



(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)



2-0004455

(51) **A61Q 19/00; A61K 9/00; A61Q 19/04;**
2024.01 **A61K 31/00; A61K 9/10**

(13) **Y**

(21) 2-2025-00397

(22) 14/12/2022

(67) 1-2022-08167

(45) 25/11/2025 452

(43) 27/11/2023 428A

(73) **CÔNG TY CỔ PHẦN CÔNG NGHỆ MỚI NHẬT HẢI (VN)**

Số 9 BT2 Bán đảo Linh Đàm, phường Hoàng Liệt, quận Hoàng Mai, thành phố Hà Nội

(72) **LƯU HẢI MINH (VN); BÙI QUỐC ANH (VN); LƯU HẢI LÂN (VN); LƯU HẢI LONG (VN).**

(54) **QUY TRÌNH BẢO CHẾ HỆ VI NHỮ NANO ADENOSIN**

(21) 2-2025-00397

(57) Giải pháp hữu ích đề xuất quy trình bào chế hệ vi nhũ nano adenosin về cơ bản bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách trộn dầu với chất hoạt động bề mặt;

ii) nhũ hóa hỗn hợp bằng cách bổ sung chất nhũ hóa được chọn từ nhóm bao gồm lecithin và axit stearic dưới điều kiện khuấy kèm gia nhiệt để thu được hệ nhũ đồng nhất;

iii) tiếp tục bổ sung adenosin và môi trường nước;

iv) tiến hành đui dung môi để tạo ra hệ tiền vi nhũ;

v) đồng hóa hệ tiền vi nhũ ở bước iv) bằng cách vi hóa lỏng; và

Quy trình theo giải pháp hữu ích cho phép tạo ra hệ vi nhũ nano adenosin với kích thước tiểu phân nhỏ, ổn định, nhờ đó giúp tăng độ sinh khả dụng và sự hấp thu qua da. Đồng với, với việc sử dụng hệ chất hoạt động bề mặt và chất nhũ hóa phù hợp giúp tăng làm tăng sự khuếch tán của hoạt chất (vào da), nhờ đó làm tăng hơn nữa hiệu quả của hoạt chất.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích liên quan đến công nghệ nhũ tương nano trong lĩnh vực y dược. Cụ thể, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình bào chế hệ vi nhũ nano adenosin mà cho phép tạo ra hệ vi nhũ nano adenosin với kích thước tiểu phân nhỏ, ổn định, nhờ đó giúp tăng độ sinh khả dụng và sự hấp thu qua da. Đồng với, với việc sử dụng hệ chất hoạt động bề mặt và chất nhũ hóa phù hợp giúp tăng làm tăng sự khuếch tán của hoạt chất (vào da), nhờ đó làm tăng hơn nữa hiệu quả của hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Da, cấu tạo và vai trò của làn da

Da là lớp mô bên ngoài, thường mềm và đàn hồi bao phủ cơ thể. Làn da bao gồm lớp biểu bì, lớp chân bì và lớp hạ bì. Lớp biểu bì là lớp ngoài cùng của làn da. Tầng sừng là phần bên ngoài nhất của lớp biểu bì. Chúng đóng vai trò là hàng rào vật lý, bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân bên ngoài như nhiệt độ lạnh, tia cực tím và nhiễm trùng. Phần còn lại của lớp biểu bì chủ yếu phục vụ vai trò sản xuất hàng rào bảo vệ da. Lớp chân bì nằm ở giữa, chứa các mạch máu cung cấp lớp ngoài. Lớp chân bì cũng chứa nang lông, tuyến mồ hôi và đầu dây thần kinh. Lớp hạ bì, lớp sâu nhất và phần dày nhất của làn da, chứa các tế bào mỡ. Chúng tạo thành nguồn dự trữ năng lượng và cho phép điều chỉnh nhiệt của cơ thể.

Nói cách khác, làn da đóng vai trò vô cùng quan trọng trong việc bảo vệ các cơ quan của cơ thể, điều hòa thân nhiệt. Khi làn da khỏe mạnh, chúng hoạt động hiệu quả để bảo vệ cơ thể khỏi các vi khuẩn và virus, điều chỉnh nhiệt độ, giúp làn da mịn màng hơn, giữ ẩm và làm da đều màu.

Làn da không chỉ biểu hiện của vẻ đẹp mà nó còn thể hiện tình trạng sức khỏe từ bên trong cơ thể mỗi người. Càng lớn tuổi, cấu trúc làn da càng kém vững chắc hơn, do đó da cần được duy trì cấu trúc và độ ẩm để luôn khỏe

mạnh. Đặc biệt là với phụ nữ, nhu cầu sở hữu làn da trắng đẹp, mịn màng như là lẽ tất yếu hướng tới.

Nám da

Nám da là tình trạng những mảng màu nâu xuất hiện trên da do sự gia tăng của sắc tố melanin. Melanin hay còn gọi là hắc tố là yếu tố quyết định màu da của mỗi người. Theo các nghiên cứu, melanin là một chất hấp thụ ánh sáng hiệu quả, có thể làm tiêu tan hơn 99,9% tia UV hấp thụ, đóng vai trò chống nắng và bảo vệ da khỏi tia UV. Tuy nhiên, nếu được sản xuất quá nhiều sắc tố này sẽ tích tụ, tập trung tại một vùng nhất định trên da. Hiện tượng này gọi là nám da. Nám da thường xảy ra ở phụ nữ nhiều hơn so với nam giới. Ở phụ nữ, vùng nám thường xuất hiện ở hai bên gò má, mũi, cằm hoặc trán. Nám da gây nên tình trạng mất thẩm mỹ cho làn da, điều này khiến người mắc nám da trở nên e ngại, thiếu tự tin trong cuộc sống.

Nếp nhăn da

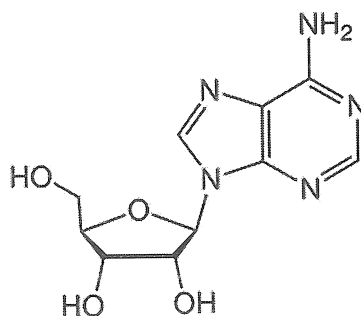
Nếp nhăn là một phần tự nhiên của làn da. Khi tuổi càng tăng thì làn da sẽ sản xuất collagen và elastin ít đi. Điều này làm cho da mỏng hơn và ít chống lại được với các tác nhân xung quanh. Nếp nhăn (nhăn da) thường do sự kết hợp của các yếu tố gây ra, bao gồm:

- Tuổi: Khi già đi, làn da tự nhiên trở nên kém đàn hồi và mỏng manh hơn cùng với quá trình sản xuất dầu tự nhiên giảm làm cho da khô và xuất hiện nhiều nếp nhăn. Đồng thời, chất béo trong các lớp sâu của làn da cũng sẽ giảm đi. Điều này gây ra hiện tượng da lỏng lẻo, chảy xệ và xuất hiện các đường, kẻ hờ rờ rệt hơn.
- Tiếp xúc với tia cực tím: Bức xạ cực tím làm tăng tốc độ quá trình lão hoá tự nhiên, đây cũng chính là nguyên nhân gây ra nếp nhăn sớm. Tiếp xúc với tia cực tím sẽ phá vỡ mô liên kết của da đó là các sợi collagen và elastin nằm trong lớp sâu hơn của da (lớp hạ bì). Khi không có các mô liên kết hỗ trợ, làn da sẽ mất đi sức mạnh và sự linh hoạt. Khi đó, da sẽ bắt đầu chảy xệ và xuất hiện nếp nhăn.

- Hút thuốc: Hút thuốc có thể đẩy nhanh quá trình lão hoá bình thường của làn da, góp phần vào sự tạo thành nếp nhăn.
- Biểu cảm khuôn mặt lặp đi lặp lại: Các chuyển động trên khuôn mặt và biểu cảm chẳng hạn như nheo mắt, mỉm cười cũng có thể dẫn đến xuất hiện rãnh và nếp nhăn. Mỗi khi sử dụng cơ mặt, các đường rãnh hình thành bên dưới bề mặt da. Ngoài ra, khi già đi, nó mất đi tính linh hoạt và không còn có thể hồi sinh tại chỗ được. Những rãnh này sau đó trở thành đặc điểm vĩnh viễn trên khuôn mặt.

Nám da và nhăn da có thể được xem là dạng bệnh lý rối loạn không mong muốn ở da. Có nhiều phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị tình trạng bệnh lý này, trong đó việc tận dụng các hợp chất hữu cơ có nguồn gốc thiên nhiên đã thu hút được sự quan tâm. Thời gian gần đây, adenosin (adenosine) được giới khoa học thế giới để ý đến như một lựa chọn mới phù hợp và toàn diện để không chỉ chăm bảo vệ cơ thể, mà giới mỹ phẩm cũng đã sử dụng và áp dụng các công thức chứa hợp chất này để chăm sóc da.

Adenosin, danh pháp tiếng Anh theo hệ thống IUPAC là (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(hydroxymethyl)oxolane-3,4-diol, là một nucleosit nội sinh, chúng có mặt trong mọi tế bào cơ thể với cấu trúc bao gồm adenina và D-riboza.



Adenosin

Hợp chất này còn tham gia trong cấu tạo ADN, ATP và sản sinh ra nhiều hoạt chất được coi là dược liệu quý trong y học hiện nay (*Cordycepin*,

D-mannitol). Ngoài ra, adenosin còn được biết đến là dược chất quý hiếm, là thành phần được tìm thấy trong đông trùng hạ thảo.

Một số nghiên cứu đã công bố cho thấy adenosin không có bất kỳ phản ứng phụ hoặc kích ứng nào trên da, dù là da thường, da khô, da dầu, nhạy cảm hoặc da hỗn hợp. Cụ thể, hoạt chất này được đánh giá điểm 1 trên thang điểm 10, trong đó 1 là nguy cơ thấp nhất đối với sức khỏe và 10 là cao nhất. Điều này cho thấy độ an toàn trong sử dụng, đặc biệt đối với cơ quan nhạy cảm như làn da.

Công bố đơn quốc tế số WO2003/097072 bộc lộ chế phẩm có thể cải thiện hiệu quả tình trạng nám da, trong đó chế phẩm này có thể bao gồm adenosin monophosphat và chất mang dược dụng mỹ phẩm. Chế phẩm này thể hiện tác dụng cải thiện nám da, tuy nhiên chưa đề cập đến dạng kích thước tiểu phân nano để cải thiện độ sinh khả dụng hơn nữa.

Tác giả Marie-Laurence Abella và cộng sự trong nghiên cứu: *“Evaluation of anti-wrinkle efficacy of adenosine-containing products using the FOITS technique”* International Journal of Cosmetic Science 28(6):447-51 (2007), đã công bố kem chứa adenosin cải thiện đáng kể cau mày. Nghiên cứu này chứng minh các tác động có lợi tiềm năng của các sản phẩm chứa adenosin trên vết chân chim và nếp nhăn trên khuôn mặt. Tuy nhiên, nghiên cứu này không bộc lộ các thành phần và quy trình chế tạo để tăng độ sinh khả dụng và hiệu quả hấp thu hoạt chất qua da như theo giải pháp hữu ích.

Các sản phẩm mỹ phẩm thường tạo cặn và việc sử dụng cho thấy tình trạng mỹ phẩm vón cục trên da mà có thể gây tổn thương da và hiệu quả thẩm mỹ không tốt cho làn da khi sử dụng. Nano hóa của các hợp chất hoạt tính sinh học ở dạng bao gói cho phép khắc phục vấn đề này, đặc biệt là các tiểu phân có dạng vi cầu kích thước nano. Công nghệ này, ngoài việc bảo vệ các hợp chất hoạt tính sinh học một cách ổn định, còn cải thiện khả dụng sinh học và sự hấp thu qua da.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là tạo ra hệ vi nhũ nano adenosin với kích thước tiểu phân nhỏ, ổn định, nhờ đó giúp tăng độ sinh khả dụng và sự hấp thu qua da.

Mục đích khác của giải pháp hữu ích là sử dụng hệ chất hoạt động bề mặt và chất nhũ hóa phù hợp giúp tăng làm tăng sự khuếch tán của hoạt chất (vào da), nhờ đó làm tăng hơn nữa hiệu quả của hoạt chất.

Mục đích khác nữa của giải pháp hữu ích là tránh và/hoặc giảm đến mức tối thiểu hiện tượng tạo cặn và tình trạng mỹ phẩm vón cục trên da.

Để đạt được các mục đích trên đây, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình bào chế hệ vi nhũ nano adenosin (adenosine) bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách trộn dầu với chất hoạt động bề mặt, trong đó:

dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu oliu, dầu đậu nành, dầu hạt nho, dầu dừa và dầu trà trà, và

chất hoạt động bề mặt polyetylen glycol (polyethylene glycol - PEG);

ii) nhũ hóa hỗn hợp bằng cách bổ sung chất nhũ hóa được chọn từ nhóm bao gồm lecithin, sorbitan monolaurat và axit stearic dưới điều kiện khuấy kèm gia nhiệt để thu được hệ nhũ đồng nhất;

iii) tiếp tục bổ sung adenosin và môi trường nước dưới điều kiện khuấy kèm gia nhiệt cho đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất, trong đó:

adenosin có độ tinh khiết tối thiểu 99%;

môi trường nước được chọn từ nhóm bao gồm nước, nước cất, nước có độ pH nhỏ hơn 7, dung dịch nước etanol, dung dịch nước metanol, dung dịch nước etyl axetat, dung dịch nước muối và dung dịch muối đệm phosphat;

iv) tiến hành đuổi dung môi để tạo ra hệ tiền vi nhũ từ hỗn hợp đồng nhất ở bước iii) bằng cách cô quay chân không;

v) đồng hóa hệ tiền vi nhũ ở bước iv) bằng cách vi hóa lỏng; và
trong đó:

khối lượng của adenosin được trộn lẫn trong chế phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% khối lượng;

tỷ lệ khối lượng của dầu/chất hoạt động bề mặt được trộn lẫn trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 2/1 đến 1/1.

Theo một phương án, trong bước i) dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu oliu, dầu dừa và dầu trà trà.

Theo phương án cụ thể khác, trong bước i) dầu là dầu oliu.

Theo phương án cụ thể khác, trong bước i) dầu là dầu dừa.

Theo phương án cụ thể khác, trong bước i) dầu là dầu trà trà.

Theo phương án cụ thể khác, trong bước i) chất hoạt động bề mặt là PEG.

Theo phương án cụ thể khác, trong bước ii) chất nhũ hóa là lecithin.

Theo phương án cụ thể khác, trong bước ii) chất nhũ hóa là sorbitan monolaurat

Theo phương án cụ thể khác, trong bước ii) chất nhũ hóa là axit stearic.

Theo phương án cụ thể khác, trong bước iii) adenosin có độ tinh khiết tối thiểu 99,5%.

Theo phương án cụ thể khác, trong bước iii) adenosin có độ tinh khiết khoảng 99,77%.

Theo phương án cụ thể khác, trong bước iii) môi trường nước là nước cất.

Theo phương án cụ thể khác, bước v) đồng hóa hệ tiền vi nhũ ở bước iv) bằng cách vi hóa lỏng được thực hiện sử dụng sử thiết bị vi hóa lỏng Microfluidizer Processor ở áp suất khoảng 120 Mpa.

Theo phương án cụ thể khác, khối lượng của adenosin được trộn lẫn trong chế phẩm là khoảng 5 % khối lượng.

Theo phương án cụ thể khác, tỷ lệ khối lượng của dầu/chất hoạt động bề mặt/chất nhũ hóa được trộn lẫn trong chế phẩm nằm trong khoảng 2/1/1.

Theo phương án cụ thể khác, quy trình này còn bao gồm bước vi) lọc để loại bỏ các tạp chất để thu được hệ nano adenosin sạch, ổn định và đồng nhất.

Quy trình bào chế theo giải pháp hữu ích cho phép tạo ra hệ nano adenosin chứa các tiểu phân có kích thước nano đồng đều, ổn định và sự hấp thụ qua da được gia tăng. Hệ tiền vi nhũ adenosin thu được còn được đạt các chỉ tiêu về độ an toàn.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Sau đây, giải pháp hữu ích mô tả chi tiết phương án cụ thể chế tạo hệ nano adenosin, tuy nhiên phương án này chỉ nhằm mục đích minh họa cho giải pháp hữu ích, mà không làm giới hạn giải pháp hữu ích.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "khoảng" được dùng để chỉ chính giá trị số đó cũng như các giá trị được xem là sai số nằm trong khoảng $\pm 10\%$, tốt hơn là $\pm 5\%$ của giá trị số đó.

Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình bào chế hệ vi nhũ nano adenosin ổn định chứa các tiểu phân có kích thước nhỏ, thích hợp để bào chế các sản phẩm bao gồm các sản phẩm chống nám da và nhăn da mà sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn dưới đây.

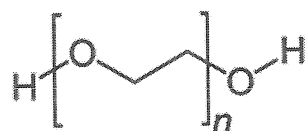
Bước i) chuẩn bị pha phân tán.

Theo giải pháp hữu ích, pha phân tán trước tiên được chuẩn bị bằng cách trộn dầu với chất hoạt động bề mặt. Dầu được chọn sử dụng theo giải

pháp hữu ích tốt hơn là có nguồn gốc tự nhiên, tốt hơn nữa nếu dầu này không chỉ giúp dưỡng da mà còn cho phép tạo ra các mùi hương dễ chịu, lôi cuốn cho sản phẩm. Do đó, theo một số phương án, dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu oliu, dầu đậu nành, dầu hạt nho, dầu dừa và dầu trà trà. Không có giới hạn bất kỳ nào đối với các dầu này và các dầu có bán sẵn trên thị trường từ các nhà cung cấp có thể được sử dụng theo giải pháp hữu ích.

Trong bước i) để tạo ra pha phân tán chứa dầu, chất hoạt động bề mặt còn được sử dụng để có thể phân tán dầu được sử dụng theo giải pháp hữu ích. Theo đó, bằng các nghiên cứu sâu rộng trên cơ sở tổng hợp các thông tin về cấu trúc và tương tác hóa học, chất hoạt động bề mặt được ưu tiên sử dụng để chuẩn bị pha phân tán theo giải pháp hữu ích là polyetylen glycol (polyethylene glycol - PEG).

Polyetylen glycol (polyethylene glycol - PEG), hay poly(etylen oxit) (PEO), polyoxyetylen (POE), là một polyete với nhiều ứng dụng trong công nghiệp sản xuất y dược. Tùy thuộc vào trọng lượng của phân tử, cấu trúc của PEG thường được mô tả là $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$.



Polyetylen glycol

PEG có nhiều dạng khác nhau có thể được thu mua từ các nguồn sẵn có trên thị trường và đều có thể sử dụng một cách thích hợp theo giải pháp hữu ích.

Theo một số phương án, trong bước i) dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu oliu, dầu dừa và dầu trà trà.

Theo phương án cụ thể khác, trong bước i) dầu là dầu oliu.

Theo phương án cụ thể khác, trong bước i) dầu là dầu dừa.

Theo phương án cụ thể khác, trong bước i) dầu là dầu trà trà.

Theo phương án khác, để đảm bảo việc sử dụng hóa chất tiết kiệm, không gây bất lợi cho sản phẩm cuối và các khâu xử lý sau đó, tỷ lệ khối lượng của dầu/chất hoạt động bề mặt được trộn lẫn trong chế phẩm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2/1 đến 1/1.

Trong bước trộn lẫn tạo pha phân tán, có thể gia nhiệt và khuấy trộn để gia tăng hiệu quả, thúc đẩy sự phân tán, hòa tan các hóa chất. Nhiệt độ có thể gia nhiệt đến 80°C. Tốc độ khuấy có thể lên đến 500 vòng/phút. Nói chung, việc chọn lựa nhiệt độ, sự gia nhiệt và khuấy trộn là kỹ năng mà chuyên gia có hiểu biết trung bình có thể thực hiện được,

Bước ii) nhũ hóa hỗn hợp.

Trong bước tiếp theo, hỗn hợp được tiến hành nhũ hóa bằng cách bổ sung chất nhũ hóa. Chất nhũ hóa được chọn sử dụng cần phù hợp với hỗn hợp phân tán để tạo thuận lợi cho quá trình nhũ hóa. Theo đó, chất nhũ hóa được chọn từ nhóm bao gồm lecithin, sorbitan monolaurat và axit stearic dưới điều kiện khuấy kèm gia nhiệt để thu được hệ nhũ đồng nhất.

Cần lưu ý rằng, chất nhũ hóa là phụ gia được sử dụng làm giảm sức căng bề mặt của các pha trong hệ, từ đó duy trì được sự ổn định cấu trúc của hệ nhũ tương. Hệ nhũ tương thường bao gồm hai chất lỏng không hòa tan nhưng có thể trộn lẫn với nhau, trong đó chất lỏng tồn tại dưới dạng “pha phân tán”, chất lỏng còn lại được gọi là “pha liên tục”.

Cấu trúc phân tử của chất nhũ hóa có cả phần ưa béo và phần ưa nước nên được sử dụng nhằm tạo sự ổn định của hệ keo phân tán trong pha liên tục. Mặt khác nó còn làm giảm sức căng bề mặt của pha phân tán từ đó làm giảm năng lượng hình thành các giọt trong hệ.

Chất nhũ hóa theo giải pháp hữu ích được lựa chọn để giúp hình thành và ổn định nhũ tương, với tỷ lệ phù hợp sẽ giúp cho các sản phẩm mỹ phẩm thành phẩm không bị phân lớp, tách dầu, tách nước, nhờ đó tránh và/hoặc giảm đến mức tối thiểu hiện tượng tạo cặn và tình trạng mỹ phẩm vón cục trên da.

Chúng còn giúp ngăn ngừa hoặc làm chậm lại sự thối rữa, hư hỏng gây ra bởi sự phát triển của các vi sinh vật hay do các thay đổi không mong muốn về mặt hóa học.

Theo phương án cụ thể, trong bước ii) chất nhũ hóa là lecithin. Lecithin (hay alpha-phosphatidylcholin) là nhóm các hóa chất thuộc nhóm phospholipit. Lecithin được tìm thấy trong nhiều loại thực phẩm như lòng đỏ trứng, đậu nành hoặc các nguồn động vật.

Theo phương án cụ thể, trong bước ii) chất nhũ hóa là sorbitan monolaurat. Sorbitan monolaurat, hay còn được gọi là Span 60, với công thức hoá học $C_{24}H_{46}O_6$. Đây là este của sorbitan, dẫn xuất sorbitol và axit stearic. Hóa chất này còn không tương thích với các tác nhân oxy hóa mạnh, và do đó có thể được ưu tiên sử dụng theo giải pháp hữu ích.

Theo phương án cụ thể, trong bước ii) chất nhũ hóa là axit stearic. Axit stearic là một axit béo no có công thức: $CH_3-(CH_2)_{16}-COOH$. Chất này có mặt trong nhiều dầu mỡ động vật và thực vật.

Các hợp chất trên đây là đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và do đó việc mô tả thêm là không cần thiết. Chúng có thể được thu mua từ các nguồn sẵn có trên thị trường, hoặc có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết thông dụng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một phương án, tỷ lệ khối lượng của dầu/chất hoạt động bề mặt/chất nhũ hóa được trộn lẫn trong chế phẩm nằm trong khoảng 2/1/1 để đảm bảo việc sử dụng hóa chất một cách tiết kiệm, không gây bất lợi cho sản phẩm cuối và các khâu xử lý tiếp theo.

Bước iii) tạo hỗn hợp đồng nhất chứa hoạt chất adenosin

Trong bước tiếp theo, hoạt chất adenosin được bổ sung. Theo một phương án, tốt hơn nếu adenosin được bổ sung cùng với môi trường nước để

tạo điều kiện cho quá trình hòa tan, phân tán, tạo hỗn hợp đồng nhất chứa adenosin.

Mặc dù adenosin nguồn gốc bất kỳ đều có thể sử dụng theo giải pháp hữu ích, tuy nhiên theo phương án cụ thể được ưu tiên, adenosin được sử dụng tốt hơn là có độ tinh khiết tối thiểu 99% nhằm giảm thiểu ảnh hưởng bất lợi của tạp chất, độc tính có thể có và nồng độ của chúng, đặc biệt là đối với lĩnh vực mỹ phẩm.

Theo một số phương án khác, adenosin được sử dụng tốt hơn là có độ tinh khiết tối thiểu 99,5%. Theo một số phương án khác nữa, adenosin được sử dụng tốt hơn là có độ tinh khiết khoảng 99,77% mà có thể ở dạng bột tinh thể trắng.

Ngoài ra, như được mô tả trên đây, môi trường nước còn được bổ sung cùng với adenosin để tạo thuận lợi cho quá trình hòa tan, phân tán, tạo hỗn hợp đồng nhất chứa adenosin. Theo một số phương án, môi trường nước được chọn từ nhóm bao gồm nước, nước cất, nước có độ pH nhỏ hơn 7, dung dịch nước etanol, dung dịch nước metanol, dung dịch nước etyl axetat, dung dịch nước muối và dung dịch muối đệm phosphat.

Theo phương án cụ thể được ưu tiên, tốt hơn nếu môi trường nước là nước cất bởi tính sẵn dụng và lợi ích kinh tế của nó.

Các hợp chất trên đây là đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và do đó việc mô tả thêm là không cần thiết. Chúng có thể được thu mua từ các nguồn sẵn có trên thị trường, hoặc có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết thông dụng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, khối lượng của adenosin được trộn lẫn trong chế phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% khối lượng. Theo phương án cụ thể, khối lượng của adenosin được trộn lẫn trong chế phẩm là khoảng 5% khối lượng.

Ngoài ra, để hòa tan, phân tán adenosin, gia nhiệt và khuấy có thể được thực hiện. Kỹ năng này là thông dụng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Bước iv) đuổi dung môi để tạo ra hệ tiền vi nhũ.

Trong bước tiếp theo, tạo hệ tiền vi nhũ từ hỗn hợp đồng nhất ở bước iii) bằng cách cô quay chân không hỗn hợp ở bước iii) để đuổi dung môi. Mục đích của bước này là loại bỏ dung môi, tạo điều kiện để hoạt chất được bao bọc hiệu quả với hệ chất mang và chất nhũ hóa, nhờ đó tạo ra hệ tiền vi nhũ bền vững. Việc này được thực hiện, ví dụ, bằng cách cô quay chân không hỗn hợp ở bước iii) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 100°C, tốt hơn là khoảng 80°C.

Cần lưu ý rằng, đối với việc tách loại bỏ dung môi, phương pháp gia nhiệt ở nhiệt độ cao sẽ làm cho các hợp chất bị phân hủy. Do đó, phương pháp loại bỏ dung môi ở nhiệt độ thấp được ưu tiên sử dụng và theo đó thiết bị cô quay chân không được ưu tiên sử dụng theo giải pháp hữu ích. Máy cô quay chân không là một thiết bị trong phòng thí nghiệm với công dụng giúp loại bỏ dung môi thông qua phương pháp làm nóng và bay hơi trong môi trường chân không. Thiết bị này giúp duy trì các hợp chất, hạn chế hiện tượng phân hủy so với sử dụng phương pháp gia nhiệt. Ví dụ, thiết bị cô quay chân không có bán trên thị trường của công ty Buchi (Thụy Sĩ) có thể sử dụng theo giải pháp hữu ích.

Bước v) đồng hóa hệ tiền vi nhũ ở bước iv) bằng cách vi hóa lỏng

Trong bước tiếp theo, tiếp tục làm ổn định hơn nữa hệ tiền vi nhũ bằng cách đồng hóa hỗn hợp ở bước iv). Theo một phương án, quá trình đồng hóa được thực hiện bằng cách vi hóa lỏng.

Vi hóa lỏng là một kỹ thuật liên quan đến kiểm soát dòng chất lỏng bên trong các kênh có thể tích nhỏ được phát triển từ khoảng đầu những năm 90 của thế kỷ XX. Cụ thể, theo một phương án, phương pháp này cho phép đồng

nhất hóa hệ phân tán bằng cách cho chảy qua phễu lọc kích thước lỗ nhỏ, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở 5nm, dưới điều kiện áp suất cao, ví dụ, khoảng 120 Mpa, trong buồng tương tác. Sau đó, các tiểu phân di chuyển qua ống nhỏ ở tốc độ cao (ví dụ, lớn hơn 500 m/s) rồi đổ dồn về cùng một buồng chứa. Sự va chạm làm chuyển đổi năng lượng cao, bẻ gãy các tiểu phân tạo ra kích thước nhỏ hơn, với kích thước đồng nhất. Quá trình này có thể thực hiện trong 5 đến 10 chu kỳ, tốt hơn là khoảng 8 chu kỳ để thu được các tiểu phân với kích thước nhỏ hơn.

Theo một phương án khác, thiết bị vi hóa lỏng Microfluidizer Processor có thể được sử dụng, mặc dù các thiết bị khác có bán sẵn trên thị trường có thể được sử dụng.

Ở bước này, hỗn hợp được đồng hóa áp suất cao để tạo ra hệ tiền vi nhũ đồng nhất, ổn định, bền trong thời gian dài. Việc thực hiện đồng hóa tạo hệ tiền vi nhũ có thể còn cho phép tiếp tục loại bỏ dung môi một cách đồng thời.

Bước vi) tạo hệ tiền vi nhũ sạch, đồng nhất và ổn định.

Giải pháp hữu ích còn có thể bao gồm bước vi) là tiến hành lọc hệ tiền vi nhũ sau khi đồng hóa trong bước v) qua màng lọc, ví dụ, có kích thước từ 30 đến 60 μm để loại bỏ các tạp chất rắn làm sạch nhũ tương, tăng sự ổn định và đồng nhất cho hệ tiền vi nhũ. Kết quả thu được hệ nano adenosin dạng lỏng, sạch, đồng nhất và ổn định

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Bào chế hệ vi nhũ nano adenosin

Trong ví dụ cụ thể này, quy trình bào chế hệ vi nhũ nano adenosin bao gồm các bước sau đây/

100g dầu oliu và 50g PEG trước tiên được trộn lẫn. Sau đó, 50g lecithin được bổ sung thêm và hỗn hợp được khuấy kèm gia nhiệt để nhũ hóa hỗn hợp.

20g adenosin có độ tinh khiết 99,77% được mua từ sigma aldrich và 150 ml nước cất được bổ sung vào hỗn hợp trên đây. Hỗn hợp sau đó được khuấy (kèm gia nhiệt nếu cần) cho đến khi tan hết. Sau đó, tiến hành cô quay chân không dưới dung môi, đồng hóa 8 chu kỳ trong thiết bị vi hóa lỏng Microfluidizer Processor ở áp suất khoảng 120 Mpa.

Lọc hệ nano adenosin sau khi đồng hóa qua màng lọc có kích thước 30 μ m để loại bỏ các tạp chất làm sạch hệ tiền vi nhũ, tăng sự ổn định và đồng nhất hệ tiền vi nhũ. Kết quả thu được hệ vi nhũ nano adenosin dạng lỏng.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích thành công trong việc tạo ra hệ nano adenosin chứa các hạt tiểu phân nhỏ với các đặc tính hóa lý ổn định, nhờ đó giúp tăng độ sinh khả dụng và sự hấp thu qua da. Đồng với, với việc sử dụng hệ chất hoạt động bề mặt và chất nhũ hóa phù hợp giúp tăng làm tăng sự khuếch tán của hoạt chất (vào da), nhờ đó làm tăng hơn nữa hiệu quả của hoạt chất.

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình bào chế hệ vi nhũ nano adenosin (adenosine) bao gồm các bước:

i) chuẩn bị pha phân tán bằng cách trộn dầu với chất hoạt động bề mặt, trong đó:

dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu oliu, dầu đậu nành, dầu hạt nho, dầu dừa và dầu trà trà, và

chất hoạt động bề mặt polyetylen glycol (polyethylene glycol - PEG);

ii) nhũ hóa hỗn hợp bằng cách bổ sung chất nhũ hóa được chọn từ nhóm bao gồm lecithin, sorbitan monolaurat và axit stearic dưới điều kiện khuấy kèm gia nhiệt để thu được hệ nhũ đồng nhất;

iii) tiếp tục bổ sung adenosin và môi trường nước dưới điều kiện khuấy kèm gia nhiệt cho đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất, trong đó:

adenosin có độ tinh khiết tối thiểu 99%,

môi trường nước được chọn từ nhóm bao gồm nước, nước cất, nước có độ pH nhỏ hơn 7, dung dịch nước etanol, dung dịch nước metanol, dung dịch nước etyl axetat, dung dịch nước muối và dung dịch muối đệm phosphat;

iv) tiến hành đuổi dung môi để tạo ra hệ tiền vi nhũ từ hỗn hợp đồng nhất ở bước iii) bằng cách cô quay chân không;

v) đồng hóa hệ tiền vi nhũ ở bước iv) bằng cách vi hóa lỏng; và

trong đó:

khối lượng của adenosin được trộn lẫn trong chế phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% khối lượng;

tỷ lệ khối lượng của dầu/chất hoạt động bề mặt được trộn lẫn trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 2/1 đến 1/1.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó trong bước i) dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu oliu, dầu dừa và dầu trà trà.
3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó trong bước i) dầu là dầu oliu.
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) dầu là dầu dừa.
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) dầu là dầu trà trà.
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) chất hoạt động bề mặt là PEG.
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước ii) chất nhũ hóa là lecithin.
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước ii) chất nhũ hóa là sorbitan monolaurat.
9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước ii) chất nhũ hóa là axit stearic.
10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước iii) adenosin có độ tinh khiết tối thiểu 99,5%.
11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước iii) adenosin có độ tinh khiết khoảng 99,77%.
12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước iii) môi trường nước là nước cất.
13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước v) đồng hóa hệ tiền vi nhũ ở bước iv) bằng cách vi hóa lỏng sử dụng sử thiết bị vi hóa lỏng Microfluidizer Processor ở áp suất khoảng 120 Mpa.
14. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó khối lượng của adenosin được trộn lẫn trong chế phẩm là khoảng 5% khối lượng.

15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ khối lượng của dầu/chất hoạt động bề mặt/chất nhũ hóa được trộn lẫn trong chế phẩm nằm trong khoảng 2/1/1.

16. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình này còn bao gồm bước vi) lọc để loại bỏ các tạp chất để thu được hệ nano adenosin sạch, ổn định và đồng nhất.