



(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)



2-0004372

(51) **A61K 31/716; C08B 37/00**
2024.01

(13) **Y**

(21) 2-2025-00386

(22) 22/09/2022

(67) 1-2022-06104

(45) 27/10/2025 451

(43) 27/01/2023 418A

(73) 1. Viện Hải Dương Học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VN)

Số 01, đường Cầu Đá, Vĩnh Nguyên, thành phố Nha Trang, tỉnh Khánh Hòa

2. NGUYỄN DUY NHÚT (VN)

Số 56A, đường Hồ Xuân Hương, Phước Hoà, thành phố Nha Trang, tỉnh Khánh Hòa

(72) Nguyễn Duy Nhút (VN).

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ NANO SULFAT BETA-GLUCAN-RUTIN

(21) 2-2025-00386

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình điều chế nano sulfat beta-glucan-rutin bằng cách hòa tan trực tiếp rutin và sulfat beta glucan trong este axit béo của polyoxyetylen sorbitan ở 80°C, quy trình gồm các bước: (i) hòa tan rutin trong este của axit béo và este axit béo của polyoxyetylen sorbitan ở 80°C, tiếp tục thêm sulfat beta-glucan, khuấy cho đến khi đồng thể; (ii) hòa tan hỗn hợp thu được ở bước (i) vào nước, lọc để đạt được trạng thái trong; và (iii) sử dụng máy li tâm tốc độ cao khoảng 7000 đến 10000 vòng/phút, thu được hạt gel. Thu hạt gel sấy lạnh đến khô thu được sulfat beta-glucan-rutin trên 95%. Hòa tan hạt gel lại trong nước thu được dịch nano sulfat beta-glucan-rutin, kích thước hạt trung bình cỡ 300nm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích này đề cập đến quy trình đơn giản điều chế nano sulfat beta-glucan- rutin. Giải pháp hữu ích này thuộc lĩnh vực hóa dược.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Chuyển hóa beta-glucan thành chất tan được trong nước, đồng thời tăng cường hoạt tính cũng như kháng được tế bào ung thư sống, được nhiều nhà khoa học quan tâm. Chen-feng Ji và cộng sự trong công bố năm 2013 “Sulfated modification and anti-tumor activity of laminarin, *Experimental And Therapeutic Medicine* 6: 1259-1264” đã chứng minh được, sau khi sunfat hóa, sulfat laminaran kháng được tế bào ung thư đại tràng của người (dòng LoVo). Từ đó cho thấy, sunfat hóa là yêu cầu thực sự cần thiết để tăng cường hoạt tính kháng u, tạo ra hoạt tính gây độc tế bào ung thư cho beta-glucan (β -glucan).

Đồng thời một công bố quan trọng của nhóm nghiên cứu Lin Y1, “Molecular mass and antitumor activities of sulfated derivatives of alpha-glucan from *Poria cocos* mycelia. *Int J Biol Macromol*. 2004 Oct;34(5):289-94”, cho thấy không chỉ β -glucan mà cả α -glucan sau khi được sunfat hóa cũng tăng mạnh hoạt tính kháng ung thư kể cả invitro và invivo so với glucan tự nhiên chưa sunfat hóa.

Tác giả Aditya Ganeshpurkar và cộng sự trong công bố “The Pharmacological Potential of Rutin” đăng trên tạp chí “*Saudi Pharmaceutical Journal* (2017) 25, 149–164”, đã căn cứ vào trên dưới 200 công trình đã công bố trên các tạp chí uy tín, nổi tiếng trên thế giới để liệt kê ra hoạt tính sinh học quý giá của rutin, bao gồm: phòng chống viêm thần kinh, thúc đẩy sự sống sót của tế bào mào thần kinh, hoạt động an thần, hoạt động chống co giật, hoạt động chống Alzheimere và điều trị rối loạn vận động tăng động, tác dụng chống trầm cảm, chống đột quỵ, hoạt động giảm đau và chống đau, tác dụng chống đái tháo đường, tác dụng chống tăng cholesterol máu, chống tăng huyết áp, chống đông cục máu, tác dụng chống loét dạ dày, hoạt động chống hen và các tác dụng liên quan khác, tác dụng chống loãng xương, tác dụng chống ung thư, hoạt tính kháng khuẩn, hoạt động chống nấm, hoạt động chống mệt mỏi, tác dụng bảo vệ nội tạng, hoạt động thần kinh, hoạt động bảo vệ võng mạc, tác dụng bảo vệ mô phổi, tác dụng bảo vệ tim mạch. Phòng ngừa apoptosis lách, hoạt động bảo vệ gan, hoạt động bảo vệ thận, tác dụng bảo vệ mạch máu, hoạt động chữa lành vết thương, v.v.. Đồng thời một loạt nghiên cứu của Tian-Jye Hsieh, 2008; Aditya Ganeshpurkar, 2017; Sun-Hye Bae, 2012; Jing-Pin Lina, 2009; v.v., cho thấy rutin hứa hẹn hoàn toàn đáp ứng được yêu cầu tăng cường miễn dịch. Tuy nhiên hạn chế rất lớn của rutin là không tan được trong nước, từ đó làm giảm đi giá trị sử dụng.

Nano sulfat-beta-glucan-rutin gồm thành phần sulfat-beta-glucan và rutin đã được chuyển thành dạng nano, tan trong nước và dễ dàng đi qua các màng, đến các tế bào bị tổn thương hoặc các dịch khác, đó là 1 trong những nguyên nhân làm tăng mạnh hoạt tính của chúng. Đồng thời, khi ở dạng nano, gel sulfat beta-glucan-rutin trong nước còn dễ dàng hòa tan các hoạt chất khó tan như curcumin, astaxanthin, v.v.. để tạo thành các dược liệu quý trong bảo vệ sức khỏe cộng đồng.

Cho đến nay, đối với sản phẩm nano có nguồn gốc xuất phát từ beta-glucan, chỉ có các công bố về nano beta-glucan, ví dụ như “ β -Glucan from mushrooms and dates as a wall material for targeted delivery of model bioactive compound: Nutraceutical profiling and bioavailability: Ultrasonics Sonochemistry Volume 82, January 2022, 105884”, trong công bố này beta-glucan được gia nhiệt trong NaOH 2% ở 50°C tách lấy phần tan được, và tương tự rutin cũng được đun tách lấy phần tan được trong etanol ở 30°C, trong công bố “Encapsulation of Catechin into β -Glucan Matrix Using Wet cationFoods 2022, 11, 1493”, beta-glucan cũng được đun trong NaOH 2% ở 50°C và rutin trong etanol 28°C tách lấy phần tan được.

Đối với các hợp chất nano rutin, ví dụ như trong công bố “A facile preparation of rutin nanoparticles and its effects on controlled growth and morphology of calcium oxalate crystals, Journal of Crystal Growth 540 (2020) 125635”, rutin được gia nhiệt trong etanol tách lấy phần tan được để sử dụng, tương tự trong công bố “Preparation and properties of zein–rutin composite nanoparticle/corn”, rutin trước khi sử dụng cũng được gia nhiệt trong etanol. Ngoài ra, rutin cũng còn được xử lý trước bằng cách hòa tan trong methanol ví dụ như trong công bố “Rutin loaded liquid crystalline nanoparticles inhibit non-small cell lung cancer proliferation and migration in vitro, Life Sciences 276 (2021) 119436”.

Sulfat beta-glucan là một anion polysacarit, chẳng hạn như fucoidan, alginat, carrageenan, agar, v.v., hầu hết các anion polysacarit được nano hóa bằng cách cho tác dụng với một cation polysacarit ví dụ là chitosan, tạo thành các hạt nano, các hạt nano này sẽ gói hoạt chất vào trong hoặc hấp phụ hoạt chất lên bề mặt. Các công bố về kỹ thuật này như “Chitosan-Alginate Nanoparticles as a Novel Drug Delivery System for Nifedipine, Int J Biomed Sci vol. 4 no. 3 September 2008”. Hạt nano chitosan-alginate mang Nifedipine trị đau thắt ngực và tăng huyết áp. Curcumin được mang bởi các hạt nano-chitosan-fucoidan được công bố tại “Chitosan/Fucoidan pH Sensitive Nanoparticles for Oral Delivery System, Journal of the Chinese Chemical Society, 2011, 58, 779-785”. Hạt nano chitosan/carrageenan cũng đã được công bố tại “Chitosan/carrageenan nanoparticles: Effect of cross-linking with tripolyphosphate and charge ratios, S. Rodrigues et al. / Carbohydrate Polymers 89 (2012) 282– 289”.

Chưa có công bố nào về việc điều chế “nano sulfat-beta-glucan-rutin”. Nhược điểm của một số quy trình điều chế nano sulfat-beta-glucan-rutin theo giải pháp đã biết

còn tương đối phức tạp, rutin được mang bởi sulfat beta-glucan, cần phải thông qua bước tạo hạt nano với chitosan và cần phải qua bước hòa tan rutin trong etanol/metanol. Trong giải pháp hữu ích này, các chuỗi polyme được tách rời bằng este axit béo của polyoxyetylen sorbitan, không tương tác với nhau thành chuỗi xoắn đại phân tử, kích thước rất lớn. Ngoài ra, este axit béo của polyoxyetylen sorbitan còn là chất được phép sử dụng làm phụ gia thực phẩm, cả 2 chất sulfat-beta-glucan và rutin đều là hoạt chất có hoạt tính sinh học quý giá như bảo vệ mạch máu, kháng ung thư, v.v., việc kết hợp trực tiếp 2 hoạt chất này thành dạng nano làm tăng cao hoạt lực, từ đó gia tăng giá trị sử dụng trong dược phẩm của chúng.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích này nhằm khắc phục nhược điểm của giải pháp đã biết nêu trên, bằng cách đề xuất quy trình điều chế nano sulfat beta-glucan-rutin gồm các bước:

(i) bước 1: hòa tan trực tiếp rutin trong este axit béo của polyoxyetylen sorbitan ở 80°C, tiếp tục thêm sulfat beta-glucan, khuấy cho đến khi đạt được trạng thái đồng thể (phân tán đồng nhất);

(ii) bước 2: hòa tan hỗn hợp thu được ở bước (i) vào nước, thực hiện lọc để đạt được trạng thái trong suốt; và

(iii) bước 3: li tâm tốc độ cao nằm trong khoảng từ 7000 đến 10000 vòng/phút, để thu được hạt gel; tiếp tục hòa tan hạt gel trong nước để thu được sản phẩm là dịch nano sulfat beta-glucan-rutin, có kích thước hạt trung bình cỡ 300nm.

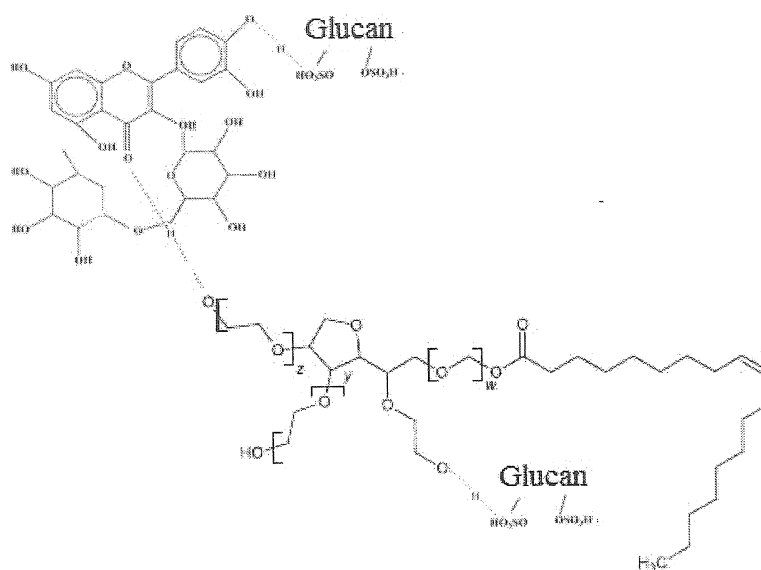
Quy trình của giải pháp theo giải pháp hữu ích này, trong đó khác biệt ở chỗ ở bước 1 hòa tan trực tiếp rutin vào este axit béo của polyoxyetylen sorbitan, không đi qua bước trung gian hòa tan rutin trong etanol hoặc metanol như tất cả các quy trình khác đã từng được công bố. Đồng thời cũng đưa thẳng sulfat beta-glucan vào este axit béo của polyoxyetylen sorbitan, không qua bước chế tạo hạt nano với chitosan như các công trình khác.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Quy trình điều chế nano sulfat-beta-glucan-rutin gồm các bước :

(i) bước 1: Bước hòa tan rutin và sulfat beta-glucan trong este axit béo của polyoxyetylen sorbitan ở 80°C, nhóm hydroxyl và carbonyl của rutin sẽ tạo liên kết hydro với các nhóm sulfat của sulfat beta-glucan và nhóm hydroxyl của este axit béo của polyoxyetylen sorbitan.

có thể biểu diễn tương tác như sau:



(ii) bước 2: hòa tan hỗn hợp thu được ở bước (i) vào nước để pha loãng dung dịch chiết bằng nước, phần nhỏ rutin chưa tham gia tương tác với các chất khác tách ra dạng kết tủa, được lọc bỏ.

(iii) bước 3: sử dụng máy li tâm cao tốc tách các hạt gel nano sulfat beta-glucan-rutin ra khỏi dung dịch các chất chưa phản ứng hết, thu được các hạt gel. Hòa tan lại các hạt gel trong nước thu được dung dịch nano sulfat beta-glucan-rutin, kích thước hạt cỡ 300 nm. Tỷ lệ sulfat beta-glucan/ rutin khoảng 10:1.

Thu hạt gel sấy lạnh đến khô thu được sulfat beta-glucan-rutin có độ tinh khiết đạt trên 95%.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

- Lấy 10 ml este axit béo của polyoxyetylen sorbitan được gia nhiệt đến 80°C. Tiếp theo đó, thêm vào 2g rutin khuấy đến đồng thể, thêm từ từ 20g sulfat beta-glucan, tiếp tục khuấy, hỗn hợp đặc lại rồi loãng dần, khuấy đến khi đồng thể.
- Dừng gia nhiệt, hòa tan hỗn hợp vào nước đến 2 lít, lọc bỏ chất rắn, lấy phần dịch chia đều ra 6 ống ly tâm 250ml của máy li tâm cao tốc HERMLE Z36HK.
- li tâm ở tốc độ 10000 vòng/phút trong thời gian 60 phút, bỏ phần dịch, tiếp tục hòa tan lại phần hạt gel thu được vào 2 lít nước thu được dung dịch nano

sulfat beta-glucan-rutin

- Sản phẩm thu được của quy trình theo giải pháp hữu ích này là dịch nano sulfat beta-glucan-rutin, trong đó tỉ lệ sulfat beta-glucan/ rutin khoảng 10:1, dung dịch nano thu được có kích thước hạt trung bình khoảng 300 nm.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Các hoạt tính tăng cường miễn dịch, kháng ung thư, v.v., của sulfat beta-glucan, và các hoạt tính chống loãng xương, chống ung thư, hoạt tính kháng khuẩn, hoạt động chống nấm, hoạt động chống mệt mỏi, tác dụng bảo vệ nội tạng, hoạt động thần kinh, hoạt động bảo vệ võng mạc, tác dụng bảo vệ mô phổi, tác dụng bảo vệ tim mạch. Phòng ngừa apoptosis lách, hoạt động bảo vệ gan, hoạt động bảo vệ thận, tác dụng bảo vệ mạch máu, hoạt động chữa lành vết thương, v.v., của rutin tăng cao khi chuyển thành dạng Nano sulfate beta-glucan-rutin không những làm cho rutin tan được trong nước mà còn đưa cả 2 hoạt chất quý về dạng có kích thước nano, tăng cao hoạt lực của các hoạt chất ban đầu, sản phẩm nano sulfat beta-glucan có thể điều chế bằng quy trình đơn giản của giải pháp hữu ích có khả năng triển khai thực tiễn dễ dàng để đưa sản phẩm ra thị trường.

Quy trình điều chế nano sulfat beta-glucan-rutin theo giải pháp hữu ích này, khác biệt ở chỗ, ở bước 1 hòa tan trực tiếp rutin vào este axit béo của polyoxyetylen sorbitan, không đi qua bước trung gian hòa tan rutin trong etanol hoặc metanol như tất cả các quy trình khác đã từng được công bố. Theo Saudi Pharm J. 2020 Sep 22;28(11):1466–1473 rutin tan trong ethanol 5.5g/lít tương đương 0.00055mg/ml, tương đồng với rất nhiều tài liệu khác. Vì vậy, với các quy trình hoà tan rutin trong etanol trước ở nhiệt độ phòng, rồi mới lấy dịch hoà tan xử lý tiếp, tuy lượng rutin ban đầu đưa vào lớn, nhưng thực sự chỉ sử dụng một phần rất nhỏ tan được trong etanol của rutin.

Với quy trình của giải pháp hữu ích này, toàn bộ rutin sẽ được tan este axit béo của polyoxyetylen sorbitan. Đồng thời cũng đưa thẳng sulfat beta-glucan vào este axit béo của polyoxyetylen sorbitan, không cần qua bước chế tạo hạt nano với chitosan như các công trình khác.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế nano sulfat beta-glucan-rutin gồm các bước :

(i) bước 1: hòa tan trực tiếp rutin trong este axit béo của polyoxyetylen sorbitan ở 80°C, tiếp tục thêm sulfat beta-glucan, khuấy cho đến khi đạt được trạng thái đồng thể;

(ii) bước 2: hòa tan hỗn hợp thu được ở bước (i) vào nước, thực hiện lọc để đạt được trạng thái trong suốt; và

(iii) bước 3: li tâm tốc độ cao nằm trong khoảng từ 7000 đến 10000 vòng/phút, để thu được hạt gel; tiếp tục hòa tan hạt gel trong nước để thu được sản phẩm là dịch nano sulfat beta-glucan-rutin, có kích thước hạt trung bình cỡ 300nm.

2. Quy trình điều chế nano sulfat beta-glucan-rutin theo điểm 1, trong đó khác biệt ở chỗ, ở bước (i) hòa tan trực tiếp rutin vào este axit béo của polyoxyetylen sorbitan, không đi qua bước trung gian hòa tan rutin trong ethanol hoặc metanol.