



(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)



2-0003897

(51) **C07D 311/32; A61K 31/355; A61P 9/10**
2024.01

(13) **Y**

(21) 2-2024-00453

(22) 08/10/2021

(67) 1-2021-06287

(45) 27/01/2025 442

(43) 25/03/2022 408

(73) Viện Vật Lý - Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VN)
Số 10 Đào Tấn, Phường Cống Vị, Quận Ba Đình, Thành Phố Hà Nội

(72) Nguyễn Thanh Bình (VN); Nguyễn Trọng Tĩnh (VN); Nguyễn Thị Mai Hương (VN);
Lê Thị Thu Hương (VN).

(54) **QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỆ NANO LÔNG ĐỒNG NHẤT HAI THÀNH PHẦN
DIHYDROQUERXETIN VÀ VITAMIN E**

(21) 2-2024-00453

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ nano lỏng đồng nhất chứa hai thành phần chất hoạt tính có khả năng chống oxy hóa cao là dihydroquercetin (DHQ) và vitamin E. Quy trình điều chế hệ nói trên với kích thước tiểu phân nhỏ hơn 50 nm nhằm gia tăng sinh khả dụng của các thành phần hoạt tính. Cụ thể giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ nano dạng dung dịch lỏng bằng phương pháp phân tán cơ học đồng đều trong pha lỏng sử dụng các chất mang gồm các chất nhũ hóa, chất hoạt động bề mặt và polyme ở dạng lỏng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích thuộc lĩnh vực công nghệ nano y sinh, cụ thể giải pháp hữu ích đề cập đến chế phẩm dạng nano lỏng đồng nhất chứa hai thành phần chất hoạt tính có khả năng chống oxy hóa cao là dihydroquercetin (DHQ) và vitamin E. Giải pháp hữu ích cũng đề cập đến quy trình điều chế chế phẩm dạng dung dịch tổ hợp này nhằm gia tăng khả năng hòa tan trong nước và nâng cao sinh khả dụng của các thành phần hoạt tính, chế phẩm này có thể được sử dụng trong phòng ngừa và điều trị các bệnh tim mạch gây ra do rối loạn chuyển hóa mỡ máu, do các tổn thương ở cơ tim và thành mạch máu gây ra bởi tác nhân oxy hóa, các gốc tự do.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Trong những năm gần đây, việc sử dụng các hoạt chất chống oxy hóa có nguồn gốc từ tự nhiên, đặc biệt là các hợp chất họ polyphenol trong việc dùng làm thức ăn, gia vị, đồng thời làm thực phẩm chức năng có công dụng chữa bệnh đang ngày càng trở nên phổ biến do tính an toàn không tác dụng phụ của chúng. Dihydroquercetin là một hợp chất polyphenol có mặt trong rất nhiều loại thực vật hoa quả như: rượu vang nho, trong hành tây, cây kế sữa và trong nhiều loại cây lá kim khác nhau. Dihydroquercetin là chất có khả năng chống oxy hóa mạnh, đặc biệt nó được sử dụng như một loại thuốc tăng cường mao mạch có công dụng trong phòng ngừa và điều trị các bệnh tim mạch, xơ vữa động mạch nhờ có đặc tính chống viêm, chống thiếu máu cục bộ, giảm mức cholesterol, củng cố mạch máu và mao mạch, cải thiện vi tuần hoàn và thúc đẩy tái tạo tế bào. Các đặc tính chống oxy hóa của DHQ có thể là do khả năng tạo phức của nó các ion kim loại chuyển tiếp, chẳng hạn như Fe^{2+} và Cu^{2+} và quét gốc tự do.

Ngày nay trên thị trường dược phẩm đã có nhiều loại thuốc tổng hợp cho phép phòng và điều trị các bệnh tim mạch, tuy nhiên việc sử dụng chúng bị hạn chế do tác dụng phụ. Là một hợp chất có nguồn gốc từ thảo dược, DHQ được đánh giá vừa có dược tính với khả năng chống oxy hóa tuyệt vời đồng thời vừa có độ ổn định hóa học và độ an toàn cao. Ngoài ra DHQ còn cho thấy có tác dụng trong phòng ngừa và điều trị khối u, ức chế các tế bào ung thư. Chính vì vậy, từ hơn 20 năm qua DHQ đã được bán trên thị trường các nước lớn như Liên bang Nga và Hoa kỳ dưới dạng

các loại thực phẩm bổ xung, và nó cũng được sử dụng như một chất phụ gia tự nhiên dùng trong bảo quản thực phẩm.

Ngày nay các bệnh tim mạch như đột quỵ não, nhồi máu cơ tim xuất hiện ngày càng nhiều, tác động đến tỷ lệ dân số cao, nó là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn tật thường xảy ra đối với những người lớn tuổi, nhưng cũng đã dần xuất hiện nhiều cả ở những người trẻ tuổi hơn. Việc tích tụ nhiều các tác nhân oxy hóa, các gốc tự do trong cơ thể sẽ kích thích quá trình peroxy hóa lipid gây ra những tổn thương khó phục hồi đối với thành mạch máu và màng cơ tim. Vitamin E (α -tocopherol) thường có trong nhiều loại rau quả thực phẩm, là một chất chống oxy hóa loại thân dầu, nó can thiệp vào quá trình peroxy hóa lipid, có tác dụng bảo vệ thành phần axit béo không no đa nối đôi chống lại sự tấn công của các gốc tự do. Vitamin E đã cho thấy có khả năng làm chậm hoặc ức chế quá trình biến đổi do tác động oxy hóa đối với Lipoprotein mật độ thấp (low-density lipoprotein, LDL), đây là nguyên nhân chính cho sự hình thành và tiến triển của các mảng xơ vữa động mạch nếu chúng bị oxy hóa trong các thành mạch máu. Đã có các nghiên cứu dịch tễ học nêu lên mối liên quan giữa việc tăng lượng vitamin E hấp thu trong cơ thể với việc giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch.

Cả hai thành phần DHQ và vitamin E với hoạt tính chống oxy hóa mạnh có khả năng duy trì cấu trúc của các tế bào. Tác dụng bảo vệ hệ tim mạch có được nhờ sự kết hợp này có thể là do loại bỏ các gốc tự do, tăng cường hệ thống chống oxy hóa của cơ thể và khôi phục mức cung cấp ion Ca^{2+} ... Ngoài ra, việc xử lý kết hợp cả DHQ và vitamin E được cho là có hiệu quả cao hơn so với việc sử dụng đơn lẻ riêng một mình DHQ hoặc vitamin E.

Đối với các chế phẩm sử dụng bằng đường uống thì khả năng phân tán và hòa tan trong nước là yếu tố quan trọng nhất làm gia tăng khả năng hấp thu của chúng. Tuy nhiên vitamin E là một hợp chất thân dầu nên nó hầu như không tan trong nước. Khá tương tự đối với DHQ, do khả năng hòa tan kém của nó trong nước (tối đa 0,04g hòa tan trong 100g nước), nên sinh khả dụng thấp và do đó đã hạn chế khả năng sử dụng nó như là một chế phẩm hiệu quả cho phòng ngừa và điều trị các bệnh liên quan.

Để giải quyết việc nâng cao khả năng hòa tan trong nước của các hợp chất khó tan người ta có thể điều chế bằng cách biến tính nhờ phương pháp hóa học để tạo ra các dẫn xuất có khả năng hòa tan tốt hơn. Tuy nhiên các phương pháp hóa

học thường sẽ không đảm bảo có thể giữ được hoạt tính sinh học quý báu ban đầu vốn có của chúng.

Một cách khác, để tăng khả năng phân tán trong nước và tăng độ hấp thu các hoạt chất còn có thể thực hiện bằng các phương pháp vật lý, trong đó người ta tạo ra các tiểu phân ổn định, có kích thước ở vùng nano mét sao cho kích thước của chúng là đủ nhỏ, nhỏ hơn khe hở các màng sinh học tế bào (cỡ 200-300 nm), nhờ đó chúng có thể thẩm thấu được qua màng tế bào.

Nói chung, phương pháp nano hóa bằng kỹ thuật vật lý nhằm đưa kích thước tiểu phân về vùng nano mét có ưu điểm so với phương pháp biến đổi hóa học là hầu như không làm thay đổi cấu trúc và hoạt tính sinh học của các phân tử. Để tạo ra một hệ nano lỏng ổn định, quá trình nano hóa thường bao gồm 2 bước chính: bước 1 là quá trình phá vỡ các khối kết tập để tạo thành các tiểu phân nhỏ ở kích thước nano mét, đồng đều; bước tiếp theo là quá trình bọc và cách ly các tiểu phân này một cách ổn định không cho chúng kết tập lại với nhau thành các hạt lớn hơn. Các lớp vỏ bọc nano thường là các chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa, polyme...thân nước, có khả năng thấm ướt và cho phép phân tán tốt các tiểu phân nano trong nước.

Để điều chế được các hệ nano, trong quá trình phân tán cần phải hòa tan các hợp chất thân dầu, vì vậy thường phải sử dụng các dung môi hữu cơ phân tử lượng thấp như: Etanol, Dimetin Sulfoxit (DMSO), Axeton, Etylen Glycol, Propylen Glycol..., tiếp theo, để ngăn cản quá trình kết tập lại của các tiểu phân nano người ta thường bổ xung các chất tạo vỏ bọc là chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa, polyme...Tuy nhiên, do các dung môi hữu cơ phân tử lượng thấp sử dụng trong quá trình hòa tan, phân tán nano nói trên thường có độc tính cao và tồn dư lại trong sản phẩm cuối cùng, nên chúng thường phải được loại bỏ bằng phương pháp chưng cất, sấy đông khô, phun sấy. Nhược điểm của các phương pháp có sử dụng dung môi hữu cơ này là tiêu tốn lượng dung môi lớn, cần thêm các thiết bị phụ trợ đắt tiền, tiêu tốn thêm nhiều năng lượng để loại dung môi hữu cơ, nhiều công đoạn, thời gian dài giảm năng suất, ngoài ra độ tinh khiết của sản phẩm còn bị giảm đi do khó loại bỏ hoàn toàn dung môi hữu cơ và các tạp chất ban đầu kèm theo các dung môi này.

Mặt khác các chế phẩm nano dạng lỏng có ưu thế hơn các chế phẩm dạng bột rắn là nó có thể hấp thu trực tiếp vào cơ thể từ pha lỏng, hơn nữa nó có thể đạt được kích thước tiểu phân nano nhỏ hơn rất nhiều do chúng không phải tổn hao năng lượng bề mặt do các quá trình chuyển pha qua lại Lỏng-Rắn, Rắn-Lỏng, nhờ vậy khả năng hấp thu và thẩm thấu của chế phẩm nano lỏng được tăng lên mạnh mẽ.

Chính vì có công dụng như vậy, đã xuất hiện một số chế phẩm với tổ hợp các thành phần là các chất chống oxy hóa như DHQ và vitamin E, và các quy trình điều chế chúng dùng làm sản phẩm chăm sóc sức khỏe. Đơn xin cấp Patent Mỹ số US 2010/0119589 A1 đề cập đến chế phẩm nano dạng liposom có chứa nhiều thành phần có hoạt tính chống oxy hóa bao gồm cả DHQ và vitamin E... với kích thước tiểu phân đạt từ 200-400 nm. Patent châu Âu số EP 2885004 B1 đề cập đến chế phẩm có chứa các thành phần bao gồm DHQ và vitamin E dùng làm chất chống oxy hóa sử dụng trong mỹ phẩm bảo vệ tế bào da, quy trình điều chế được thực hiện bằng cách trộn đồng đều các chất hoạt tính với thành phần mang mỹ phẩm cho phép bảo vệ tế bào da khá hiệu quả. Đơn xin cấp patent Mỹ số US 2019/0055815 A1 đề cập đến chế phẩm chứa DHQ có phối hợp với vitamin E dùng điều trị bệnh viêm nhiễm da do vi khuẩn cho thấy hiệu quả của sự kết hợp các hoạt chất mang lại hiệu quả tốt hơn khi sử dụng riêng rẽ. Patent châu Âu số EP 2687212 B1 đề cập đến chế phẩm có thành phần DHQ sử dụng trong điều trị chứng đột quỵ do thiếu máu não cục bộ. Đơn xin cấp patent số WO 2010/077165 A1 công bố ngày 08/7/2010 đề cập đến chế phẩm sử dụng trong công nghiệp thực phẩm, mỹ phẩm và dược phẩm dạng nhũ tương phospholipid chứa DHQ và các vitamin bao gồm cả vitamin E, và quy trình điều chế các chế phẩm này. Patent Nhật Bản số JP 2015229647A đề cập đến chế phẩm dạng tổ hợp nhằm nâng cao khả năng hấp thu của DHQ theo đường uống, patent Nhật Bản JP 2016003229A đề cập đến tổ hợp chế phẩm dạng bột gồm DHQ và một số loại chất xơ tan trong nước với mục đích nhằm gia tăng khả năng hòa tan của DHQ trong nước. Patent Mỹ số US 9808440 B2 đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư giảm thiểu tác dụng phụ sử dụng tổ hợp dược phẩm kết hợp với thành phần hoạt tính chính là DHQ. Đơn xin cấp patent Mỹ số US 2011/0097391 A1 đề cập đến các chế phẩm có thành phần DHQ được sử dụng trong công nghiệp thực phẩm, mỹ phẩm và dược phẩm, các chế phẩm này được chế tạo dưới dạng cấu trúc liposom, dung dịch lỏng dạng nhũ tương, nhằm nâng cao sinh khả dụng và độ ổn định của hoạt chất DHQ.

Các quy trình điều chế các chế phẩm nano có kích thước tiểu phân nhỏ hơn 50 micro mét hoặc có hàm lượng hoạt chất cao trên 10% thường phải sử dụng các dung môi hữu cơ phân tử lượng thấp độc hại làm môi trường phân tán. Ưu điểm của các chế phẩm dạng nano là có độ phân tán trong nước cao, đặc biệt là các chế phẩm dạng lỏng có kích thước tiểu phân siêu nhỏ dưới 50 nm có động học thẩm thấu nhanh, khả năng hấp thụ cao, nâng cao hoạt tính của dược chất lên nhiều lần. Do đó, cần có một loại chế phẩm mới có kích thước tiểu phân siêu nhỏ và có sự phối hợp

hiệp đồng của các chất chống oxy hóa mạnh là DHQ và vitamin E. Hơn nữa, cần có quy trình điều chế đơn giản, năng suất cao và không dùng các dung môi hữu cơ phân tử lượng thấp độc hại làm môi trường phân tán nano để tránh nguy cơ gây ra tác dụng phụ cho người sử dụng.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Nhằm khắc phục các vấn đề nêu trên, giải pháp hữu ích đề cập đến chế phẩm nano lỏng chứa đồng thời 2 dược chất DHQ và vitamin E có tác dụng hiệp đồng, có độ ổn định lâu dài theo thời gian và có khả năng hòa tan tốt trong nước dưới dạng các tiểu phân nano với hoạt tính và cấu trúc được giữ nguyên như nguyên liệu ban đầu. Các tiểu phân nano của chế phẩm theo đề xuất của giải pháp hữu ích có kích thước nhỏ hơn 50 nm, đặc biệt là có kích thước từ 10 đến 15 nm, do đó động học của quá trình thẩm thấu các chất hoạt tính được tăng lên và hiệu quả của chế phẩm được nâng cao.

Theo một khía cạnh, giải pháp hữu ích đề cập đến chế phẩm với thành phần dược tính phối hợp đồng thời DHQ và vitamin E nhằm nâng cao hiệu quả so với chế phẩm sử dụng từng thành phần riêng rẽ, trong đó tỉ lệ theo trọng lượng của DHQ nằm trong khoảng từ 1% đến 15%, tốt hơn nằm trong khoảng từ 5 đến 10%, tỉ lệ theo trọng lượng của vitamin E nằm trong khoảng 0,05 đến 5%, tốt hơn nằm trong khoảng 1 đến 3%. Chế phẩm này được thử nghiệm cho một số người tình nguyện có tình trạng mỡ máu cao, nguyên nhân chính của các bệnh tim mạch.

Theo một khía cạnh khác, giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế chế phẩm dạng dung dịch nano lỏng chứa đồng thời các chất hoạt tính DHQ và vitamin E, quy trình điều chế được đề xuất không sử dụng các dung môi hữu cơ phân tử lượng thấp độc hại làm môi trường phân tán, việc điều chế hệ nano được thực hiện bằng phương pháp phân tán cơ học đồng đều trong pha lỏng sử dụng các chất có tác dụng trợ phân tán, chất bọc cách ly và chất làm môi trường phân tán như: chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa và polyme; các chất này được ưu tiên lựa chọn trong số các chất dạng lỏng, và thuộc nhóm chất được sử dụng trong công nghiệp thực phẩm và dược phẩm. Trong phạm vi giải pháp hữu ích, các chất chất nhũ hóa, chất hoạt động bề mặt và polyme ở dạng “lỏng” đề cập đến các chất có trọng lượng phân tử (m.w.) trung bình sao cho các chất này ở trạng thái lỏng ở áp suất và nhiệt độ trong phòng.

Theo một khía cạnh khác nữa, giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế hệ nano lỏng đồng nhất có 2 thành phần DHQ và vitamin E sử dụng các hệ chất

mang lỏng là các chất trợ phân tán, chất bọc cách ly và chất làm môi trường phân tán, các chất này được lựa chọn trong số các chất nhũ hóa, chất hoạt động bề mặt và polyme ở dạng lỏng, ưu tiên thuộc nhóm các chất được sử dụng trong công nghiệp thực phẩm và dược phẩm gồm các dẫn xuất của dầu thầu dầu polyoxyetylen (Cremophor RH 40, Cremophor EL), dầu thực vật glyxero-phospholipit (như dầu đậu nành lexitin), các este của axit béo với sorbitan (như span 20, span 40, span 60), các este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan (polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 80), polyme thân nước loại polyetylen glycol (như PEG 200, PEG 400, PEG 600, PEG 800).

Giải pháp hữu ích đề xuất chế phẩm nano lỏng có các thành phần tính theo trọng lượng bao gồm: hàm lượng chất hoạt tính DHQ nằm trong khoảng từ 1 đến 15%; hàm lượng chất hoạt tính vitamin E nằm trong khoảng 0,05 đến 5%; hàm lượng chất mang (bao gồm các chất nhũ hóa, dầu thực vật và chất trợ phân tán là các polyme thân nước loại polyetylen glycol PEG) nằm trong khoảng từ 80 đến 90%,.

Theo một phương án, quy trình điều chế bao gồm các bước:

i) tạo pha phân tán DHQ trong hỗn hợp dung dịch có tỉ lệ theo trọng lượng polysorbat:PEG trong khoảng từ 6:4 đến 7:3, tỉ lệ theo trọng lượng DHQ trong hỗn hợp dung dịch nằm trong khoảng từ 1 đến 15%, thực hiện bằng cách kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, và khuấy ở tốc độ vòng quay nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, duy trì trong thời gian 3 giờ đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán của DHQ (dung dịch A);

ii) tạo pha phân tán vitamin E trong lexitin với tỉ lệ theo trọng lượng của vitamin E nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50%, thực hiện bằng cách kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, và khuấy ở tốc độ vòng quay nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, duy trì trong thời gian 2 giờ phút đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán của vitamin E (dung dịch B);

iii) phối kết hợp 2 thành phần DHQ và vitamin E bằng cách nhỏ từ từ dung dịch B vào bình chứa dung dịch A với tỉ lệ theo trọng lượng tương ứng của 2 dung dịch nằm trong khoảng từ 1:9 đến 1:10, tiến hành rung siêu âm ở tần số 20 kHz trong thời gian 1 giờ; và,

iv) bình phản ứng được chuyển sang thiết bị khuấy với tốc độ khuấy nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong

khoảng từ 60°C đến 80°C, duy trì trong thời gian 4 giờ, sau đó để nguội tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, thu được dung dịch nano chứa DHQ và vitamin E.

Theo một phương án khác, quy trình điều chế bao gồm các bước:

i) tạo pha phân tán DHQ trong hỗn hợp dung dịch có tỉ lệ theo trọng lượng [Dẫn xuất của dầu thầu dầu polyoxyetylen]:PEG trong khoảng từ 6:4 đến 7:3, tỉ lệ theo trọng lượng DHQ trong hỗn hợp dung dịch nằm trong khoảng từ 1 đến 15%, thực hiện bằng cách kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, và khuấy ở tốc độ vòng quay nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, duy trì trong thời gian 3 giờ đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán của DHQ (dung dịch A);

ii) tạo pha phân tán vitamin E trong lexitin với tỉ lệ theo trọng lượng của vitamin E nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50%, thực hiện bằng cách kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, và khuấy ở tốc độ vòng quay nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, duy trì trong thời gian 2 giờ phút đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán của vitamin E (dung dịch B);

iii) phối kết hợp 2 thành phần DHQ và vitamin E bằng cách nhỏ từ từ dung dịch B vào bình chứa dung dịch A với tỉ lệ theo trọng lượng tương ứng của 2 dung dịch nằm trong khoảng từ 1:9 đến 1:10, tiến hành rung siêu âm ở tần số 20 kHz trong thời gian 1 giờ; và,

iv) bình phản ứng được chuyển sang thiết bị khuấy với tốc độ khuấy nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, duy trì trong thời gian 4 giờ, sau đó để nguội tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, thu được dung dịch nano chứa DHQ và vitamin E.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1. là kết quả đo bằng phương pháp DLS (Dynamic Laser Scattering) phổ phân bố kích thước tiểu phân nano của chế phẩm chứa DHQ và vitamin E thu được theo giải pháp hữu ích.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Các phương pháp ưu tiên của giải pháp hữu ích sẽ được thể hiện trong phần mô tả chi tiết giải pháp hữu ích này, nhưng không làm giới hạn giải pháp hữu ích và có thể thực hiện theo cách khác nhau.

Giải pháp hữu ích đề cập đến chế phẩm nano với thành phần được tính có sự phối hợp đồng thời của DHQ và vitamin E nhằm nâng cao hiệu quả so với chế

phẩm sử dụng từng thành phần riêng rẽ. Chế phẩm có hàm lượng chất hoạt tính DHQ nằm trong khoảng từ 1 đến 15%; hàm lượng chất hoạt tính vitamin E nằm trong khoảng 0,05 đến 5%; hàm lượng chất mang (bao gồm các chất nhũ hóa, dầu thực vật và chất trợ phân tán là các polyme thân nước loại polyetylen glycol PEG) nằm trong khoảng từ 80 đến 90%. Các tiểu phân nano của chế phẩm có kích thước nhỏ hơn 50 nm, đặc biệt là có kích thước từ 10 đến 15 nm, do đó động học của quá trình thẩm thấu các chất hoạt tính được tăng lên và hiệu quả của chế phẩm được nâng cao.

Quy trình điều chế hệ dung dịch nano lỏng chứa đồng thời DHQ và vitamin E theo giải pháp hữu ích không sử dụng các dung môi hữu cơ phân tử lượng thấp độc hại làm môi trường phân tán. Việc gia tăng khả năng phân tán đồng đều của hệ nano được thực hiện bằng cách sử dụng các chất mang gồm các chất có tác dụng trợ phân tán, bọc cách ly và làm môi trường phân tán như: chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa và polyme, các chất này được ưu tiên lựa chọn trong số các chất dạng lỏng, và thuộc nhóm chất được sử dụng trong công nghiệp thực phẩm và dược phẩm.

Quy trình điều chế hệ dung dịch nano lỏng chứa đồng thời hoạt chất DHQ và vitamin E được trình bày một cách chi tiết dưới đây.

Theo một phương án, quy trình điều chế bao gồm các bước:

i) tạo pha phân tán DHQ trong hỗn hợp dung dịch có tỉ lệ theo trọng lượng Polysorbat:PEG trong khoảng từ 6:4 đến 7:3, tỉ lệ theo trọng lượng DHQ trong hỗn hợp dung dịch nằm trong khoảng từ 1 đến 15%, thực hiện bằng cách kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, và khuấy ở tốc độ vòng quay nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, duy trì trong thời gian 3 giờ đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán của DHQ (dung dịch A);

ii) tạo pha phân tán vitamin E trong lexitin với tỉ lệ theo trọng lượng của vitamin E nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50%, thực hiện bằng cách kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, và khuấy ở tốc độ vòng quay nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, duy trì trong thời gian 2 giờ phút đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán của vitamin E (dung dịch B);

Với mục đích không sử dụng các dung môi phân tử lượng thấp độc hại thường dùng trong quá trình phân tán các hoạt chất như Etanol, Dimetin Sulfoxit (DMSO), Axeton, Etylen Glycol, Propylen Glycol..., các tác giả giải pháp hữu ích đã lựa chọn hệ dung môi gồm các chất: Chất nhũ hóa polysorbat, chất trợ phân tán PEG và chất dầu lexitin có độ hòa tan khá tốt DHQ cũng như vitamin E, các chất

này ở dạng lỏng và thuộc nhóm chất được sử dụng trong công nghiệp thực phẩm và dược phẩm, nhờ vậy quy trình điều chế sẽ không cần thiết có thêm công đoạn loại bỏ dung môi làm tăng chi phí sản xuất.

Tỉ lệ theo trọng lượng hệ dung môi Polysorbat:PEG trong khoảng từ 6:4 đến 7:3 đã được lựa chọn để đảm bảo có tính tương thích tốt và khả năng hòa tan tốt tối ưu đối với DHQ. Tỉ lệ DHQ trong hỗn dịch chiếm từ 1 đến 15% đã được tính toán tối ưu từ thực nghiệm, khi tăng tỉ lệ DHQ lên thì khó phân tán hoàn toàn trong dung dịch, tăng tỉ lệ dung môi lên sẽ dễ dàng phân tán hơn nhưng sẽ làm giảm tỉ lệ phần trăm DHQ cuối cùng trong sản phẩm. Việc sử dụng chất dầu thực vật lexitin cho phép dễ dàng hòa tan vitamin E và đạt được hàm lượng cần thiết cho việc điều chế chế phẩm cuối cùng.

Bước phân tán DHQ và vitamin E trong các hệ dung dịch tương ứng được thực hiện bằng phương pháp khuấy cơ học kết hợp với gia nhiệt nhằm gia tăng khả năng phân tán đồng đều của các tiểu phân trong dung dịch. Nhiệt độ, thời gian khuấy trộn được chọn từ thực nghiệm sao cho đủ gia tăng khả năng phân tán các hoạt chất trong dung dịch tạo thành hệ đồng nhất, nhưng không làm ảnh hưởng đến cấu trúc phân tử của chúng.

iii) phối kết hợp 2 thành phần DHQ và vitamin E bằng cách nhỏ từ từ dung dịch B vào bình chứa dung dịch A với tỉ lệ theo trọng lượng tương ứng của 2 dung dịch trong khoảng từ 1:9 đến 1:10, tiến hành rung siêu âm ở tần số 20 kHz trong thời gian 1 giờ; và,

iv) bình phản ứng được chuyển sang thiết bị khuấy với tốc độ khuấy nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, duy trì trong thời gian 4 giờ, sau đó để nguội tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, thu được dung dịch nano chứa DHQ và vitamin E;

Phối hợp đồng nhất hóa hệ 2 thành phần chất hoạt tính DHQ và vitamin E trong dung dịch được thực hiện bằng phương pháp rung siêu âm và khuấy cơ học có kết hợp gia nhiệt cho phép phân tán đồng đều các tiểu phân, tạo hệ đồng nhất và ổn định. Các thông số công nghệ về tốc độ khuấy, nhiệt độ và thời gian duy trì được rút ra từ thực nghiệm.

Theo một phương án khác, quy trình điều chế bao gồm các bước:

i) tạo pha phân tán DHQ trong hỗn hợp dung dịch có tỉ lệ theo trọng lượng [Dẫn xuất của dầu thầu dầu polyoxyetylen]:PEG trong khoảng từ 6:4 đến 7:3, tỉ lệ theo trọng lượng DHQ trong hỗn hợp dung dịch nằm trong khoảng từ 1 đến 15%, thực hiện bằng cách kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến

80°C, và khuấy ở tốc độ vòng quay nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, duy trì trong thời gian 3 giờ đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán của DHQ (dung dịch A);

ii) tạo pha phân tán vitamin E trong lexitin với tỉ lệ theo trọng lượng của vitamin E nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50%, thực hiện bằng cách kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, và khuấy ở tốc độ vòng quay nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, duy trì trong thời gian 2 giờ phút đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán của vitamin E (dung dịch B);

Với mục đích không sử dụng các dung môi phân tử lượng thấp độc hại thường dùng trong quá trình phân tán các hoạt chất như Etanol, Dimetin Sulfoxit (DMSO), Axeton, Etylen Glycol, Propylen Glycol..., các tác giả giải pháp hữu ích đã lựa chọn hệ dung môi gồm các chất: Chất nhũ hóa dẫn xuất của dầu thầu dầu polyoxyetylen, chất trợ phân tán PEG và chất dầu lexitin có độ hòa tan khá tốt DHQ cũng như vitamin E, các chất này ở dạng lỏng và thuộc nhóm chất được sử dụng trong công nghiệp thực phẩm và dược phẩm, nhờ vậy quy trình điều chế sẽ không cần thiết có thêm công đoạn loại bỏ dung môi làm tăng chi phí sản xuất.

Tỉ lệ theo trọng lượng hệ dung môi [Dẫn xuất của dầu thầu dầu polyoxyetylen]:PEG trong khoảng từ 6:4 đến 7:3 đã được lựa chọn để đảm bảo có tính tương thích tốt và khả năng hòa tan tốt tối ưu đối với DHQ. Tỉ lệ DHQ trong hỗn dịch chiếm từ 1 đến 15% đã được tính toán tối ưu từ thực nghiệm, khi tăng tỉ lệ DHQ lên thì khó phân tán hoàn toàn trong dung dịch, tăng tỉ lệ dung môi lên sẽ dễ dàng phân tán hơn nhưng sẽ làm giảm tỉ lệ phần trăm DHQ cuối cùng trong sản phẩm. Việc sử dụng chất dầu thực vật lexitin cho phép dễ dàng hòa tan vitamin E và đạt được hàm lượng cần thiết cho việc điều chế chế phẩm cuối cùng.

Bước phân tán DHQ và vitamin E trong các hệ dung dịch tương ứng được thực hiện bằng phương pháp khuấy cơ học kết hợp với gia nhiệt nhằm gia tăng khả năng phân tán đồng đều của các tiểu phân trong dung dịch. Nhiệt độ, thời gian khuấy trộn được chọn từ thực nghiệm sao cho đủ gia tăng khả năng phân tán các hoạt chất trong dung dịch tạo thành hệ đồng nhất, nhưng không làm ảnh hưởng đến cấu trúc phân tử của chúng.

iii) phối kết hợp 2 thành phần DHQ và vitamin E bằng cách nhỏ từ từ dung dịch B vào bình chứa dung dịch A với tỉ lệ theo trọng lượng tương ứng của 2 dung dịch trong khoảng từ 1:9 đến 1:10, tiến hành rung siêu âm ở tần số 20 kHz trong thời gian 1 giờ; và,

iv) bình phản ứng được chuyển sang thiết bị khuấy với tốc độ khuấy nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, duy trì trong thời gian 4 giờ, sau đó để nguội tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, thu được dung dịch nano chứa DHQ và vitamin E;

Việc phối hợp đồng nhất hóa hệ 2 thành phần chất hoạt tính DHQ và vitamin E trong dung dịch được thực hiện bằng phương pháp rung siêu âm và khuấy cơ học có kết hợp gia nhiệt cho phép phân tán đồng đều các tiểu phân, tạo hệ đồng nhất và ổn định. Các thông số công nghệ về tốc độ khuấy, nhiệt độ và thời gian duy trì được rút ra từ thực nghiệm.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích được mô tả rõ ràng một cách chi tiết hơn bằng các ví dụ sau đây, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa cho giải pháp hữu ích và không được xem là làm giới hạn phạm vi của giải pháp hữu ích.

Ví dụ 1: Điều chế hệ dung dịch nano lỏng chứa đồng thời DHQ và vitamin E sử dụng hệ mang Cremophor RH 40, PEG 800 và lexitin

i) tạo pha phân tán DHQ trong hỗn hợp dung dịch Cremophor RH 40:PEG:

- Trộn 10 g DHQ trong hệ dung môi gồm 60 g Cremophor RH 40 và 30 g PEG 800 đựng trong cốc thủy tinh 250 mL, sử dụng máy khuấy từ gia nhiệt, tốc độ vòng quay 500 vòng/phút, đồng thời gia nhiệt dần lên tới nhiệt độ 80°C, tiếp tục khuấy và duy trì tại nhiệt độ này trong thời gian 180 phút đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán của DHQ (dung dịch A);

ii) tạo pha phân tán vitamin E trong lexitin:

- Trộn 2 g vitamin E vào 8 g lexitin đựng trong cốc thủy tinh 50 mL, sử dụng máy khuấy từ gia nhiệt, tốc độ vòng quay 500 vòng/phút, đồng thời gia nhiệt dần lên tới nhiệt độ 70°C, tiếp tục khuấy và duy trì tại nhiệt độ này trong thời gian 120 phút, thu được pha phân tán của vitamin E (dung dịch B);

iii) phối hợp 2 thành phần DHQ và vitamin E trong một dung dịch:

- Nhỏ từ từ dung dịch B vào bình chứa dung dịch A trong cốc thủy tinh 250 mL đặt trong bể siêu âm rung ở tần số 20 kHz, thời gian rung là 60 phút.

iv) làm đồng nhất và ổn định hóa hệ dung dịch chứa DHQ và vitamin E:

- Chuyển bình phản ứng sang máy khuấy từ gia nhiệt, tốc độ khuấy 500 vòng/phút, gia nhiệt từ từ lên 80°C, duy trì trong thời gian 240 phút, kết thúc phản ứng để dung

dịch nguội tự nhiên đến nhiệt độ phòng, thu được dung dịch nano chứa DHQ và vitamin E (chế phẩm 1).

Ví dụ 2: Điều chế hệ dung dịch nano lỏng chứa đồng thời DHQ và vitamin E sử dụng hệ mang Cremophor RH 40, PEG 800 và lexitin

Quy trình được thực hiện tương tự như ví dụ 1, với những sự khác biệt gồm: ở công đoạn i) tạo pha phân tán DHQ, sử dụng 8 g DHQ trộn trong hệ dung môi gồm 60 g Cremophor RH 40 và 30 g PEG 800; và ở công đoạn ii) tạo pha phân tán vitamin E, sử dụng 1,6 g vitamin E trộn với 8 g lexitin, chế phẩm thu được là dung dịch nano chứa DHQ và vitamin E (chế phẩm 2).

Ví dụ 3: Điều chế hệ dung dịch nano lỏng chứa đồng thời DHQ và vitamin E sử dụng hệ mang polysorbat 80, PEG 800 và lexitin

Quy trình được thực hiện tương tự như ví dụ 1, với sự khác biệt ở công đoạn i) tạo pha phân tán DHQ, sử dụng 10 g DHQ trộn trong hệ dung môi gồm 60 g polysorbat 80 và 30 g PEG 800, chế phẩm thu được là dung dịch nano chứa DHQ và vitamin E (chế phẩm 3).

Ví dụ 4: Điều chế hệ dung dịch nano lỏng chứa đồng thời DHQ và vitamin E sử dụng hệ mang polysorbat 80, PEG 800 và lexitin

Quy trình được thực hiện tương tự như ví dụ 1, với những sự khác biệt gồm: ở công đoạn i) tạo pha phân tán DHQ, sử dụng 11 g DHQ trộn trong hệ dung môi gồm 60 g polysorbat 80 và 30 g PEG 800; và ở công đoạn ii) tạo pha phân tán vitamin E, sử dụng 2,2 g vitamin E trộn với 8 g lexitin, chế phẩm thu được là dung dịch nano chứa DHQ và vitamin E (chế phẩm 4).

Ví dụ 5: Điều chế hệ dung dịch nano lỏng chứa đồng thời DHQ và vitamin E sử dụng hệ mang polysorbat 60, PEG 800 và lexitin

Quy trình được thực hiện tương tự như ví dụ 1, với sự khác biệt ở công đoạn i) tạo pha phân tán DHQ, sử dụng 10 g DHQ trộn trong hệ dung môi gồm 60 g polysorbat 60 và 30 g PEG 800, chế phẩm thu được là dung dịch nano chứa DHQ và vitamin E (chế phẩm 5).

Các mẫu chế phẩm chứa DHQ và vitamin E (chế phẩm 1, 2, 3, 4 và 5) được pha vào nước cất theo tỉ lệ pha loãng 1:200 để đo kích thước tiểu phân nano bằng phương pháp DLS (Dynamic Laser Scattering) sử dụng thiết bị đo Zetasizer Nano S90 của hãng Malvern, mỗi phép đo được lặp lại 3 lần lấy giá trị trung bình và được

thực hiện ở nhiệt độ 25°C, kết quả cho trong bảng 1. Ở các mẫu này, tỉ lệ phần trăm theo trọng lượng của các thành phần: đối với DHQ nằm trong khoảng từ 7,4 đến 9,9%, và đối với vitamin E nằm trong khoảng 1,5 đến 2%, thành phần chất mang nằm trong khoảng 80,1 đến 89,1%; kích thước trung bình của các tiểu phân nano thu được nằm trong khoảng từ 10,6 đến 37,3 nano mét.

Bảng 1. Thành phần và kích thước tiểu phân nano của các mẫu chế phẩm thu được trong các ví dụ 1, 2, 3, 4 và 5

Mẫu chế phẩm	Hàm lượng DHQ (% trọng lượng)	Hàm lượng vitamin E (% trọng lượng)	Tỉ lệ chất mang (% trọng lượng)	Kích thước tiểu phân trung bình (nm)
Ví dụ 1	9,1	1,8	89,1	37,3
Ví dụ 2	7,4	1,5	82,8	35,8
Ví dụ 3	9,1	1,8	89,1	10,6
Ví dụ 4	9,9	2,0	80,1	11,2
Ví dụ 5	9,1	1,8	89,1	13,9

Ví dụ 6: Đánh giá hiệu quả của chế phẩm đối với người có chỉ số mỡ máu cao
Đối tượng nghiên cứu là người tình nguyện có chỉ số mỡ trong máu cao hơn chuẩn cho phép.

Tiêu chuẩn chọn người tình nguyện: Cả nam và nữ, từ 50 tuổi trở lên đến dưới 80 tuổi; là người đã có điều chỉnh nếp sống sinh hoạt lâu ngày nhưng chỉ số mỡ máu ít có sự cải thiện và thường có các biểu hiện: đau đầu, chóng mặt kém ngủ do thiếu năng tuần hoàn não; đồng ý tình nguyện tham gia nghiên cứu; và tình trạng sức khỏe bình thường.

Tiêu chuẩn loại trừ: Những người đang hoặc đã dùng bất kỳ các loại thuốc điều trị bệnh mỡ máu trong vòng 6 tháng.

Phương pháp nghiên cứu: Xét nghiệm máu trước và sau thời gian sử dụng chế phẩm (2 tuần và 1 tháng), đánh giá sự thay đổi 4 chỉ số mỡ máu gồm: Triglixerit, Cholesterol toàn phần, LDL Cholesterol (LDL-c) và HDL Cholesterol (HDL-c); đánh giá tình trạng của người sử dụng về hiện tượng đau đầu, chóng mặt và giấc ngủ sau 2 tuần và 1 tháng sử dụng.

Phác đồ nghiên cứu: Sử dụng chế phẩm với liều lượng tương đương 100mg DHQ/ngày pha uống với 200 mL nước vào buổi sáng trước khi ăn 1 giờ. Những

người thấy có triệu chứng khó chịu hoặc bất thường trong khi sử dụng từ 1 đến 7 ngày đầu được yêu cầu ngừng sử dụng.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của chế phẩm đối với các biểu hiện do chỉ số mỡ máu cao, ngoài ra không còn mục đích nào khác. Người tình nguyện tham gia nghiên cứu, các thông tin về người tình nguyện được đảm bảo bí mật chỉ phục vụ công tác nghiên cứu thử nghiệm, không tiết lộ cho bất kỳ bên thứ ba nào khác.

Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu (n=20):

Nhóm tuổi	Số lượng	Tỉ lệ %
50-59	10	50
60-69	6	30
70-79	4	20
Tổng	20	100

Phân bố giới tính (n=20):

Giới tính	Số lượng	Tỉ lệ %
Nam	13	65
Nữ	7	35
Tổng	20	100

Tình trạng ban đầu của nhóm nghiên cứu (n=20):

Tình trạng ban đầu		Số lượng	Tỉ lệ %
Chỉ số Triglixerit (mmol/L)	Bình thường ($\leq 1,7$)	0	0
	Không tốt ($\geq 1,7$)	20	100
Chỉ số Cholesterol toàn phần (mmol/L)	Bình thường ($\leq 5,2$)	5	25
	Không tốt ($\geq 5,2$)	15	75
Chỉ số LDL-c (mmol/L)	Bình thường ($\leq 3,3$)	4	20
	Không tốt ($\geq 3,3$)	16	80
Chỉ số HDL-c (mmol/L)	Bình thường ($\geq 1,3$)	1	5
	Không tốt ($\leq 1,3$)	19	95

Có các biểu hiện: Đau đầu, chóng mặt, kém ngủ	8	40
Không có các biểu hiện: Đau đầu, chóng mặt, kém ngủ	12	60

Kết quả sau khi sử dụng chế phẩm, chỉ số mỡ máu đạt chuẩn (n=20):

Tình trạng cải thiện	Ban đầu		Sau 2 tuần		Sau 1 tháng	
	Số lượng	Tỉ lệ %	Số lượng	Tỉ lệ %	Số lượng	Tỉ lệ %
Chỉ số Triglycerit tốt ($\leq 1,7$ mmol/L)	0	0	19	95	20	100
Chỉ số Cholesterol toàn tốt ($\leq 5,2$ mmol/L)	5	25	16	80	20	100
Chỉ số LDL-c tốt ($\leq 3,3$ mmol/L)	4	20	14	70	20	100
Chỉ số HDL-c tốt ($\geq 1,3$ mmol/L)	1	5	11	45	19	95
Không có các biểu hiện: Đau đầu, chóng mặt, kém ngủ	12	60	19	95	20	100

Tác dụng không mong muốn: Không có trường hợp nào có biểu hiện dị ứng hoặc cảm giác khó chịu khi sử dụng chế phẩm.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Chế phẩm nano lỏng gồm 2 thành phần chất hoạt tính dihydroquercetin (DHQ) và vitamin E được điều chế theo quy trình của giải pháp hữu ích có kích thước các tiểu phân nano siêu nhỏ (dưới 50 nm), nhờ đó gia tăng được động học quá trình hấp thu vào tế bào của các hoạt chất.

Trong thành phần chế phẩm, với sự có mặt đồng thời DHQ và vitamin E, là các chất chống oxy hóa mạnh, cho phép tạo tác động hiệp đồng trong việc bảo vệ tế bào có hiệu quả cao hơn so với việc sử dụng đơn lẻ riêng một mình DHQ hoặc vitamin E.

Quy trình điều chế hệ nano dạng dung dịch theo giải pháp hữu ích thực hiện theo phương pháp nano hóa bằng kỹ thuật vật lý, không sử dụng các dung môi hữu cơ có phân tử lượng thấp độc hại, do đó đem lại nhiều ưu điểm như đảm bảo độ sạch và an toàn của sản phẩm đối với người sử dụng.

Thử nghiệm đánh giá tác động của chế phẩm trong việc điều chỉnh các chỉ số mỡ máu trên các đối tượng tình nguyện cho thấy hiệu quả cao của chế phẩm đạt được sau 1 tháng sử dụng.

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình điều chế hệ nano lỏng đồng nhất có 2 thành phần DHQ và vitamin E bao gồm các bước:

i) tạo pha phân tán DHQ trong hỗn hợp dung dịch có tỉ lệ theo trọng lượng polysorbat:PEG trong khoảng từ 6:4 đến 7:3, tỉ lệ theo trọng lượng DHQ trong hỗn hợp dung dịch nằm trong khoảng từ 1 đến 15%, thực hiện bằng cách kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, và khuấy ở tốc độ vòng quay nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, duy trì trong thời gian 3 giờ đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán của DHQ (dung dịch A);

ii) tạo pha phân tán vitamin E trong lexitin với tỉ lệ theo trọng lượng của vitamin E nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50%, thực hiện bằng cách kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, và khuấy ở tốc độ vòng quay nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, duy trì trong thời gian 2 giờ phút đến khi tạo thành dung dịch đồng nhất, thu được pha phân tán của vitamin E (dung dịch B);

iii) phối kết hợp 2 thành phần DHQ và vitamin E bằng cách nhỏ từ từ dung dịch B vào bình chứa dung dịch A với tỉ lệ theo trọng lượng tương ứng của 2 dung dịch trong khoảng từ 1:9 đến 1:10, tiến hành rung siêu âm ở tần số 20 kHz trong thời gian 1 giờ; và,

iv) bình phản ứng được chuyển sang thiết bị khuấy với tốc độ khuấy nằm trong khoảng từ 400 đến 600 vòng/phút, kết hợp gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, duy trì trong thời gian 4 giờ, sau đó để nguội tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, thu được dung dịch nano chứa DHQ và vitamin E.

2. Quy trình điều chế hệ nano lỏng đồng nhất có 2 thành phần DHQ và vitamin E theo điểm 1, trong đó quy trình này sử dụng dẫn xuất của dầu thầu dầu polyoxyetylen thay cho polysorbat.

Hình 1: Kết quả đo bằng phương pháp DLS (Dynamic Laser Scattering) phổ phân bố kích thước tiểu phân nano của chế phẩm chứa DHQ và vitamin E thu được theo giải pháp hữu ích.

