điểm lấy mẫu (giờ)	% Capsaicin phóng thích	
	Chế phẩm nano cao ớt	Cao ớt
0	0,00	0,00
0,5	3,05	28,07
1	6,24	45,88
2	11,60	69,83
4	19,65	82,98
6	29,08	92,52
8	35,01	94,23
24	75,29	99,02
48	91,52	

Kết quả đánh giá khả năng phóng thích hoạt chất capsaicin của cao ớt cho thấy khả năng giải phóng capsaicin rất nhanh, đạt 69,83% trong 2 giờ đầu tiên, và đạt 92,52% sau 6 giờ. Trong khi đó, chế phẩm nano cao ớt có khả năng phóng thích kéo dài. Sau 2 giờ đầu, tỷ lệ capsaicin phóng thích chỉ 11,06%, và đạt 75,29% tại thời điểm 24 giờ. Sau 48 giờ, chế phẩm nano cao ớt giải phóng 91,52% capsaicin. Kết quả cho thấy, chế phẩm nano cao ớt giải phóng gần như toàn bộ lượng hoạt chất trong thời gian kéo dài, giúp giảm sự tăng đột biến nồng độ capsaicin trên da gây kích ứng da, đồng thời tăng thời gian tác dụng của thuốc.

- Khả năng giảm đau của chế phẩm nano cao ớt:

Kết quả đánh giá khả năng giảm đau của chế phẩm nano cao ốt được đánh giá thông qua mô hình nhúng đuôi chuột và được đánh giá trên 3 nhóm là: nhóm chứng (không bôi sản phẩm), nhóm paracetamol/codein (sản phẩm giảm đau trên thị trường) và nhóm chế phẩm nano cao ốt. Kết quả đánh giá khả năng giảm đau được thể hiện trong Hình 2. Kết quả cho thấy cả hai nhóm bôi paracetamol/codein và nano cao ốt đều có tiềm thời giật mạnh đuôi chuột tăng theo thời gian và khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với lô chứng ở các thời điểm 30 phút, 60 phút, 90 phút và 120 phút. Đặc biệt, tiềm thời giật đuôi của nhóm chế phẩm nano cao ốt cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm paracetamol/codein ($p < 0,05$) ở các thời điểm 60 phút, 90 phút và 120 phút. Kết quả đánh giá khả năng giảm đau của chế phẩm nano cao ốt cho thấy thể hiện tác động giảm đau trên mô hình nhúng đuôi chuột tương đương với sản phẩm giảm đau trên thị trường.

Mặc dù, sáng chế được mô tả tham chiếu đến các phương án cụ thể, nhưng cần hiểu rằng, nhiều thay đổi, cải tiến và phương án có thể được thực hiện và do đó, tất cả các thay đổi, cải biến và phương án đó đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Quy trình sản xuất chế phẩm nano cao ốt theo sáng chế ứng dụng hệ phân tán nano được chuẩn bị từ dầu mù u, tween và lecithin để bao gói cao ốt, do đó tăng độ tan trong nước của cao ốt, cụ thể hơn là tăng ứng dụng của cao ốt trong sản xuất các sản phẩm tiêu dùng, chế phẩm dược liệu, dược phẩm và mỹ phẩm chứa cao ốt có giá trị cao. Chế phẩm nano cao ốt thu được có dạng nhũ tương dầu trong nước, có khả năng tan tốt trong nước, nên có độ sinh khả dụng cao hơn, và là một sản phẩm tiềm năng để ứng dụng trong sản xuất các sản phẩm tiêu dùng, chế phẩm dược liệu, dược phẩm và mỹ phẩm có giá trị cao.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình sản xuất chế phẩm nano cao ớt bao gồm các bước:

chuẩn bị các thành phần để tạo hệ phân tán nano theo tỷ lệ % khối lượng:

cao ớt: 0,1 – 5%;

dầu mù u: 10 – 30%;

tween: 5 – 15%;

lecithin: 0 – 5%; và

nước cất vừa đủ 100%,

trong đó cao ớt là chiết xuất ở dạng cao từ trái ớt (*Capsicum annum* L.) chứa capsaicinoit;

gia nhiệt dầu mù u từ từ lên đến nhiệt độ 60°C để đun chảy các thành phần rắn tạo hỗn hợp đồng nhất;

hòa tan cao ớt vào dầu mù u đã đun chảy, đồng thời phân tán các thành phần chất hoạt động bề mặt tween và lecithin vào và thực hiện khuấy với tốc độ khuấy là 3000 vòng/phút cho đến khi phân tán đồng nhất, thu được pha thân dầu;

phối hợp pha thân nước là nước cất và pha thân dầu bằng cách cho từ từ pha thân nước vào pha thân dầu, đồng thời khuấy đều với tốc độ khuấy là 3000 vòng/phút, thu được nhũ tương thô;

tăng tốc độ khuấy lên 20000 vòng/phút trong 30 phút để đồng nhất hóa và giảm kích cỡ hạt nano, thu được nhũ tương nano; và

đặt nhũ tương nano vào ngăn mát tủ lạnh có nhiệt độ từ 0 đến 10°C trong 24 giờ để kết tinh các thành phần rắn, thu được chế phẩm nano cao ớt.

2. Chế phẩm nano cao ớt thu được từ quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm nano cao ớt có dạng nhũ tương dầu trong nước chứa capsaicinoit và bao gồm các thành phần theo tỷ lệ % khối lượng dưới đây:

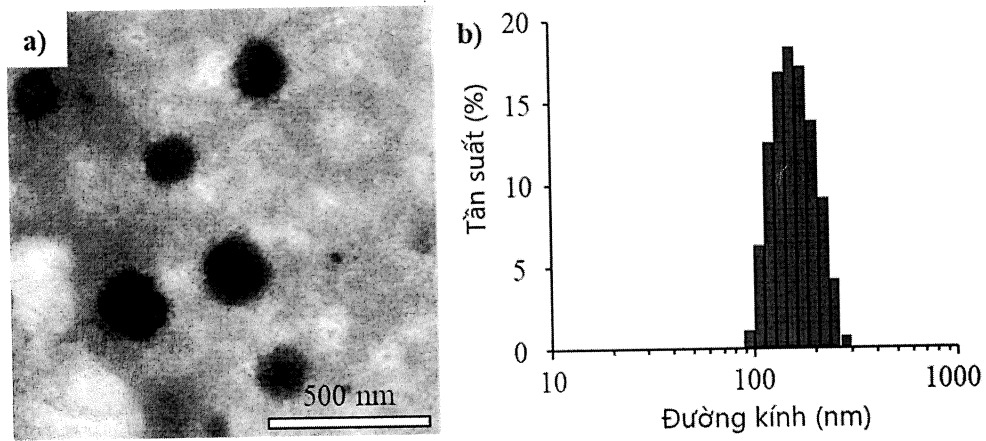
cao ớt: 0,1 – 5%;

dầu mù u: 10 – 30%;

tween: 5 – 15%;

lecithin: 0 – 5%; và

nước cất vừa đủ 100%.

Hình 1**Hình 2**