



(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)



2-0003950

(51) **A61K 31/00; A61P 9/14; B82Y 5/00; A61K**
2024.01 36/00

(13) **Y**

(21) 2-2024-00341

(22) 03/03/2021

(67) 1-2021-01090

(45) 27/01/2025 442

(43) 26/09/2022 414

(73) Nguyễn Ánh Vân (VN)

W1104 The Manor, Phường Mỹ Trì, Quận Nam Từ Liêm, Thành Phố Hà Nội

(72) Nguyễn Đức Nghĩa (VN); Nguyễn Ánh Vân (VN); Kiều Đình Hùng (VN); Nguyễn Thị Ngọc Bình (VN).

(54) **CHẾ PHẨM CHỨA PHỨC HỢP NANO BA THÀNH PHẦN BAO GỒM
CURCUMIN, RUTIN, VITAMIN C ĐƯỢC BÀO CHẾ THEO CÔNG NGHỆ HẠT
NANO THUỐC RẮN (SOLID DRUG NANOPARTICLES) VÀ QUY TRÌNH BÀO
CHẾ CHẾ PHẨM NÀY**

(21) 2-2024-00341

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa các phức hợp nano ba thành phần bao gồm curcumin, rutin và vitamin C được sản xuất theo công nghệ hạt nano thuốc rắn (Solid Drug Nanoparticles (SDNs)). Chế phẩm theo sáng chế có độc tính thấp và độ sinh khả dụng cao, có tác dụng chống viêm, kích thích quá trình tiêu hóa, tạo điều kiện duy trì giá trị dinh dưỡng với kích hoạt giải phóng theo thời gian, ngăn chặn phản ứng miễn dịch tự nhiên từ chối chất dinh dưỡng và giảm nhanh các triệu chứng của cơn trào ngược.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa ba thành phần từ thực vật: curcumin, rutin hoa hòe và vitamin C được sản xuất theo công nghệ hạt nano thuốc rắn - Solid Drug Nanoparticles (SDNs). Chế phẩm theo sáng chế có tác dụng chống viêm, kích thích quá trình tiêu hóa, tạo điều kiện duy trì giá trị dinh dưỡng với kích hoạt giải phóng theo thời gian, ngăn chặn phản ứng miễn dịch tự nhiên từ chối chất dinh dưỡng, giảm nhanh các triệu chứng của con trào ngược.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chế phẩm chứa curcumin và rutin đã biết trên thị trường hoạt động như một chất điều biến miễn dịch mạnh, nhưng có một số nhược điểm như khả năng hòa tan trong nước thấp, tính sinh khả dụng thấp, thiếu sự tương xứng về liều đáp ứng, sự kết tủa không thể kiểm soát, việc sử dụng dung môi quá nhiều, sự đòi hỏi điều kiện khắc khe để hòa tan (môi trường trung tính hoặc có tính axit) và không tương hợp sinh học với bệnh nhân. Điều này là một trong các trở ngại chính cản trở hiệu quả của chế phẩm để có thể bào chế thuốc.

Để khắc phục các nhược điểm trên, hệ thống phân phối thuốc dựa trên công nghệ nano đã được chứng minh là phương pháp đáng tin cậy và đầy hứa hẹn nhất. Các hệ thống phân phối thuốc dựa trên công nghệ nano cải thiện khả năng sinh khả dụng kém, tăng cường các hoạt động sinh học và nhắm vào các tế bào bệnh một cách chọn lọc. Hạt nano dưỡng chất từ thực vật tinh khiết đã được phát triển mang lại hiệu quả cao hơn 50 lần so với curcumin bình thường.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa ba thành phần gồm curcumin, rutin hoa hòe và vitamin C được sản xuất theo công nghệ hạt nano thuốc rắn - Solid Drug Nanoparticles (SDNs) có tác dụng chống viêm, kích thích quá trình tiêu hóa, tạo điều kiện duy trì giá trị dinh dưỡng với kích hoạt giải phóng theo thời gian, ngăn chặn phản ứng miễn dịch tự nhiên từ chối chất dinh dưỡng, giảm nhanh các triệu chứng của con trào ngược.

Để đạt được mục đích trên, chế phẩm theo sáng chế được sản xuất theo phương pháp bao gồm bước: điều chế các hạt tải nano chứa nhiều thành phần chất dinh dưỡng theo cách cải thiện đáng kể khả dụng sinh học và giá trị dinh dưỡng của chúng. Điều khác biệt giữa chế phẩm theo sáng chế với các chế phẩm được sản xuất theo các phương pháp khác ở các điểm sau: Chế phẩm viên nang và viên nang thông thường thường cung cấp chất dinh dưỡng bằng cách liên kết chúng với các chất phụ gia, tá dược, thường làm cho các thành phần hoạt động bị loại bỏ trước khi chúng có thể mang lại giá trị dinh dưỡng. Trong khi đó, chế phẩm theo sáng chế dạng nano rắn, được dùng dưới dạng bột, có thể trộn với nước hoặc nước trái cây mà không cần bất kỳ bổ sung chất phụ gia nào.

Chế phẩm theo sáng chế chứa các thành phần với tỷ lệ phần trăm khối lượng như sau:

- (i) Hạt nano rắn 3 thành phần curcumin, rutin, vitamin C: 20-30%, trong đó tỉ lệ curcumin : rutin : vitamin C là 2:1:1
- (ii) Polyvinylpyrrolidon (PVP) 4-20%
- (iii) Glycerol polyetylen glyxol hydroxy- stearat 4 -10%
- (iv) Đường tảo Nhật trehaloza 30-50%
- (v) Polysorbat 80 (Tween80) 0,1-1%

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

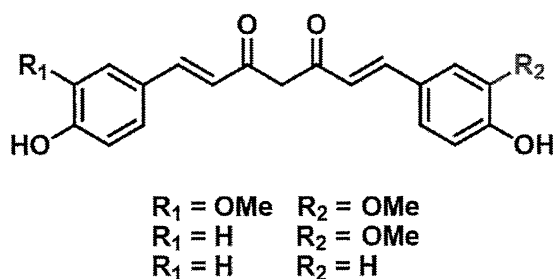
Hình 1 là sơ đồ quy trình sản xuất chế phẩm nano 3 thành phần theo sáng chế.

Hình 2 là phổ đồ phân bố kích thước của hạt nano trong chế phẩm nano 3 thành phần theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Curcumin từ cây nghệ vàng:

Nghệ là một trong các loại dược liệu được sử dụng phổ biến nhất, được bắt nguồn từ *Curcuma longa*, thuộc họ *Zingiberaceae* (Gừng). Một số chiết xuất của nghệ, gọi chung là curcuminod (curcumin, demethoxycurcumin và bisdemethoxycurcumin) được coi là các hoạt chất. Curcumin hay diferuloylmethane, có khối lượng phân tử là 368,38, là một hợp chất polyphenol hoạt tính quan trọng được nghiên cứu trên nhiều lĩnh vực, có công thức:



Curcumin đã được sử dụng rộng rãi trong y học cổ truyền nhiều thế kỷ ở Việt Nam, Trung Quốc và Nam Á, vì không độc hại và có một số đặc tính có lợi như chống oxy hóa, giảm đau, chống viêm và hoạt động khử trùng.

Curcumin với bệnh lý ung thư:

Một nghiên cứu lớn thực hiện trong 50 năm qua đã chỉ ra hợp chất polyphenol có thể phòng và điều trị ung thư. Khả năng chống ung thư của Curcumin bắt nguồn từ tác dụng ức chế tăng sinh của nhiều loại tế bào ung thư khác nhau, giảm tác dụng của yếu tố chuyển dạng NF-kappa B, AP-1 và Egr-1; giảm biểu hiện của COX2, LOX, NOS, MMP-9, uPA, TNF, chemokines, sự gắn cyclin D1 vào bề mặt tế bào; giảm các thụ thể của yếu tố tăng trưởng (như EGFR and HER2); đồng thời Curcumin ức chế hoạt động của c-Jun N-terminal kinaza, protein tyrosin kinazas và protein serin/threonin kinazas. Curcumin ức chế yếu tố sao chép, yếu tố nhân kappa B (NF-kB) nhờ việc ức chế yếu tố ức chế của kappa B kinaza và chất Ikbalpha phosphorylation. Kết quả là curcumin làm giảm biểu hiện của các sản phẩm của gen NF-kB-regulated như Bcl-2, Bcl-XL, cyclin D1, matrix metalloproteinase-9, cyclooxygenase-2, and interleukin-6, do ngừng chu kỳ tế bào, kìm hãm sự tăng sinh, dẫn tới sự chết tế bào. Thứ hai, curcumin ức chế tế bào đích Akt/mammalian của con đường rapamycin (mTOR) và phosphorylation of p70 ribosomal protein S6 kinaza (p70S6K) and eukaryotic – yếu tố khởi động gắn protein 4E từ đó gây ra ức chế tăng sinh và sự chết tế bào. Cơ chế khác trong tác dụng chống ung thư của Curcumin bao gồm giảm điều hòa của yếu tố sao chép của protein hoạt hóa protein -1.

Curcumin và vai trò của nó trong hóa trị dự phòng cũng như hóa trị liệu pháp:

Tăng cường hệ thống miễn dịch nhờ Curcumin: Curcumin đã được chứng minh là một tác nhân miễn dịch tế bào, nó có thể biến đổi hoạt động của tế bào B, C, đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào diệt tự nhiên và tế bào tua trình diện kháng nguyên. Curcumin làm giảm biểu hiện của nhiều protein gây viêm bao gồm TNF, IL -1, IL-2, IL-6,

IL-8, IL-12, và chemokines, chủ yếu nhờ vào việc ức chế yếu tố sao chép NF-kappaB. Tuy nhiên thật thú vị là curcumin ở liều thấp có thể tăng đáp ứng kháng thể. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh tác dụng có lợi của curcumin trong nhiều bệnh, các tác dụng này có được chỉ nhờ khả năng biến đổi hệ miễn dịch. Cùng nhau, các khám phá này đảm bảo curcumin được cân nhắc đến như một liệu pháp cho các rối loạn về miễn dịch.

Curcumin như chất chống oxy hóa.

Curcumin trong bệnh lý loét dạ dày:

Curcuma longa thường được dùng như một phương thuốc dân gian để điều trị các triệu chứng như viêm dạ dày và loét dạ dày, nguyên nhân chính gây nên các bệnh này là do sự tiết quá nhiều acid dạ dày. Trong điều tra gần đây nhất, curcumin được phát hiện là làm thấp các yếu tố gây loét bao gồm sự tiết axit dạ dày, sự peroxit, hoạt động của myeloperoxidaza (MPO), IL6 và các tế bào chết rụng xuống từ đó bảo vệ dạ dày trong các giai đoạn loét mạn tính. Trong một nghiên cứu khác, chiết xuất *Curcuma longa* có tác dụng chống loét dạ dày bằng cách chặn thụ thể Histamin H2 và dẫn xuất ethyl acetate thể hiện tác dụng đối kháng với thụ thể Histamin H2 chống lại việc sản xuất cAMP. Tuy nhiên hợp chất chính của dẫn xuất từ nghệ là curcumin lại tỏ ra không có tác dụng chặn thụ thể Histamin H2. Dẫn xuất etanol và etylacetat của *Curcuma longa* cũng ngăn cản sự gắn của [3H]-tiotidin vào thụ thể ở màng của tế bào HL-60. Các phát hiện trên gợi ý rằng dẫn xuất từ *Curcuma longa* đặc biệt ức chế sự tiết acid dạ dày thông qua việc chặn thụ thể Histamin H2 theo cơ chế cạnh tranh.

Curcumin và bệnh viêm:

Curcumin đã cho thấy khả năng chống viêm và một hợp chất trong nghệ ức chế sự tổng hợp một loại hợp chất tên là Prostaglandin – 1 chất tham gia vào cơ chế gây đau. Ở một nghiên cứu khác, hiệu quả chống viêm của curcumin được so sánh với diclophenac trong tác dụng giảm sưng và đau các khớp. Nhìn chung curcumin đã tỏ ra có kết quả tốt hơn loại thuốc chống viêm này, và được phát hiện là an toàn hơn và không có bất kỳ một tác dụng phụ nào. Nghệ là một hợp chất không gây độc và không có tác dụng phụ. Các thành phần của Nghệ cũng cho thấy khả năng tốt hơn trong việc làm giảm phản ứng viêm sau phẫu thuật khi so sánh với phenylbutazon và giả dược.

Curcumin trong các bệnh lý gan:

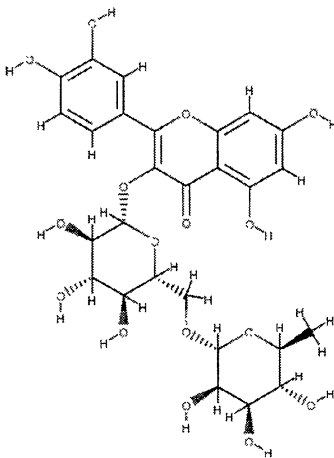
Sự oxy hóa quá mức được cân nhắc như là một cơ chế đóng góp vào sự khởi phát và tiến triển các tổn thương gan ở nhiều bệnh lý về gan. Ngoài tác dụng chống viêm, Curcumin cũng ức chế sự sản xuất các chất tiền viêm. Trong một nghiên cứu dẫn xuất etanolic của *Curcuma longa* được dùng để chống lại các tổn thương gan do paracetamol ở chuột. Ngoài ra, điều trị cho chuột với duy nhất dẫn xuất này không có ảnh hưởng lên các enzym của gan, trong khi điều trị dự phòng cho chuột bằng dẫn xuất etanolic của *Curcuma longa* trước khi dùng paracetamol đã làm giảm gấp 3 lần lượng men gan trong huyết thanh. Một nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng Curcumin cũng phòng ngừa các bệnh lý gan do dùng rượu. Curcumin cũng đồng thời bảo vệ gan chuột khỏi tình trạng nhiễm mỡ do lắng đọng lipid trong phòng thí nghiệm.

Curcumin trong việc chống nhiễm khuẩn:

Nhiều nghiên cứu, bài báo từ tạp chí dược học và độc chất học đã báo cáo rằng dẫn xuất trong nước của Nghệ có tác dụng chống lại vi khuẩn như vi khuẩn như *E.coli* (nguyên nhân chính gây ngộ độc thức ăn), tụ cầu vàng, *Klebsilla pneumonia*, và *Staphylococcus epidermidis*. Nhiễm khuẩn *Klebsilla pneumonia* thường gặp ở các bệnh nhân phải nằm viện do nhiều lý do, nhưng cũng có thể gặp trong viêm phổi ở cộng đồng. *S. epidermidis* có ở trên da của người bình thường, nhưng nó sẽ gây bệnh khi hệ miễn dịch suy yếu hoặc khi nó xâm nhập vào các phần khác của cơ thể. Nghệ có thể giúp chống lại virus và nấm. Nghệ giúp chống nhiễm trùng bằng cách tăng cường hệ miễn dịch. Curcumins của Nghệ làm tăng đáng kể tế bào CD4, CD8. CD là viết tắt của "cluster of differentiation" – "Nhóm biệt hóa" và là một glycoprotein. CD4, CD8 là dưới nhóm của glycoprotein này nằm trên bề mặt của nhiều loại tế bào miễn dịch khác nhau, chúng rất cần thiết cho việc đáp ứng với nhiễm khuẩn vì chúng giúp hoạt hóa và tăng cường đáp ứng miễn dịch của cơ thể.

Rutin và tác dụng dược lý

Rutin Việt nam, là sản phẩm được chiết tách từ cây hoa hòe Việt nam, còn được gọi là như rutoside, quercetin-3-rutinoside, và sophorin là một flavonoid cam quýt glycosid tìm thấy trong kiềng mạch (Kreft et al., 1997), có công thức:



Tên 'rutin' xuất phát từ cơ sở *Ruta graveolens*, cũng chứa rutin. Về mặt hóa học nó là một glycosid bao gồm flavonolic aglyxon quercetin cùng với disutate carotarcin. Nó đã chứng minh một số hoạt động dược lý, bao gồm chất chống oxy hóa, bảo vệ cytologic, bảo vệ mạch, chống ung thư, hoạt động bảo vệ thần kinh và bảo vệ tim mạch. Tác dụng dược lý

Rutin có hoạt tính chống oxy hóa, dọn gốc tự do:

Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh các hợp chất polyphenol, flavonoid tác động như các chất chống oxy hóa tự nhiên, giúp cơ thể trung hòa các gốc tự do. Các nghiên cứu cho thấy rutin có khả năng chống oxy hóa mạnh và ức chế rất hiệu quả peroxy hóa lipid: với nồng độ 0,5 mg/mL, rutin ức chế 68,8%, trong khi acid ascorbic (vitamin C) chỉ ức chế được 26,2%.

Rutin có hoạt động chống mệt mỏi:

Mệt mỏi là một chỉ dẫn có liên quan đến sức khỏe. Mệt mỏi có liên quan đến sự xuống cấp trong 'hiệu suất thể chất'. Sự suy giảm năng lượng cùng với sự tích tụ chất chuyển hóa thừa là lý do chính cho sự mệt mỏi. Việc sử dụng Rutin ở chuột ngăn ngừa sự cạn kiệt superoxit dismutaza và giảm glutathion. Rutin ức chế tình trạng lo lắng thông qua tăng cường của sự biểu hiện của các protein liên quan đến lo lắng, mệt mỏi thể xác.

Rutin có hoạt động bảo vệ hệ thần kinh:

Trong mô hình chuột, rutin ức chế oxaliplatin gây ra mãn tính đau thần kinh ngoại vi. Oxaliplatin là một trong các hợp chất platin quan trọng được sử dụng trong ung thư đại trực tràng hóa trị. Tuy nhiên, nó bị một nhược điểm của ngoại vi mà dường như rất khó để điều trị. Rutin đáng kể giảm sự thay đổi peroxy hóa do oxaliplatin gây ra trong tủy sống và peroxy hóa rắn cùng với nitric cảm ứng oxyt

Hoạt động bảo vệ của Rutin:

Rutin làm tăng lưu lượng máu mắt và chứng minh một hiệu ứng đáng chú ý trên chức năng võng mạc phục hồi; Tác dụng bảo vệ đối với mô phổi; Tác dụng bảo vệ tim mạch; Ngăn ngừa quá trình chế tế bào theo chương trình -tế bào đơn nhân; Hoạt động bảo vệ gan

Tác dụng bảo vệ mạch máu

Tác dụng bảo vệ vết thương

Vitamin C

Axit ascorbic, hay vitamin C vì nó phổ biến hơn, là một loại vitamin tan trong nước có trong rau và trái cây. Vitamin C có lợi cho cơ thể bằng cách cung cấp hỗ trợ chống oxy hóa nặng cũng như tăng cường sức khỏe và duy trì các mô liên kết trong cơ thể như máu, xương và da. Mặc dù vitamin C rất quan trọng đối với sức khỏe con người, nhưng cơ thể chúng ta không thể tự tạo ra nó. Vì vậy, rất quan trọng để ăn một chế độ ăn giàu vitamin C và bổ sung vitamin C. Vitamin C rất cần thiết cho:

- Hoạt động hiệu quả của hệ thống miễn dịch.
- Duy trì collagen trên da, xương và răng.
- Sự hấp thu sắt cần thiết cho sự hình thành các tế bào hồng cầu.

Nó là một vitamin chống oxy hóa cần thiết cho sức khỏe của cơ thể và duy trì làn da khỏe mạnh. Vai trò chính của vitamin C là điều chỉnh các phản ứng oxy hóa khử.

Nó tham gia vào quá trình chuyển hóa protein, chất béo và carbohydrate và tham gia vào quá trình hình thành mô liên kết. Nó ảnh hưởng đến chức năng của các tuyến nội tiết, có tác dụng có lợi đối với các nguyên nhân nhiễm trùng và bảo vệ các vitamin tan trong chất béo khỏi quá trình oxy hóa. Nó cần thiết cho hoạt động hiệu quả của hệ thống miễn dịch và có tác dụng chống viêm và chống dị ứng.

Là một chất chống oxy hóa, nó cung cấp bảo vệ chống lại ung thư và các vấn đề về tim. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng mức độ thấp của vitamin này có liên quan đến các cơn đau tim. Một nghiên cứu cho thấy các người tiêu thụ hơn 300 mg vitamin C mỗi ngày (từ thực phẩm và chất bổ sung) sống lâu hơn các người tiêu thụ ít hơn 50 mg mỗi ngày.

Hỗ trợ sức khỏe tim mạch:

Vitamin C thúc đẩy sự sẵn có của oxit nitric (NO), hỗ trợ mở rộng các động mạch tim Heart, còn được gọi là giãn mạch, giúp cải thiện lưu lượng máu. Thêm vào đó, khả năng tăng cường vitamin C vào mô liên kết không chỉ có lợi cho máu, xương và khớp, nó còn hỗ trợ thành mạch máu, bao gồm cả thành động mạch. Cuối cùng, vitamin C thúc đẩy mức độ glutathion cao hơn trong cơ thể, giúp bảo vệ các động mạch như một chất làm sạch gốc tự do tích cực.

Tăng cường chức năng dẫn truyền thần kinh:

Được lưu trữ chủ yếu trong hệ thống thần kinh trung ương, vitamin C rất cần thiết cho chức năng dẫn truyền thần kinh, vì nó kích thích quá trình enzym tổng hợp norepinephrin từ dopamin. Được biết đến như là hoocmon căng thẳng, norepinephrin là một chất hóa học được giải phóng bởi hệ thống thần kinh giao cảm để giúp cơ thể bạn phản ứng với các tình huống căng thẳng.

Cho làn da sáng khỏe:

Vitamin C là một thành phần phổ biến trong các sản phẩm chăm sóc da như kem và trang điểm. Đó là vì vitamin C có đặc tính chống lão hóa, có thể bảo vệ chống lại tổn thương gốc tự do do tiếp xúc với tia cực tím kéo dài và đóng một vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp collagen.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm bao gồm các thành phần với tỷ lệ phần trăm khối lượng như sau:

- (i) Hạt nano rắn 3 thành phần curcumin, rutin, vitamin C: 20-30%, trong đó tỉ lệ curcumin : rutin : vitamin C là 2:1:1
- (ii) Polyvinylpyrrolidon (PVP) 4-20%
- (iii) Glycerol polyetylen glyxol hydroxy- stearat 4 -10%
- (iv) Đường tảo Nhật trehaloza 30-50%
- (v) Polysorbat 80 (Tween80) 0,1-1%

Sáng chế đề xuất quy trình bào chế chế phẩm gồm các bước:

- i) Điều chế dung dịch tải hữu cơ
- ii) Điều chế dung dịch tạo hạt Nano Mixen
- iii) Điều chế dịch tải hạt mixen nano nhiều thành phần
- iv) Lọc và sấy khô thu hạt nano chứa 3 thành phần dược chất

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: Quy trình bào chế chế phẩm chứa các phức hợp nano ba thành phần trong một bao gồm curcumin, rutin, vitamin C.

Hình 2: Phiếu đo kích thước hạt Nano ba thành phần trong một.

Mô tả chi tiết sáng chế

Để làm nguyên liệu để sản xuất chế phẩm theo sáng chế, các thành phần sau được chuẩn bị:

- (i) Nguyên liệu curcumin từ cây nghệ Bắc Giang Việt nam, được điều chế theo phương pháp chiết tách bằng dung môi rượu etylic.
- (ii) Rutin chiết tách từ cây Hoa hòe thu hái ở tỉnh Thái Bình Việt nam.
- (iii) Vitamin C mua nguyên liệu Hàn Quốc
- (iv) Polyvinylpyrrolidon (PVP), Đường Tảo Nhật Trehaloza, Polysorbat 80 (Tween80)
- (v) Glyxerol polyetylen glyxol hydroxy- stearat Nhật Bản
- (vi) Dung môi rượu etylic, dimetylsulfoxit, nước cất tinh khiết.

Cụ thể, chế phẩm theo sáng chế chứa các thành phần với tỷ lệ phần trăm khối lượng như sau:

- (vi) Hạt nano rắn 3 thành phần Curcumin, Rutin, Vitamin C: 20-30%, trong đó tỉ lệ curcumin : rutin : vitamin C là 2:1:1
- (vii) Polyvinylpyrrolidon (PVP) 4-20%
- (viii) Glycerol polyetylen glyxol hydroxy- stearat 4 -10%
- (ix) Đường tảo Nhật Trehaloza 30-50%
- (x) Polysorbat 80 (Tween80) 0,1-1%

Chế phẩm theo sáng chế có tác dụng chống viêm, kích thích quá trình tiêu hóa, tạo điều kiện duy trì giá trị dinh dưỡng với kích hoạt giải phóng theo thời gian, ngăn chặn phản ứng miễn dịch tự nhiên từ chối chất dinh dưỡng, giảm nhanh các triệu chứng của cơn trào ngược.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Sản xuất chế phẩm chứa phức hệ nano 3 thành phần curcumin, rutin, vitamin C theo sáng chế:

- (i) Điều chế dung dịch tải hữu cơ

Cồn rượu etylic (300ml) và dimetylsulfoxit (200ml) đưa vào bình phản ứng số 1. Gia nhiệt ở nhiệt độ 70-80°C. Khuấy đều tốc độ 300 vòng/phút. Đầu tiên cho 150 gam polyvinylpyrrolidon (PVP) và 100gam glyxerol polyetylen glyxol hydroxy- stearat vào bình phản ứng, đun và khuấy nhẹ 500 vòng/phút cho đến khi PVP tan hết. Tiếp theo cho 50 gam Curcumin vào bình phản ứng. Đun và khuấy đến khi tan hết. Sau khoảng 60 phút cho tiếp chất 30 gam Rutin vào bình. Đun nhẹ và khuấy đều trong khoảng 45 phút. Cho tiếp 20 gam Vitamin C vào bình phản ứng. Đun khuấy tạo dung dịch hữu cơ / dược chất ở 70-80°C, khoảng 45 phút dung dịch trở nên trong suốt.

(ii) Điều chế dung dịch tạo hạt nano mixen

Cho khoảng 1500 ml nước cất vào bình phản ứng Số 2. Tiếp theo cho 100gam đường tảo Nhật bản trehaloza vào bình. Đun nhẹ, khuấy đều cho tan hết. Tiếp theo cho từ từ 10 gam Tween 80 vào bình phản ứng. Đun và khuấy nhẹ đến khi hỗn hợp trong suốt.

(iii) Điều chế dịch tải hạt mixen nano nhiều thành phần

Tổ hợp dung dịch dược 3 thành phần (Curcumin, Rutin, Vitamin C) ở bình phản ứng số 1, cho từ từ vào dung dịch đường tảo Nhật Trehaloza ở bình số 2. Hạt nano mixen hình thành. Hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Khuấy mạnh 1000 vòng/ phút. Dung dịch tải hạt nano hình thành, đưa sang công đoạn lọc và sấy khô.

(iv) Lọc và sấy khô thu hạt nano chứa 3 thành phần dược chất

Dung dịch tải hạt nano từ công đoạn 3 được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Lọc dung dịch tải nhận được bột hạt nano ba thành phần. Hạt nano ba thành phần dạng bột được sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 70-80°C thu được chế phẩm chứa Curcumin, Rutin và Vitamin C.

Vì dụ 2. Xác định đặc tính của chế phẩm theo sáng chế

(i) Xác định hàm lượng các dược chất Curcumin, Rutin và Vitamin C trong hạt Nano

Hàm lượng dược chất Curcumin, Rutin, Vitamin-C được xác định bằng phương pháp Sắc ký lỏng áp xuất cao (HPLC). Kết quả hàm lượng của Curcumin, Rutin, Vitamin-C trong hạt nano trình bày trong bảng 1:

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị	Phương pháp thử	Kết quả
1	Hàm lượng Curcumin	mg/l gam	NIFC.02.M.14(HPLC)	185mg
2	Hàm lượng Rutin	mg/l gam	NIFC.02.M.14(HPLC)	92mg
3	Hàm lượng Vitamin-C	mg/l gam	NIFC.02.M.14(HPLC)	86 mg

(ii) Xác định kích thước hạt Nano

Sự phân bố kích thước Nano của chế phẩm đã được xác định bằng tán xạ ánh sáng động (DLS) bằng cách sử dụng nano/zetasizer (Dụng cụ Malvern, Worrouershire, UK, model Nano ZS). Tại Viện Vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt nam. Kết quả kích thước hạt trung bình 85,8nm (hình 2).

Ví dụ 3: Sản xuất 1 gói (1500 mg) dạng hạt nano bao gồm các thành phần và khối lượng như sau:

- (i) Hạt nano rắn 3 thành phần Curcumin, Rutin, Vitamin C: 200mg, trong đó tỉ lệ curcumin : rutin : vitamin C là 2:1:1
- (ii) Đường tảo Nhật trehaloza: 300mg
- (iii) Đường thường: 1000mg
- (iv) Mùi hương cam: vừa đủ

Khi uống hòa vào khoảng 50ml nước ấm, hoặc nước hoa quả.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa phức hệ nano ba thành phần bao gồm các thành phần với tỷ lệ phần trăm khối lượng như sau:

- (i) Hạt nano rắn 3 thành phần curcumin, rutin, vitamin C: 20-30%, trong đó tỉ lệ curcumin : rutin : vitamin C là 2:1:1
- (ii) Polyvinylpyrrolidon (PVP) 4-20%
- (iii) Glycerol polyetylen glyxol hydroxy- stearat 4 -10%
- (iv) Đường tảo Nhật trehaloza 30-50%
- (v) Polysorbat 80 (Tween 80) 0,1-1%.

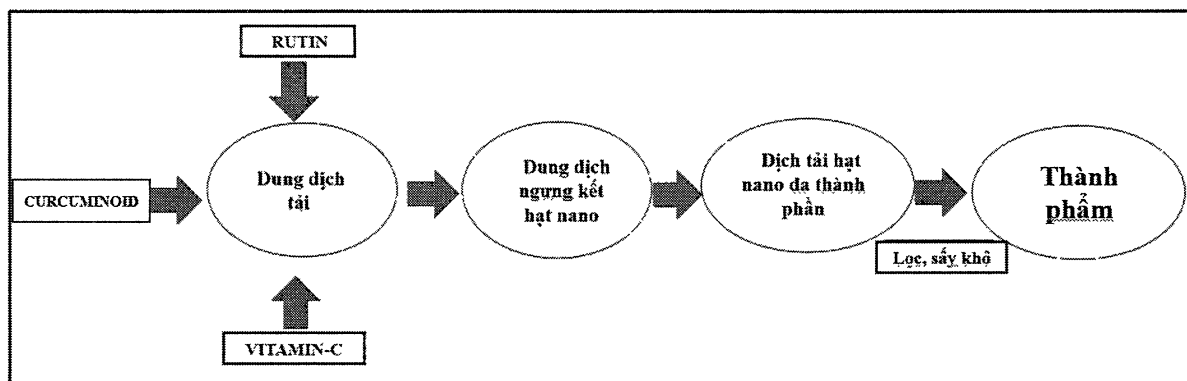
2. Quy trình bào chế chế phẩm theo điểm 1 bao gồm các bước:

(i) Điều chế dung dịch tải hữu cơ: rượu etylic và dimetylsulfoxit đưa vào bình phản ứng số 1, gia nhiệt ở nhiệt độ 70-80°C, khuấy đều tốc độ 300 vòng/phút; đầu tiên cho polyvinylpyrrolidon (PVP) và glyxerol polyetylen glyxol hydroxy- stearat vào bình phản ứng, đun và khuấy nhẹ 500 vòng/phút cho đến khi PVP tan hết; tiếp theo cho curcumin vào bình phản ứng, đun và khuấy đến khi tan hết, sau khoảng 60 phút cho tiếp chất rutin vào bình, đun nhẹ và khuấy đều trong khoảng 45 phút; cho tiếp 20 gam vitamin C vào bình phản ứng, đun khuấy tạo dung dịch hữu cơ / dược chất ở 70-80°C, khoảng 45 phút dung dịch trở nên trong suốt;

(ii) Điều chế dung dịch tạo hạt nano mixen: Cho nước cất vào bình phản ứng số 2, tiếp theo cho đường tảo Nhật trehaloza vào bình, đun nhẹ, khuấy đều cho tan hết; tiếp theo cho từ từ Tween 80 vào bình phản ứng, đun và khuấy nhẹ đến khi hỗn hợp trong suốt;

(iii) Điều chế dịch tải hạt mixen nano nhiều thành phần: Tổ hợp dung dịch dược 3 thành phần (Curcumin, Rutin, Vitamin C) ở bình phản ứng số 1 cho từ từ vào dung dịch đường tảo Nhật trehaloza ở bình số 2, hạt nano mixen hình thành, hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng, khuấy mạnh 1000 vòng/ phút, dung dịch tải hạt nano hình thành, đưa sang công đoạn lọc và sấy khô;

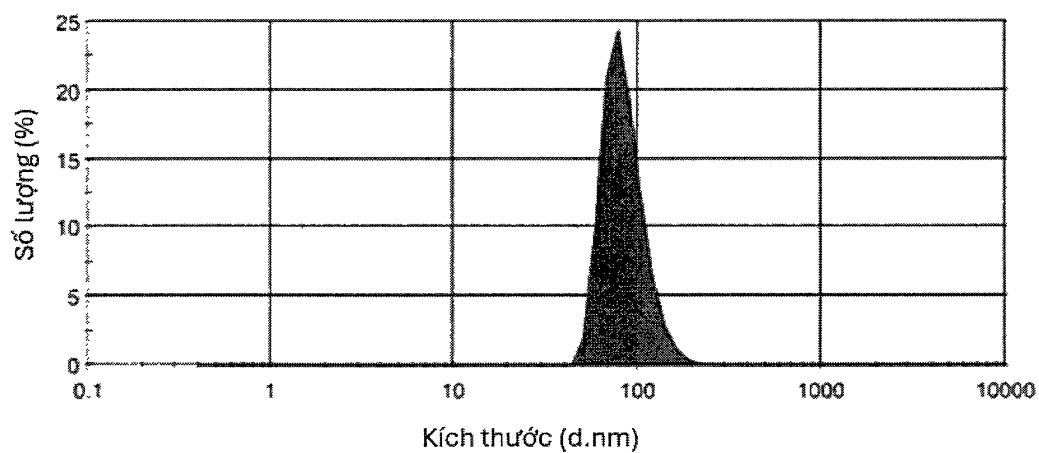
(iv) Lọc và sấy khô thu hạt nano chứa 3 thành phần dược chất: Dung dịch tải hạt nano từ công đoạn 3 được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, lọc dung dịch tải nhận được bột hạt nano ba thành phần; hạt nano ba thành phần dạng bột được sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 70-80°C thu được chế phẩm chứa curcumin, rutin và vitamin C.



Hình 1

		Kích thước (d.nm)	Số lượng (%)	Độ rộng (d.nm)
Giá trị trung bình Z:	99,94	Đỉnh 1: 85,86	100,0	23,43
Pdl:	0,176	Đỉnh 2: 0,000	0,0	0,000
Hệ số chặn:	0,781	Đỉnh 3: 0,000	0,0	0,000
Đánh giá kết quả:	Tốt			

Phân bố kích thước theo số lượng



Hình 2