



(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)



2-0004202

(51) **A61K 31/00; B82B 3/00**
2022.01

(13) **Y**

(21) 2-2023-00335

(22) 26/06/2023

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/09/2023 426A

(73) Trường Đại học Phenikaa (VN)

Phó Nguyễn Văn Trác, phường Yên Nghĩa, quận Hà Đông, thành phố Hà Nội

(72) Nguyễn Thị Thu Thủy (VN); Lê Thị Lệ (VN); Trần Quang Huy (VN); Lê Anh Tuấn (VN); Nguyễn Thị Huế (VN); Phạm Tuyết Nhung (VN); Nguyễn Tiến Khí (VN).

(54) **QUY TRÌNH SẢN XUẤT PHỨC NANO AG-BERBERIN TĂNG CƯỜNG HOẠT
TÍNH KHÁNG KHUẨN ĐỂ SỬ DỤNG TRONG LĨNH VỰC Y SINH**

(21) 2-2023-00335

(57) Giải pháp hữu ích đề xuất quy trình sản xuất phức nano Ag-Berberin tăng cường hoạt tính kháng khuẩn để sử dụng trong lĩnh vực y sinh, trong đó quy trình này bao gồm các bước: a) chuẩn bị nguyên liệu; b) tạo huyền phù hạt nano Ag; c) tạo dung dịch berberin; d) tạo huyền phù phức nano Ag-BBR; và e) thu dung dịch phức nano Ag-BBR ổn định. Quy trình này được thực hiện thông qua phương pháp điện hóa cho phép hình thành phức nano Ag-BBR đồng nhất, có cấu trúc lõi – vỏ với kích thước dưới 10 nm và tăng cường hiệu lực kháng các chủng vi khuẩn gây bệnh bao gồm Gram dương và Gram âm. Sản phẩm phức nano Ag-BBR có sự phân tán đồng nhất, ổn định ở nhiệt độ phòng và không chứa chất độc hại, an toàn khi sử dụng trong lĩnh vực y sinh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích thuộc lĩnh vực công nghệ nano, cụ thể là giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất phức nano Ag-Berberin bằng phương pháp điện hóa nhằm tăng cường hoạt tính kháng khuẩn của Ag kết hợp với berberin chống lại một số tác nhân gây bệnh.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Berberin (BBR) đã được chú ý trong những năm gần đây vì những lợi ích sức khỏe to lớn và đặc tính tiềm năng trong điều trị một số bệnh liên quan đến đường tiêu hóa cũng như những bệnh khác. BBR đã được nghiên cứu về tác dụng kháng khuẩn, chống viêm, chống oxy hóa và chống bệnh tiêu đường. Tác dụng chữa tiêu chảy của BBR là do hoạt tính kháng độc tố, kháng nấm và kháng vi khuẩn gây bệnh của nó (El-Zahar et al., “Antioxidant, antibacterial, and antifungal activities of the ethanolic extract obtained from *Berberis vulgaris* roots and leaves”, *Molecules*, 27, 6114, 2022). Berberin hoạt động như một phân tử nhỏ có thể phục hồi hiệu quả của một số loại kháng sinh beta-lactam, chẳng hạn như oxacillin và ampicillin, chống lại tụ cầu kháng methicillin (MRSA), bằng cách ức chế sự bám dính của các tế bào vi khuẩn. BBR còn có thể bảo vệ lớp biểu mô ruột khỏi phản ứng viêm (Song et al., “Biological properties and clinical applications of berberine”, *Front Med.*, 14, 564-582, 2020). Ngoài ra, BBR cũng có khả năng kháng lại nhiều chủng vi rút gây bệnh (Warowicka et al., “Antiviral activity of berberine”, *Arch Virol.*, 165, 1935, 2020) và điều trị hiệu quả một số bệnh như ung thư (Rauf et al., “Berberine as a potential anticancer agent: A comprehensive review”, *Molecules.*, 26, 7368, 2021), tiêu đường tuýp 2 (Yin et al., “Effects and mechanisms of berberine in diabetes treatment”, *Acta Pharm. Sin. B.*, 2, 327-334, 2012), tăng cholesterol máu (Li et al., “Effect of berberine on promoting the excretion of cholesterol in high-fat diet-induced hyperlipidemic hamster”, *J. Transl. Med.*, 13, 278, 2015), các bệnh tim mạch (Feng et al., “Berberine in

cardiovascular and metabolic diseases: From mechanisms to therapeutics”, *Theranostics*, 9, 1923-1951, 2019) và rối loạn thần kinh (Shou et al., “Therapeutic efficacies of berberine against neurological disorders: an update of pharmacological effects and mechanisms”, *Cells*, 11, 796, 2022). Tuy nhiên, nhược điểm của BBR là khả năng hòa tan kém, dẫn đến hấp thu đường ruột và tính sinh khả dụng của nó thấp. Điều này đòi hỏi phải sử dụng BBR với liều lượng cao để điều trị hiệu quả, từ đó cũng gây ra các tác dụng phụ không mong muốn và cũng lãng phí nguồn dược liệu. Với sự hỗ trợ của công nghệ nano, tính tan và hoạt tính sinh học của BBR có thể được tăng cường bằng cách nano hóa BBR khi sử dụng các chất mang nano lipid, nano polyme, nano ôxít kim loại, hay các hạt nano kim loại (Majidzadeh et al., “Nano-based delivery systems for berberine: A modern anti-cancer herbal medicine”, *Colloids Surf. B*, 194, 111188, 2020). Trong một nghiên cứu gần đây, BBR đã được nano hóa bằng phương pháp tái kết tủa trong dung môi không tan nhằm tăng cường tính hòa tan của nó (Hue et al., “Antibacterial activity of a berberine nanoformulation”, *Beilstein journal of nanotechnology*, 13, 641-652, 2022). Đồng thời, phương pháp này đã giúp giữ được bản chất của hoạt chất và nâng cao được hoạt tính sinh học của BBR chống lại tác nhân gây bệnh, cụ thể là chống lại một số chủng vi khuẩn gây nhiễm trùng bệnh viện.

Nano bạc (nano Ag hay AgNPs) được công nhận là vật liệu nano an toàn sinh học có hoạt tính chống ung thư, kháng khuẩn, chống viêm và chữa lành vết thương (Burdusel et al., “Biomedical applications of silver nanoparticles: an up-to-date overview”, *Nanomaterials*, 8(9), 681, 2018). Một số phương pháp làm tăng hoạt tính sinh học của nano Ag đã được đề xuất, bao gồm thay đổi kích thước và hình thái của chúng, biến tính hóa lý bề mặt hạt nano Ag và kết hợp các hoạt chất có hoạt tính sinh học khác với hạt nano Ag. Gần đây, các hạt nano Ag kết hợp với BBR đã được nghiên cứu về khả năng điều trị ung thư (Bhanumathi et al., “Drug-carrying capacity and anticancer effect of the folic acid- and berberine-loaded silver nanomaterial to regulate the AKT-ERK pathway in breast cancer”, *ACS omega*, 3(7), 8317-8328, 2018) và khả năng kháng khuẩn (Hu et al., “Berberine/Ag nanoparticle embedded biomimetic calcium phosphate scaffolds for enhancing

antibacterial function”, Nanotechnology Reviews, 9(1), 568-579, 2020). Nano Ag có thể được chế tạo bằng nhiều phương pháp khác nhau bao gồm phương pháp vật lý, hóa học và sinh học. Thông thường, nano Ag thường được sản xuất bằng phương pháp hóa học do có thể tạo ra được số lượng lớn và điều khiển được kích thước. Tuy nhiên, hạn chế của phương pháp này là khó loại bỏ được những chất tồn dư trong quá trình phản ứng từ những tiền chất ban đầu, dẫn tới những hạn chế khi sử dụng trong những sản phẩm y sinh học. Trong một nghiên cứu gần đây, các hạt nano Ag được tạo ra thông qua quá trình điện hóa, trong đó ion Ag^+ bị khử tạo thành nano bạc và sau đó được trộn đơn giản với dung dịch BBR (Hue et al., “Complexes of Ag and ZnO nanoparticles with BBR for enhancement of gastrointestinal antibacterial activity through the impacts of size and composition”, RSC advances, 13(9), 6027-6037, 2023). Các phân tử BBR liên kết với các hạt nano Ag thông qua liên kết phối trí và tương tác tĩnh điện, dẫn đến sự hình thành phức Ag-BBR có tính kháng khuẩn cao hơn so với nano Ag và dung dịch BBR. Để tối ưu hóa phức hợp nano Ag-BBR sử dụng trong lĩnh vực y sinh, cần tiếp tục điều chỉnh các thông số điện hóa và quá trình ổn định nhằm kiểm soát kích thước hạt, tăng độ tinh khiết và nâng cao hiệu suất tổng hợp. Một số phương pháp vật lý hay sinh học khác cũng được sử dụng để sản xuất nano Ag có độ sạch cao và thân thiện với môi trường. Tuy nhiên, những phương pháp hiện đang được đề xuất thường có chi phí lớn, tiêu hao năng lượng lớn hoặc cho nồng độ nano Ag thấp, đồng thời khó kiểm soát kích thước.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích nhằm khắc phục và giải quyết các nhược điểm nêu trên, cụ thể là giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình sản xuất phức nano Ag-BBR sử dụng phương pháp điện hóa nhằm tạo ra sản phẩm có độ sạch cao, có khả năng kiểm soát được kích thước và tăng cường được khả năng kháng khuẩn đối với vi khuẩn gây bệnh Gram âm và Gram dương do tác dụng hiệp đồng của cả nano Ag và BBR. Quy trình theo giải pháp hữu ích cho phép chế tạo nano Ag-BBR bằng phương pháp đơn giản, thân thiện với môi trường và chi phí thấp do sử dụng nguồn nguyên liệu sẵn có và ít tiêu hao năng lượng.

Theo đó, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình sản xuất phức nano Ag-Berberin tăng cường hoạt tính kháng khuẩn để sử dụng trong lĩnh vực y sinh, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

a) chuẩn bị nguyên liệu gồm hai thanh bạc (độ tinh khiết 99,999 %, chiều dài 150 mm, chiều rộng 10 mm và chiều dày 0,5 mm) và berberin dạng bột (độ tinh khiết không thấp hơn 97,0%);

b) tạo huyền phù hạt nano Ag bằng cách nhúng hai thanh bạc cách nhau 5 cm trong 200 g dung dịch natri citrat có nồng độ trong khoảng 0,01 – 0,04 % khối lượng và nối hai thanh bạc với nguồn điện áp trong khoảng 7 – 15 V trong thời gian 1 – 3 giờ, sau đó ly tâm ở tốc độ 5000 vòng/phút trong 5 phút và loại bỏ phần lắng;

c) tạo dung dịch berberin bằng cách cho berberin vào trong cốc đựng glycerol với tỉ lệ 1:10 (khối lượng (g): thể tích (ml)), sau đó khuấy trộn trong điều kiện gia nhiệt ở 37 °C cho đến khi thu được dung dịch berberin có màu cam đồng nhất;

d) tạo huyền phù phức nano Ag-BBR bằng cách bơm nhỏ giọt dung dịch berberin đã chuẩn bị ở bước (c) qua đầu kim tiêm với tốc độ khoảng 0,5 – 2,0 ml/phút vào bình thủy tinh chứa 180 - 190 ml huyền phù hạt nano Ag đã chuẩn bị ở bước (c) trong điều kiện khuấy 1000 – 1500 vòng/phút tại nhiệt độ phòng; và

e) thu dung dịch phức nano Ag-BBR ổn định bằng cách rung siêu âm dung dịch thu được ở bước (d) trong thời gian 5 – 15 phút, sau đó dung dịch được lọc qua giấy lọc, sản phẩm thu được là dung dịch phức nano Ag-BBR có màu vàng đồng nhất.

Giải pháp hữu ích cũng đề cập đến đặc điểm sản phẩm phức nano Ag-BBR thu được từ quy trình theo giải pháp hữu ích, trong đó phức nano Ag-BBR có kích thước hạt nhỏ và phân tán đồng đều, tạo thành dung dịch có màu vàng đồng nhất, ổn định.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Hình 1 là phổ nhiễu xạ tia X của phức nano Ag-BBR (a) và nano BBR (b) tạo ra bằng quy trình theo giải pháp hữu ích.

Hình 2 là phổ hấp thụ tử ngoại – khả kiến (UV-Vis) của nano BBR, nano Ag và phức nano Ag-BBR tạo ra bằng quy trình theo giải pháp hữu ích.

Hình 3 là ảnh hiển vi điện tử truyền qua (TEM) của hạt nano Ag (a) và phức nano Ag-BBR (b) tạo ra bằng quy trình theo giải pháp hữu ích.

Hình 4 là biểu đồ thể hiện hiệu quả kháng tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) (a) và *Salmonella enteritidis* (*S. enteritidis*) (b) của mẫu chứng âm (nước cất), mẫu nano BBR, mẫu nano Ag và mẫu phức nano Ag-BBR (mẫu gốc, mẫu được pha loãng 2 lần và 4 lần) được chế tạo bằng quy trình theo giải pháp hữu ích.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Sau đây, giải pháp hữu ích được mô tả chi tiết với các phương án và các ví dụ thực hiện cụ thể, tuy nhiên, những phương án và các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và làm rõ bản chất của giải pháp hữu ích chứ không nhằm hạn chế phạm vi yêu cầu bảo hộ của giải pháp hữu ích.

Giải pháp hữu ích nhằm chế tạo phức nano Ag-BBR bằng phương pháp điện hóa, sản phẩm hạt phức nano Ag-BBR được tạo ra bằng quy trình theo giải pháp hữu ích có kích thước hạt nhỏ và phân tán đồng đều, tạo thành dung dịch có màu vàng đồng nhất, ổn định, có hoạt tính cao kháng vi sinh vật gây bệnh.

Theo đó, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình sản xuất phức nano Ag-Berberin tăng cường hoạt tính kháng khuẩn để sử dụng trong lĩnh vực y sinh, trong đó quy trình này bao gồm các bước: a) chuẩn bị nguyên liệu; b) tạo huyền phù hạt nano Ag; c) tạo dung dịch berberin; d) tạo huyền phù phức nano Ag-BBR; và e) thu dung dịch phức nano Ag-BBR ổn định.

Bản chất của phương pháp chế tạo phức nano Ag-BBR theo giải pháp hữu ích là sử dụng phương pháp điện hóa để hình thành các hạt nano Ag, sau đó phức nano Ag-BBR được hình thành thông qua liên kết phối trí giữa nguyên tử oxy trong nhóm methoxy của phân tử BBR với nguyên tử Ag, rung siêu âm được áp dụng ở bước tiếp theo với mục đích

phân tán ổn định các hạt phức nano Ag-BBR trong nước. Quy trình cho phép linh hoạt trong quy mô thực hiện.

Trong bước chuẩn bị nguyên liệu, hai thanh bạc (độ tinh khiết 99,999 %, chiều dài 150 mm, chiều rộng 10 mm và chiều dày 0,5 mm) được tẩy rửa sạch bằng dung môi thích hợp. Berberin dạng bột, có độ tinh khiết không thấp hơn 97,0% được bảo quản trong lọ kín, lưu giữ ở nhiệt độ phòng.

Trong bước tạo huyền phù hạt nano Ag, chuẩn bị 200 g dung dịch natri citrat có nồng độ trong khoảng 0,01 – 0,04 % khối lượng đựng trong cốc thủy tinh có mỏ 250 ml. Đặt hai thanh bạc song song, cách nhau 5 cm vào trong cốc đựng dung dịch natri citrat đã chuẩn bị ở trên và nối hai thanh bạc với nguồn điện áp trong khoảng 7 – 15 V trong khoảng thời gian 1 – 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được đem ly tâm ở tốc độ 5000 vòng/phút trong 5 phút và sau đó loại bỏ phần lắng để thu được huyền phù hạt nano Ag.

Trong bước tạo dung dịch BBR, cân 1g BBR cho vào cốc thủy tinh có mỏ chứa từ 10 – 20 ml glycerol. Khuấy trộn ở điều kiện gia nhiệt 37 °C để BBR tan hoàn toàn, tạo thành dung dịch BBR có màu cam đồng nhất.

Trong bước tạo huyền phù phức nano Ag-BBR, một cốc thủy tinh có mỏ chứa 180 – 190 ml dung dịch huyền phù hạt nano Ag được đặt trên máy khuấy từ và khuấy liên tục với tốc độ 1000 – 1500 vòng/phút ở nhiệt độ phòng. Dung dịch BBR sau khi hòa tan trong glycerol được nhỏ giọt vào huyền phù nano Ag bằng bơm kim tiêm tự động với tốc độ 0,5 – 2,0 ml/phút. Sau khi nhỏ giọt hết dung dịch BBR, dung dịch huyền phù phức nano Ag-BBR tiếp tục được khuấy trong 30 phút.

Trong bước thu sản phẩm phức nano Ag-BBR, dung dịch huyền phù phức nano Ag-BBR được rung siêu âm trong thời gian 10 – 15 phút để các hạt phức nano Ag-BBR phân tán ổn định trong nước. Sau đó dung dịch được lọc qua giấy lọc (đường kính lỗ lọc 20 – 25 μm), sản phẩm thu được là dung dịch phức nano Ag-BBR có màu vàng đồng nhất. Sản phẩm được đựng trong lọ kín và bảo quản trong ngăn mát tủ lạnh.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1. Chế tạo phức nano Ag-BBR

Đặt hai thanh bạc (độ tinh khiết 99,999 %, chiều dài 150 mm, chiều rộng 10 mm và chiều dày 0,5 mm) song song, cách nhau 5 cm vào trong cốc thủy tinh có mỏ 250 ml chứa 200 g dung dịch natri citrat 0,02 % khối lượng. Nối hai thanh bạc với nguồn điện áp 9 V trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch được ly tâm ở tốc độ 5000 vòng/phút trong 5 phút, sau đó loại bỏ phần lắng để thu được huyền phù hạt nano Ag đồng nhất.

Hòa tan 1 gam berberine (BBR) trong 10 ml glycerol trong cốc thủy tinh có mỏ ở nhiệt độ 37 °C để thu được dung dịch BBR có màu cam đồng nhất.

Trong một cốc thủy tinh có mỏ 250 ml, 190 ml dung dịch huyền phù hạt nano Ag được khuấy liên tục với tốc độ 1000 vòng/phút bằng máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch BBR được nhỏ giọt vào huyền phù nano Ag bằng bơm kim tiêm tự động với tốc độ 1,0 ml/phút. Dung dịch tiếp tục được khuấy thêm 30 phút sau khi dung dịch BBR được nhỏ hết, sau đó được rung siêu âm trong thời gian 15 phút và lọc qua giấy lọc đường kính lỗ 20 μm để thu được dung dịch phức nano Ag-BBR có màu vàng đồng nhất.

Ví dụ 2. Xác định đặc tính phức nano Ag-BBR

Để xác định sự hình thành cấu trúc pha tinh thể của phức nano Ag-BBR, tiến hành xác định nhiễu xạ tia X cho sản phẩm phức nano Ag-BBR thu được từ Ví dụ 1 bằng thiết bị EQUINOX 5000 – Thermo Scientific. Cụ thể, hình 1 là giản đồ nhiễu xạ tia X của sản phẩm phức nano Ag-BBR thu được từ Ví dụ 1, cho thấy các pha tinh thể Ag với các đỉnh đặc trưng tại góc 2 θ bằng 38,01; 44,23; 64,57; 77,47. Các đỉnh đặc trưng tinh thể BBR xuất hiện tại góc 2 θ bằng 6,79; 9,13 và 13,90 °. Tuy nhiên, các đỉnh đặc trưng cho tinh thể BBR trong sản phẩm phức nano Ag-BBR xuất hiện với cường độ thấp hơn so BBR nguyên chất. Điều này chứng tỏ, sự có mặt của Ag^+ và Ag hình thành trong quá trình điện hóa và tồn tại trong dung dịch huyền phù nano Ag ảnh hưởng đến sự tái kết tinh của BBR. Ag^+ và Ag có thể tạo phức với phân tử BBR thông qua sự chuyển điện tích từ nhóm methoxy isoquinolin

(đóng vai trò là gốc cho) sang ion Ag^+ (đóng vai trò là chất nhận). Bên cạnh đó, nguyên tử oxy trong nhóm methoxy của BBR có thể cho nguyên tử Ag điện tử tự do của nó để hình thành liên kết cho nhận. Ngoài ra, bề mặt hạt nano Ag có thể mang điện tích âm do được gắn kết với các gốc citrat, từ đó hình thành lực tương tác tĩnh điện giữa bề mặt tích điện âm của hạt nano Ag với nhóm amoni bậc 4 mang điện tích dương của BBR.

Để xác định khả năng hấp thụ của phức nano Ag-BBR thu được từ Ví dụ 1, tiến hành đo phổ hấp thụ tử ngoại khả kiến (UV-vis) ở dải bước sóng từ 200 – 800 nm (Hình 2) sử dụng thiết bị quang phổ UV-vis (6850 UV/Vis, Jenway). Do hiệu ứng plasmon bề mặt của các hạt nano, đỉnh hấp thụ của hạt nano Ag được xác định ở 414 nm. Các đỉnh hấp thụ đặc trưng cho BBR xuất hiện ở 228, 263, 345 nm tương ứng cho sự dịch chuyển $\pi-\pi^*$ của nhóm isoquinolin và ở 421 nm tương ứng cho sự dịch chuyển $n-\pi$ trong phân tử BBR. Đỉnh hấp thụ của phức nano Ag/BBR tương tự như phổ của nano BBR, nhưng có cường độ thấp hơn. Tuy nhiên, đỉnh hấp thụ đặc trưng của nano Ag ở 414 nm không xuất hiện trong phổ hấp thụ UV-vis của phức nano Ag-BBR, có thể giải thích do bị chồng lấp bởi các đỉnh hấp thụ mạnh của BBR.

Để xác định kích thước và hình thái của phức nano Ag-BBR thu được từ Ví dụ 1, tiến hành phân tích phức nano Ag-BBR bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM, JEM1010, JEOL). Các hạt nano Ag có hình dạng hình cầu với kích thước nằm trong khoảng từ 10 nm đến 30 nm (Hình 3a). Với sự có mặt của BBR, phức nano Ag-BBR tạo thành có xu hướng tụ lại thành cụm với kích thước nhỏ hơn rất nhiều so với các hạt nano Ag (Hình 3b).

Ví dụ 3. Đánh giá hiệu quả kháng khuẩn của sản phẩm phức nano Ag/BBR

Sản phẩm phức nano Ag-BBR chế tạo theo quy trình của giải pháp hữu ích được đánh giá hiệu quả kháng khuẩn đối với hai dòng vi khuẩn là tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA, Gram dương) và *Salmonella enteritidis* (*S. enteritidis*, Gram âm) sử dụng kỹ thuật nồng độ diệt tối thiểu và đếm khuẩn lạc.

Hiệu quả kháng khuẩn của phức nano Ag-BBR được so sánh với nano Ag và nano BBR (Hình 4). Đối với MRSA, hoạt tính kháng khuẩn của phức nano Ag-BBR vượt trội so với nano BBR và nano Ag ở nồng độ pha loãng 4 lần từ nồng độ gốc của sản phẩm thu được ở Ví dụ 1. Ở nồng độ gốc và nồng độ pha loãng 2 lần, phức nano Ag-BBR có khả năng tiêu diệt hoàn toàn vi khuẩn MRSA ở nồng độ 10^5 CFU/ml. Các hạt phức nano Ag-BBR có kích thước nhỏ hơn và được bao bọc bởi lớp màng BBR bên ngoài nên dễ dàng tiếp xúc và tương tác với màng tế bào vi khuẩn MRSA, dẫn tới khả năng tiêu diệt vi khuẩn tốt hơn. Đối với *S. enteritidis*, nano BBR không thể hiện khả năng kháng khuẩn ngay cả ở nồng độ cao nhất trong khi nano Ag và phức nano Ag-BBR có tác dụng tiêu diệt hoàn toàn vi khuẩn *S. enteritidis* ở nồng độ 10^5 CFU/ml.

Sản phẩm phức nano Ag-BBR chế tạo bằng quy trình theo giải pháp hữu ích thể hiện khả năng tiêu diệt vi khuẩn MRSA tốt hơn do có kích thước hạt nhỏ và lớp BBR bọc bên ngoài có ái lực tốt hơn với màng tế bào của vi khuẩn Gram dương. Hơn nữa, nhờ thành phần Ag mà khả năng ức chế đối với vi khuẩn Gram âm của phức nano Ag-BBR được thể hiện.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình sản xuất phức nano Ag-BBR theo giải pháp hữu ích cho phép chế tạo sản phẩm phức nano Ag-BBR có kích thước dưới 10 nm, với sự hình thành lớp màng mỏng BBR bao bọc hạt nano Ag. Hoạt tính kháng vi khuẩn gây bệnh của phức nano Ag-BBR được tăng cường so với nano Ag và nano BBR đối với cả hai chủng vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Quy trình theo giải pháp hữu ích đơn giản và dễ thực hiện. Phức nano Ag-BBR được xác định có độ đồng đều về hình thái, cấu trúc tinh thể và tính chất hóa lý ổn định.

Bằng kỹ thuật điện hóa kết hợp siêu âm, quy trình cho phép chế tạo phức nano Ag-BBR không lẫn các tạp chất độc hại, an toàn khi sử dụng trong lĩnh vực y sinh như điều trị các bệnh liên quan đến đường ruột.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình sản xuất phức nano Ag-Berberin tăng cường hoạt tính kháng khuẩn để sử dụng trong lĩnh vực y sinh, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

a) chuẩn bị nguyên liệu gồm hai thanh bạc (độ tinh khiết 99,999 %, chiều dài 150 mm, chiều rộng 10 mm và chiều dày 0,5 mm) và berberin dạng bột (độ tinh khiết không thấp hơn 97,0%);

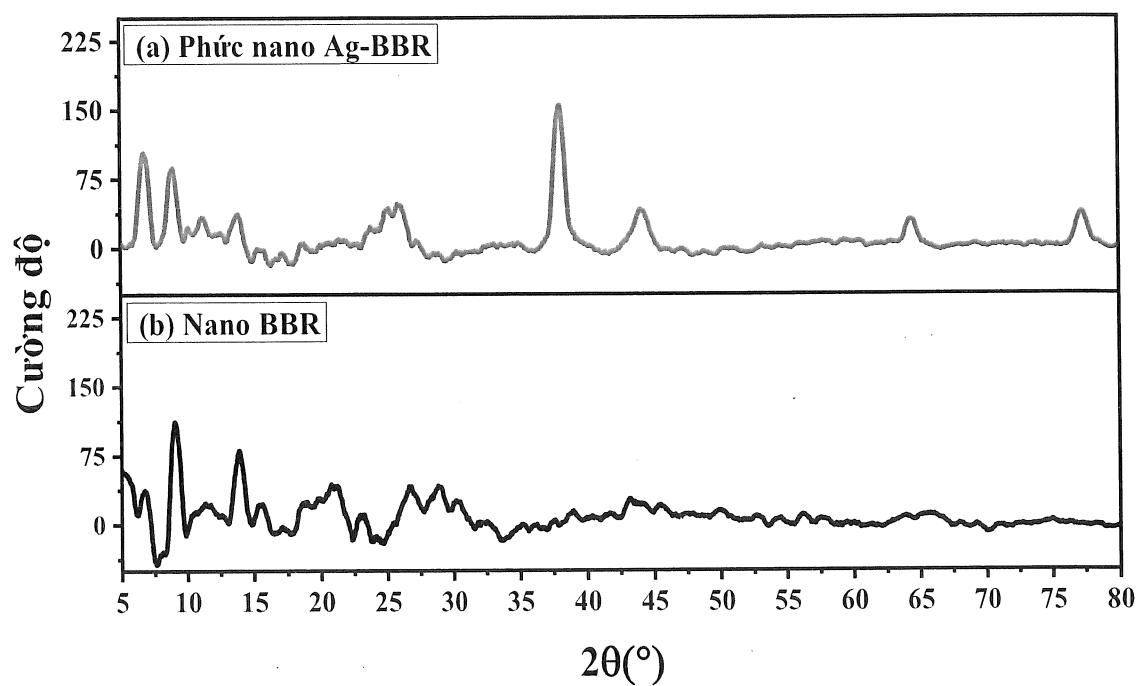
b) tạo huyền phù hạt nano Ag bằng cách nhúng hai thanh bạc cách nhau 5 cm trong 200 g dung dịch natri citrat có nồng độ trong khoảng 0,01 – 0,04 % khối lượng và nối hai thanh bạc với nguồn điện áp trong khoảng 7 – 15 V trong thời gian 1 – 3 giờ, sau đó ly tâm ở tốc độ 5000 vòng/phút trong 5 phút và loại bỏ phần lắng;

c) tạo dung dịch berberin bằng cách cho berberin vào trong cốc đựng glycerol với tỉ lệ 1:10 (khối lượng (g): thể tích (ml)), sau đó khuấy trộn trong điều kiện gia nhiệt ở 37 °C cho đến khi thu được dung dịch berberin có màu cam đồng nhất;

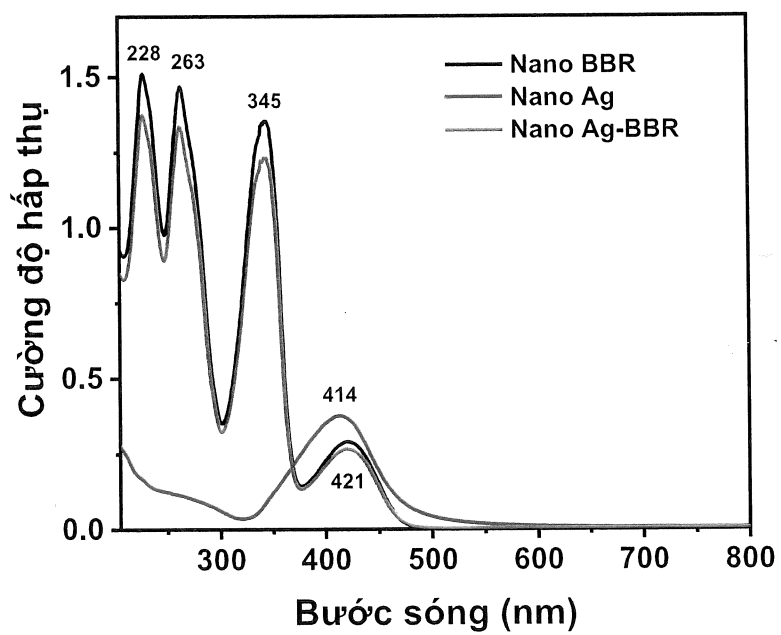
d) tạo huyền phù phức nano Ag-BBR bằng cách bơm nhỏ giọt dung dịch berberin đã chuẩn bị ở bước (c) qua đầu kim tiêm với tốc độ khoảng 0,5 – 2,0 ml/phút vào bình thủy tinh chứa 180 - 190 ml huyền phù hạt nano Ag đã chuẩn bị ở bước (c) trong điều kiện khuấy 1000 – 1500 vòng/phút tại nhiệt độ phòng; và

e) thu dung dịch phức nano Ag-BBR ổn định bằng cách rung siêu âm dung dịch thu được ở bước (d) trong thời gian 5 – 15 phút, sau đó dung dịch được lọc qua giấy lọc, sản phẩm thu được là dung dịch phức nano Ag-BBR có màu vàng đồng nhất.

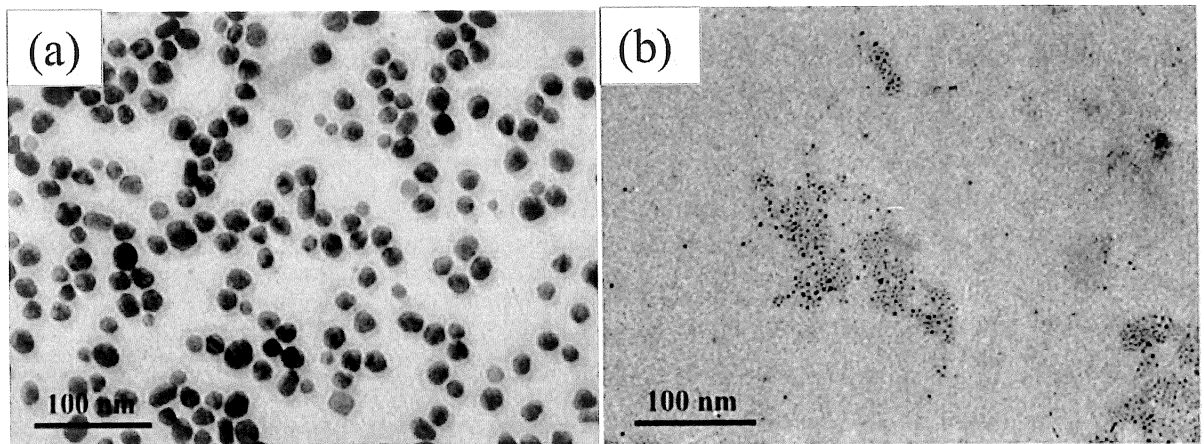
HÌNH 1



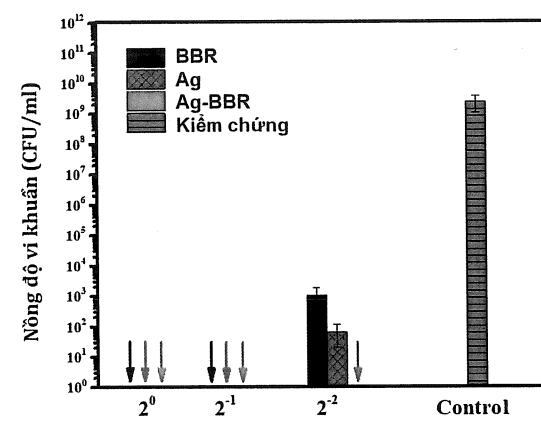
HÌNH 2



HÌNH 3

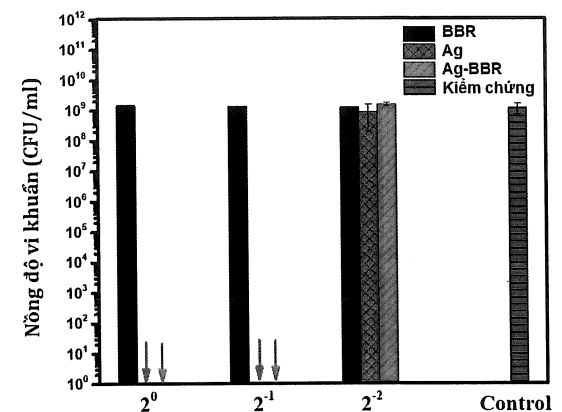


HÌNH 4



Nồng độ pha loãng của nano BBR, nano Ag và phức hợp Ag-BBR

(a) MRSA



Nồng độ pha loãng của nano BBR, nano Ag và phức hợp Ag-BBR

(b) *S. enteritidis*