

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM
VIỆN HÓA HỌC**

**BÁO CÁO TÓM TẮT KẾT QUẢ THỰC HIỆN
NHIỆM VỤ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ THEO
NGHỊ ĐỊNH THƯ**

**HỢP TÁC NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN CÔNG NGHỆ VÀ CHẾ
TẠO VẬT LIỆU SỢI NANO ĐA LỚP TRÊN CƠ SỞ CHITOSAN
MANG HOẠT CHẤT DƯỢC LIỆU BẰNG THIẾT BỊ IN PHUN
SINH HỌC 3D CHITEC NHẪM ỨNG DỤNG TRONG CHĂM SÓC
SỨC KHOẺ VÀ NÔNG NGHIỆP**

Tổ chức chủ trì: Viện Hóa học

Chủ nhiệm nhiệm vụ: PGS. TS Lê Minh Hà

HÀ NỘI – 2026

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM
VIỆN HÓA HỌC

**BÁO CÁO TÓM TẮT KẾT QUẢ THỰC HIỆN
NHIỆM VỤ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ THEO
NGHỊ ĐỊNH THƯ**

**HỢP TÁC NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN CÔNG NGHỆ VÀ CHẾ
TẠO VẬT LIỆU SỢI NANO ĐA LỚP TRÊN CƠ SỞ CHITOSAN
MANG HOẠT CHẤT DƯỢC LIỆU BẰNG THIẾT BỊ IN PHUN
SINH HỌC 3D CHITEC NHẪM ỨNG DỤNG TRONG CHĂM SÓC
SỨC KHOẺ VÀ NÔNG NGHIỆP**

CHỦ NHIỆM NHIỆM VỤ
(Ký ghi rõ họ và tên)



PGS. TS Lê Minh Hà

TỔ CHỨC CHỦ TRÌ

(Ký, đóng dấu, ghi rõ họ và tên)

**K/T VIỆN TRƯỞNG
PHÓ VIỆN TRƯỞNG**



Đỗ Hữu Nghị

HÀ NỘI – 2026

MỞ ĐẦU

Trong những năm gần đây, công nghệ nano và vật liệu nano đang trở thành một trong những hướng nghiên cứu có tiềm năng ứng dụng cao trong lĩnh vực khoa học sự sống, chăm sóc sức khỏe, dược phẩm và nông nghiệp. Ở kích thước nano, vật liệu thể hiện những tính chất vật lý, hóa học và sinh học khác biệt đáng kể so với cùng loại vật liệu ở kích thước lớn hơn. Việc kiểm soát kích thước, hình thái, cấu trúc và tính chất bề mặt của vật liệu ở kích thước nano mở ra khả năng cải thiện tính chất, khả năng mang, bảo vệ và giải phóng có kiểm soát các hoạt chất có nguồn gốc tự nhiên. Đặc biệt, vật liệu dạng sợi nano chế tạo theo phương pháp kéo sợi lực điện trường electrospinning với diện tích bề mặt riêng lớn, cấu trúc xốp và khả năng tích hợp nhiều thành phần chức năng đang được quan tâm trong phát triển các hệ mang hoạt chất, vật liệu hỗ trợ chăm sóc sức khỏe cũng như các sản phẩm có tiềm năng ứng dụng trong nông nghiệp.

Chitosan (CS) là một loại polymer tự nhiên có khả năng phân hủy sinh học, tương thích sinh học, kháng khuẩn, kháng khối u, thúc đẩy quá trình lành vết thương và không gây độc tính. Đặc tính cation của chitosan – bắt nguồn từ sự hiện diện của các nhóm amino – tạo nên những tính chất đặc trưng cũng như khả năng giải phóng thuốc có kiểm soát. Do đó, chitosan hiện đang được ứng dụng trong các phương pháp phân phối thuốc đích để điều trị nhiều loại bệnh khác nhau, bao gồm ung thư, bệnh Crohn, bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson. Với những đặc tính này, chitosan được xem là một trong những vật liệu nền có triển vọng để phát triển các hệ vật liệu nano mang hoạt chất có nguồn gốc dược liệu. Việc kết hợp chitosan với một số polymer khác để mang các hoạt chất dược liệu trong cấu trúc sợi nano có thể góp phần nâng cao khả năng phân tán, bảo vệ hoạt chất và kiểm soát quá trình giải phóng, từ đó tạo cơ sở cho việc phát triển các sản phẩm hỗ trợ chăm sóc sức khỏe và các ứng dụng liên quan. [1-3]

Hiện nay, có nhiều phương pháp chế tạo vật liệu nano, trong đó phương pháp kéo sợi bằng điện trường (electrospinning) là một trong những phương pháp có hiệu quả trong chế tạo sợi nano từ các polymer. Phương pháp này cho phép tạo ra các sợi có kích thước nano với diện tích bề mặt lớn và có khả năng mang các hoạt chất khác nhau. Electrospinning là một trong những kỹ thuật được sử dụng phổ biến để chế tạo sợi nano polymer và đã được nghiên cứu rộng rãi cho các ứng dụng trong y sinh và hệ dẫn truyền thuốc. Trong những năm gần đây, việc chế tạo vật liệu nano bằng phương pháp quay kéo lực điện trường đang được quan tâm nghiên cứu, mở ra những hướng ứng dụng mới, đặc biệt là ứng dụng trong lĩnh vực y dược. Thông qua phương pháp electrospinning, nhiều loại sợi nano đã được chế tạo từ cả polymer tự nhiên (như zein, collagen, silk, chitosan...) và polymer tổng hợp. Các sợi nano này đã được ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau bao gồm y sinh học, tách chiết/phân tách, cảm biến (sensor) và các hệ dẫn truyền thuốc. [4-6]

Việc chế tạo vật liệu sợi nano đa lớp bằng phương pháp electrospinning đang là lĩnh vực được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu do có thể cải thiện các tính chất của sợi và đáp ứng khả năng giải phóng hoạt chất có kiểm soát tốt hơn so với vật liệu sợi đơn lớp truyền thống. Cấu trúc nhiều lớp cho phép tải lượng hoạt chất nhiều hơn, cung cấp khả năng đóng gói các hoạt chất khác nhau trong các lớp khác nhau và điều chỉnh động học giải phóng của chúng một cách riêng lẻ, đồng thời có thể ngăn chặn sự giải phóng thuốc bùng nổ.

In 3D là một dạng công nghệ được gọi là sản xuất đắp dần/đắp lớp (Additive Manufacturing). Các quá trình đắp dần tạo ra các đối tượng theo từng lớp, khác với các kỹ thuật đúc hoặc cắt gọt (như gia công). In 3D là một chuỗi các công đoạn khác nhau được kết hợp để tạo ra một vật thể ba chiều. Trong in 3D, các lớp vật liệu được đắp chồng lên nhau và được định dạng dưới sự kiểm soát của máy tính để tạo ra vật thể. Các đối tượng này có thể có hình dạng bất kỳ, và được sản xuất từ một mô hình 3D hoặc nguồn dữ liệu điện tử khác. Công nghệ in 3D có những ưu điểm chính như tốc độ hình thành sản phẩm rất nhanh so với công nghệ khác; Đa dạng về vật liệu chế tạo và các ứng dụng; Có thể in các vật có cấu tạo hình học phức tạp mà không cần giá đỡ; Cho phép chế tạo các sản phẩm đa dạng từ các vật liệu khác nhau, màu sắc khác nhau, khối lượng và kích thước với các tỷ lệ khác nhau so với chi tiết hoặc sản phẩm thật. Trong những năm gần đây, công nghệ in 3D được quan tâm nhiều do tiềm năng ứng dụng to lớn của nó trong ngành dược phẩm và các lĩnh vực chăm sóc sức khỏe khác. [7,8]

Các hợp chất tự nhiên như Berberin, Curcuminoid, Rotundin, Capsaicin và Ethyl p-methoxycinnamate đều sở hữu những hoạt tính sinh học nổi bật và tiềm năng ứng dụng cao trong y dược. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị của các hoạt chất này hiện vẫn bị hạn chế do độ tan trong nước kém, độ ổn định thấp (dễ bị phân hủy dưới tác động của ánh sáng, nhiệt độ) hoặc nguy cơ gây kích ứng cục bộ ở nồng độ cao. Do đó, việc ứng dụng công nghệ nano nhằm bao gói, bảo vệ và kiểm soát giải phóng của các hoạt chất này là hướng tiếp cận cần thiết, giúp gia tăng sinh khả dụng và tối ưu hóa hiệu quả sử dụng trong các chế phẩm chăm sóc sức khỏe.

Xuất phát từ những vấn đề thực tiễn nêu trên, việc triển khai nhiệm vụ Nghị định thư Việt Nam - Séc “*Hợp tác nghiên cứu phát triển công nghệ và chế tạo vật liệu sợi nano đa lớp trên cơ sở chitosan mang hoạt chất dược liệu bằng thiết bị in phun sinh học 3D CHITEC nhằm ứng dụng trong chăm sóc sức khỏe và nông nghiệp*” là cần thiết và có ý nghĩa khoa học, thực tiễn. Kết quả nghiên cứu sẽ góp phần bổ sung cơ sở khoa học và công nghệ cho việc phát triển vật liệu sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất dược liệu, hướng tới ứng dụng trong chăm sóc sức khỏe và nông nghiệp, đồng thời mở ra hướng tiếp cận mới trong khai thác vật liệu nano sinh học và các hoạt chất có nguồn gốc dược liệu.

Nhiệm vụ đặt ra mục tiêu như sau:

Mục tiêu chung: Phát triển được công nghệ chế tạo sợi nano đơn lớp và vật liệu nano đa lớp trên cơ sở chitosan mang hoạt chất dược liệu ứng dụng trong chăm sóc sức khỏe và nông nghiệp

Mục tiêu cụ thể

- Làm chủ được công nghệ chế tạo sợi nanochitosan đơn lớp bằng phương pháp quay kéo sợi nano lực điện trường trên cơ sở chitosan và các hoạt chất dược liệu
- Tham gia cùng phía CH Séc thiết kế, chế tạo, sử dụng thiết bị công nghệ nano mới in phun sinh học 3D CHITEC sản xuất theo lập trình của vật liệu nano đa lớp
- Làm chủ được công nghệ chế tạo vật liệu nanochitosan đa lớp bằng phương pháp in phun sinh học
- Sản xuất được một số sản phẩm hỗ trợ chăm sóc sức khỏe (viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày, viên nang hỗ trợ điều trị đau xương khớp, kem xoa bóp hỗ trợ điều trị đau vai gáy) từ các vật liệu sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất dược liệu

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu nghiên cứu

Chitosan (CS, $M_n \sim 100$ kDa; độ khử acetyl đạt 99%) được mua từ hãng Sigma - Aldrich (Mỹ); Polylactic acid (PLA, $M_n = 200$ kDa), polyethylene glycol (PEG, $M_n = 600$ KDa), Polyvinyl alcohol (PVA, 87-90 hydrolyzed, $M_w = 85,000-120,000$ Da), ure $\geq 98\%$, salicylic $\geq 99,5\%$.

Củ địa liền khô; Rotundin thô; berberin thô; Curcuminoid thô; Capsaicin thô.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu tạo sợi nano từ Chitosan và các polymer khác nhau bằng phương pháp electrospinning

- Chế tạo màng sợi CS/PVA bằng phương pháp kéo sợi lực điện trường
- Chế tạo màng sợi CS/PLA bằng phương pháp kéo sợi lực điện trường
- Chế tạo màng sợi CS/PEG bằng phương pháp kéo sợi lực điện trường
- Chế tạo màng sợi CS/PLA/PEG bằng phương pháp kéo sợi lực điện trường

Tiến hành khảo sát nồng độ từng polymer thành phần trong các hệ dung môi thích hợp (acid acetic, acetone/DMAc, chloroform, nước) và tỷ lệ phối trộn giữa CS với các polymer (PVA, PLA, PEG) nhằm thu được dung dịch tạo sợi đồng nhất.

Chế tạo và đánh giá màng sợi: Dung dịch polymer sau khi tối ưu được đưa vào hệ thiết bị electrospinning với các thông số vận hành (điện áp 15–20 kV, tốc độ phun 0,5–1 mL/h, khoảng cách thu 13–15 cm).

2.2.2. Phương pháp chiết xuất và tinh chế một số hợp chất tự nhiên

- Phương pháp chiết xuất và tinh chế *Ethyl p-methoxycinnamate* (EPMC) có độ tinh khiết cao từ củ địa liền

Bột khô Địa liền được chiết bằng cồn 95° (50°C, 3 lần chiết) thu cạn chiết tổng. Cạn chiết được hòa trong n-Hexan/Aceton (1:1) để tách dịch tan, cất bột dung môi và để lạnh (5–10°C, 24 giờ) thu EPMC thô.

Khảo sát điều kiện kết tinh lại EPMC thô trong 3 hệ dung môi (*n-hexan/acetone*, *n-hexan/ethanol*, *acetone/dichloromethane*). Dịch lọc sau khi đun tan được cô bột dung môi, để lạnh 24 giờ để thu tinh thể sấy khô.

- Phương pháp tinh chế sản phẩm thô để thu *Capsaicin* có độ tinh khiết cao

Tinh chế Capsaicin thô dựa trên tính chất amid/base yếu bằng phương pháp trao đổi ion (hòa tan bằng dung dịch axit sulfuric loãng hoặc kiềm NaOH/Ca(OH)₂ để giải phóng/kết tinh).

Khảo sát kết tinh lại trong 3 hệ dung môi (*n-hexan/ethanol*, *acetone/ethanol*, *acetone/dichloromethane*) ở 5–10°C trong 24 giờ để thu Capsaicin tinh khiết.

- Phương pháp tinh chế Rotundin thô để thu Rotundin có độ tinh khiết cao

Rotundin thô (35–40%) được hòa tan trong dung dịch axit sulfuric (50°C, 10 phút), lọc lấy dịch rồi trung hòa bằng kiềm để tạo tủa thô.

Khảo sát kết tinh lại tủa thô trong 3 hệ dung môi (*ethanol*, *acetone/ethanol 1:3*, *acetone/ethanol 1:1*) ở 5–10°C trong 24 giờ để chọn hệ dung môi tối ưu.

- Phương pháp tinh chế Berberin thô để thu Berberin có độ tinh khiết cao

Berberin thô (35–40%) được hòa tan trong dung dịch axit sulfuric (50°C, 10 phút), lọc dịch và trung hòa bằng kiềm để thu tủa thô.

Tiến hành kết tinh lại trong các hệ dung môi (*ethanol*, *acetone/ethanol 1:3*, *acetone/ethanol 1:1*) ở 5–10°C trong 24 giờ để thu sản phẩm tinh chế.

- Phương pháp tinh chế Curcuminoid thô để thu Curcuminoid có độ tinh khiết cao

Curcuminoid thô (90%) được đun hòa tan hoàn toàn và khảo sát kết tinh lại trong 3 hệ dung môi (*n-hexan/ethanol*, *acetone/ethanol*, *n-hexan/dichloromethane*), làm lạnh ở 5–10°C trong 24 giờ để thu tinh thể.

Độ tinh khiết, định tính và định lượng sản phẩm thu được sau kết tinh được phân tích bằng sắc ký lớp mỏng (TLC) và HPLC. Cấu trúc hóa học của các hợp chất được xác nhận bằng các phương pháp phổ hiện đại (NMR).

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu chế tạo sợi nano chitosan mang hoạt chất bằng phương pháp electrospinning

- Phương pháp nghiên cứu chế tạo sợi nano chitosan mang hoạt chất ethyl p-methoxycinnamate (EPMC) bằng phương pháp electrospinning

Hệ polymer nền: CS/PEG/PLA cố định theo tỷ lệ khối lượng 2:1:15.

Tối ưu hoạt chất: Khảo sát hàm lượng EPMC đưa vào ở các nồng độ khác nhau (5%, 10%, 15%, 20%) nhằm đánh giá khả năng phân tán và hiệu quả tạo sợi.

- Phương pháp nghiên cứu chế tạo sợi nano chitosan mang 2 hoạt chất ethyl p-methoxycinnamate (EPMC)/ Capsaicin bằng phương pháp electrospinning

Hệ polymer nền: CS/PEG/PLA cố định theo tỷ lệ khối lượng 2:1:15.

Tối ưu hoạt chất: Khảo sát hàm lượng EPMC đưa vào ở các nồng độ khác nhau (5%, 10%, 15%, 20%) nhằm đánh giá khả năng phân tán và hiệu quả tạo sợi.

- Phương pháp nghiên cứu chế tạo sợi nano chitosan mang 3 hoạt chất ethyl curcumin/berberine/rotundine bằng phương pháp electrospinning

Hệ polymer nền: CS/PEG/PLA cố định theo tỷ lệ khối lượng 2:1:15.

Tối ưu hoạt chất: Sử dụng hỗn hợp 3 hoạt chất Berberin/Curcuminoid/Rotundin theo tỷ lệ khối lượng 1:5:4, tiến hành khảo sát hàm lượng tổng hoạt chất đưa vào ở các nồng độ khác nhau (7%, 9%, 11%, 13%)

- Phương pháp nghiên cứu chế tạo sợi CS/PLA/PEG mang Salicylic acid hoặc ure bằng phương pháp kéo sợi lực điện trường

Hệ polymer nền: CS/PEG/PLA cố định theo tỷ lệ khối lượng 1:2:14.

Dựa trên công thức nền tối ưu, Salicylic acid hoặc Ure (hòa tan bằng ethanol tối thiểu) được đưa vào dung dịch polymer để khảo sát hàm lượng nồng độ khảo sát (5%, 10%, 15%, 20%).

Phương pháp nghiên cứu chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất bằng thiết bị in 3D CHITEC

Tấm sợi nano đơn lớp được cắt thành các dải kích thước 15 x 5cm (dài x rộng) và được nối với nhau bằng gelatin và được lắp vào thiết bị in 3D CHITEC. Tiến hành chạy máy bằng cách cài đặt các thông số M1 odmotavac (nhả sợi nano) tại giá trị duration 2000, M2 civka namotavac (thu sợi nano) tại giá trị duration 1000, và số lớp của sợi nano sản phẩm thu được là 4. Sợi nano đơn lớp mang hoạt chất EPMC được nhả bởi bộ phận M1 sau đó sẽ đi qua hộp chứa gelatin trước khi đi lên bộ thu sợi đa lớp M2. Tại bộ thu M2, các sợi đơn lớp sẽ được kết dính lại với nhau để tạo ra sợi nano đa lớp. Kết thúc quá trình này thu được tấm sợi nano CS/PEG/PLA/EPMC đa lớp kích thước 15 x 5 cm (dài x rộng) gồm 4 lớp thành phần được kết dính bằng gelatin.

2.2.4. Phương pháp đánh giá hoạt tính kháng viêm thông qua khả năng ức chế NO

Tế bào macrophage RAW264.7 được kích thích tạo NO bằng LPS ($1\text{ }\mu\text{g/mL}$) và xử lý với mẫu thử ($0,16 \div 500\text{ }\mu\text{g/mL}$). Hàm lượng Nitrite (NO_2^-) được xác định bằng thuốc thử Griess, đo quang ở **540 nm**. Dexamethasone làm đối chứng dương. Xác định tỷ lệ ức chế NO (%) và giá trị IC_{50} (qua phần mềm TableCurve 2D). Đánh giá song song độ sống sót của tế bào bằng phương pháp MTT.

2.2.5. Phương pháp đánh giá hoạt tính chống oxy hóa bằng phương pháp bắt gốc tự do DPPH

Mẫu thử ($12,5 \div 200\text{ }\mu\text{g/mL}$) phản ứng với dung dịch DPPH trong đĩa 96 giếng, ủ tối 30 phút và đo độ hấp thụ quang ở **517 nm**. Acid ascorbic làm đối chứng dương.

Tính phần trăm bắt gốc tự do DPPH (%) so với mẫu đối chứng âm và xác định giá trị SC_{50} bằng phần mềm TableCurve AISN.

2.2.6. Phương pháp nghiên cứu đặc tính của sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất

- Nghiên cứu đặc tính hóa học thông qua phương pháp phổ hồng ngoại IR

Đặc tính hóa học của nanochitosan đa lớp mang hoạt chất được xác định thông qua phương pháp phổ hồng ngoại IR. Phổ FT-IR của sợi nanochitosan đa lớp CS/PLA/PEG/Sa/Gel được ghi trên thiết bị ghi phổ hồng ngoại - Nicolet iS10 (Thermo Scientific – Mỹ), dải số sóng 4000 – 400 cm^{-1} , số lần quét 32 lần, độ phân giải 4 cm^{-1} , ở nhiệt độ phòng

- Nghiên cứu đặc tính hình thái của sợi nanochitosan đa lớp thông qua phương pháp hiển vi điện tử quét SEM

Các mẫu được ghi ảnh hiển vi điện tử quét trên Thiết bị hiển vi điện tử quét phát xạ trường SEM model S-4800 của hãng Hitachi tại Phòng thí nghiệm trọng điểm, Viện Khoa học Vật liệu, nay là Viện Vật liệu, Viện Hàn lâm KHCHN Việt Nam.

Đường kính của sợi nano được xác định bằng phần mềm xử lý hình ảnh (ImageJ). Sau đó, đường kính trung bình được tính toán ngẫu nhiên từ khoảng 100 sợi nano bằng phần mềm MS Excel.

- Nghiên cứu tính thấm ướt của sợi nanochitosan đa lớp thông qua phương pháp đo góc tiếp xúc

Tính thấm ướt của các sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất được tiến hành bằng phương pháp đo góc tiếp xúc. Một giọt nước khử ion nhỏ ($5\ \mu\text{L}$) được đặt trên bề mặt của các sợi nano. Góc tiếp xúc được đo bằng máy ảnh kỹ thuật số sau 60 giây kể từ khi giọt nước chạm vào bề mặt sợi nano.

- Nghiên cứu tính chất cơ học của sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất

Độ bền kéo của các sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất được đo bằng máy thử vật liệu Zwick Z2.5 (Đức). Mỗi mẫu được cắt thành các kích thước rộng 15 mm và dài 50 mm. Độ dày của mẫu là giá trị độ dày trung bình tại ba vị trí khác nhau trên mẫu được đo bằng thước đo micrômet kỹ thuật số / thước panme. Tốc độ kéo là 10 mm/phút và chiều dài gauge là 30 mm. Các phép đo được lặp lại 3 lần.

- Nghiên cứu khả năng tải và giải phóng hoạt chất của sợi nanochitosan đa lớp

Nghiên cứu khả năng tải: Hòa tan hoàn toàn sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất trong dung môi thích hợp. Đo độ hấp thụ quang của dung dịch thu được tại các bước sóng cực đại tương ứng với từng hoạt chất và xác định nồng độ thực tế thông qua đường chuẩn.

Xác định hiệu suất nạp thuốc (DL%) và hiệu suất bao gói (EE%) dựa trên tỷ lệ giữa khối lượng hoạt chất đo được thực tế, khối lượng hệ mang và khối lượng hoạt chất ban đầu đưa vào.

Nghiên cứu giải phóng hoạt chất: Ngâm màng sợi trong môi trường đệm nghiên cứu ở điều kiện nhiệt độ cố định. Định kỳ lấy mẫu môi trường giải phóng tại các mốc thời gian, bù lại bằng thể tích đệm tươi tương ứng, sau đó đo quang độ hấp thụ cực đại để xác định lượng hoạt chất giải phóng theo thời gian.

Xác định tỷ lệ giải phóng tích lũy (%) theo thời gian t dựa trên tỷ lệ giữa lượng hoạt chất giải phóng tại thời điểm t (M_t) và tổng lượng hoạt chất đã nạp trên sợi (M_0).

2.2.7. Phương pháp đánh giá độ an toàn và tác dụng dược lý

- Phương pháp đánh giá độ an toàn độc tính cấp

Khảo sát trên chuột nhắt trắng IVR. Thử nghiệm sơ bộ (liều duy nhất 5000 mg/kg) để chọn mô hình thử giới hạn. Thử nghiệm chính thức chia 4 lô (0,1000,3000,5000 mg/kg mẫu thử

qua đường uống), theo dõi chỉ số sinh lý, tỷ lệ tử vong trong 7 ngày để xác định D_{max} , LD_0 hoặc LD_{50} (theo Karber Behrens).

- Phương pháp đánh giá độ an toàn invitro trên dòng tế bào Vero

Đánh giá độ sống sót của tế bào biểu mô thận khỉ (Vero) bằng phương pháp nhuộm màu SRB, đo độ hấp thụ quang ở 540 nm. Xác định tỷ lệ sống sót (CS%) và giá trị IC_{50} qua phần mềm TableCurve.

- Phương pháp đánh giá độ an toàn kích ứng da

Đặt 0,2 mL mẫu NN2C (0,5 g/mL) lên vùng da lưng đã làm sạch lông của chuột cống trắng, cố định trong 4 giờ. Theo dõi, chấm điểm mức độ ban đỏ và phù nề ở các thời điểm 24, 48, 72 giờ để xác định chỉ số kích ứng da trung bình.

- Phương pháp đánh giá tác dụng kháng viêm trên mô hình gây viêm chân chuột bằng formaline

Bôi mẫu thử lên chân chuột nhắt trắng 30 phút trước khi tiêm 20 μ L formalin 10%. Đo độ dày khối sưng bằng thước kẹp Caliper tại các mốc từ 0,5 đến 24 giờ.

- Phương pháp đánh giá tác dụng kháng viêm trên mô hình gây viêm chân chuột bằng carrageenin

Cho chuột uống mẫu thử (liều thử nghiệm khác nhau, hoặc Indomethacin 10 mg/kg) 30 phút trước khi tiêm dưới da chân 1% carrageenan. Đo thể tích chân chuột tại các mốc 3–7 giờ để tính tỷ lệ phù (X%).

- Phương pháp đánh giá tác dụng giảm đau

Cho chuột uống mẫu thử (mẫu thử nghiệm khác nhau hoặc Aspirin 100 mg/kg) 30 phút trước khi tiêm xoang bụng dung dịch acid acetic 0,6% (10 mL/kg). Đếm số cơn đau quặn trong 30 phút để xác định phần trăm ức chế đau.

- Phương pháp đánh giá tác dụng kháng vi khuẩn *Helicobacter pylori*

Đánh giá định tính đường kính vòng kháng khuẩn xung quanh khoanh giấy thấm mẫu NN3C (20 mg/mL) nuôi yếm khí trên thạch BA (7 ngày, 37°C). Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) bằng phương pháp pha loãng mẫu (0 ÷ 100 mg/mL) trong môi trường thạch.

- Phương pháp đánh giá tác dụng chống viêm loét dạ dày

Chuột cống Wistar được uống mẫu thử (NN3C liều 250, 500 mg/kg/ngày hoặc Omeprazole 20 mg/kg) liên tục 10 ngày. Gây tổn thương dạ dày bằng cồn tuyệt đối (5 mL/kg) vào ngày 10. Đánh giá đại thể tổn thương qua số ổ loét, thang điểm loét và phân tích diện tích/chiều dài vết loét bằng phần mềm ImageJ.

2.2.8. Phương pháp đánh giá tác dụng kích thích sinh trưởng của sợi nanochitosan đa lớp mang ure và acid salicylic trên cây Diệp hạ châu

Đánh giá tác dụng kích thích sinh trưởng của màng sợi nano (NN-SA và NN-Ure) được thực hiện trên cây Diệp hạ châu. Cây trồng được bố trí theo các lô thí nghiệm song song, bốn chế

phẩm nano ở các mức liều khác nhau để theo dõi sự cải thiện các chỉ tiêu sinh trưởng ngoại hình (chiều cao, số lá, số nhánh, năng suất) và khả năng thúc đẩy tích lũy hoạt chất chính (Phyllanthin) trong dược liệu. Hàm lượng Phyllanthin được xác định bằng phương pháp sắc ký chất lỏng hiệu năng cao (HPLC-UV) dựa trên độ hấp thụ quang đặc trưng tại bước sóng 230 nm so với đường chuẩn.

2.2.9. Phương pháp nghiên cứu bào chế viên nang điều trị đau dạ dày, viên nang điều trị đau xương khớp

- Sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất, các cao chiết xuất khác như: Cao lá Khôi tía (*Ardisia sylvestris*), Cao khô Chè dây (*Ampelopsis cantoniensis*), Cao khô Bồ công anh (*Lactuca indica*); Cao khô Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis*),...xuất xứ Việt Nam

- Tá dược: Avicel PH101, Lactose, Talc, Magnesi stearate, Mantodextrin,...

Khảo sát tỷ lệ phối trộn sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất và các cao chiết sau đó đánh giá hoạt tính chống ô xi hóa hoặc hoạt tính kháng viêm ức chế sản sinh NO của 6 công thức phối trộn để xác định công thức có hoạt tính tốt nhất. Tiếp tục nghiên cứu các tỷ lệ phối trộn với các tá dược nhằm lựa chọn công thức viên nang phù hợp. Khối lượng thuốc đóng nang được lựa chọn tương ứng với nang cứng số 0 (500 mg/viên). Viên nang được bào chế bằng phương pháp phối trộn. Sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất, các cao chiết xuất khác được phối hợp với các tá dược thích hợp, trộn đồng nhất, sấy hạt, sấy, phối hợp tá dược trơn và đóng vào nang cứng. Chất lượng viên nang được đánh giá thông qua các chỉ tiêu cảm quan, độ đồng đều khối lượng, độ rã,...

2.2.10. Phương pháp bào chế kem xoa bóp điều trị đau vai gáy

Kem xoa bóp chứa sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất EPMC/Capsaicin (NN2C) kết hợp các tinh dầu thiên nhiên (bạc hà, quế, trà trà) và hệ tá dược được bào chế theo phương pháp nhũ hóa trực tiếp. Pha dầu ($65 \pm 2^\circ\text{C}$) được phối hợp vào pha nước ($70 \pm 2^\circ\text{C}$) dưới lực cắt cao (5000 vòng/phút), sau đó thêm các thành phần dễ bay hơi ở 45°C (1000 vòng/phút) để thu được hệ nhũ tương đồng nhất trước khi đóng gói.

Khảo sát thành phần pha dầu, chất nhũ hóa, tỷ lệ pha dầu và chất tăng thấm dựa trên tính chất cảm quan, thể chất và độ ổn định của kem.

2.2.11. Phương pháp xây dựng TCCS cho sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất, sản phẩm viên nang điều trị đau dạ dày, viên nang điều trị đau xương khớp, kem xoa bóp điều trị đau vai gáy

Tiêu chuẩn cơ sở của sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất được xây dựng dựa trên đánh giá hình thái, đặc tính lý - hóa và cơ lý của màng sợi:

Đánh giá cảm quan (bằng mắt thường); xác định chiều dày màng sợi bằng thiết bị Mitutoyo; quan sát hình thái và xác định đường kính sợi trung bình (xử lý hình ảnh ngẫu nhiên 100 sợi qua phần mềm ImageJ từ ảnh SEM thu được từ kính hiển vi điện tử quét Hitachi S-4800).

Định lượng hoạt chất tích hợp trong màng sợi bằng phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại - khả kiến (UV-Vis) tại các bước sóng đặc trưng.

Đo độ bền kéo đứt, độ giãn dài đứt trên máy thử vật liệu Zwick Z2.5 (theo tiêu chuẩn ASTM D882-18) và xác định độ thấm ướt bề mặt qua góc tiếp xúc của giọt nước khử ion (5 μ L) sau 60 giây bằng thiết bị Dataphysics OCA 50 (theo tiêu chuẩn ASTM D7334-08).

Tiêu chuẩn cơ sở được xây dựng trên cơ sở các quy định của Dược điển Việt Nam VI và tiêu chuẩn Việt Nam (TCVN) liên quan.

Các chỉ tiêu chất lượng được lựa chọn phù hợp với đặc tính của từng dạng sản phẩm viên nang cứng, kem xoa bóp bao gồm các chỉ tiêu cảm quan, chỉ tiêu vật lý, hóa học, vi sinh vật, kim loại nặng, và chỉ tiêu hoạt chất (polyphenol tổng). Các chỉ tiêu được xác định theo các phương pháp thử quy định trong Dược điển Việt Nam và các tiêu chuẩn Việt Nam tương ứng. Kết quả phân tích được sử dụng làm cơ sở đề xuất giới hạn chất lượng và hoàn thiện tiêu chuẩn cơ sở cho sản phẩm.

2.2.12. Phương pháp đánh giá độ ổn định theo phương pháp lão hóa cấp tốc

Độ ổn định của các sản phẩm viên nang cứng hỗ trợ điều trị đau dạ dày và đau xương khớp được đánh giá theo phương pháp thử độ ổn định lão hóa cấp tốc trên 03 mẫu ngẫu nhiên. Các mẫu được đóng gói trong bao bì dự kiến lưu hành và bảo quản trong điều kiện nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm tương đối $75 \pm 5\%$. Mẫu được theo dõi tại các thời điểm 0, 2, 4 và 6 tháng. Tại mỗi thời điểm, các chỉ tiêu chất lượng được đánh giá theo Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS) của sản phẩm, bao gồm: cảm quan, độ đồng đều khối lượng, độ rã, độ ẩm, các chỉ tiêu vi sinh vật, kim loại nặng, và định tính hoạt chất. Kết quả thử nghiệm được sử dụng để đánh giá sự thay đổi chất lượng sản phẩm trong quá trình bảo quản và dự kiến tuổi thọ của sản phẩm theo điều kiện bảo quản khuyến cáo.

CÁC KẾT QUẢ CHÍNH ĐẠT ĐƯỢC

1. Kết quả nghiên cứu tạo sợi nano từ Chitosan và các polymer khác nhau bằng phương pháp electrospinning

Đã nghiên cứu chế tạo và lựa chọn được sợi nền gồm các polyme là CS/PLA/PEG (tỷ lệ CS/PLA/PEG = 2:15:1) để làm sợi nền cho các nghiên cứu tải hoạt chất lên sợi và chế tạo sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất.

2. Kết quả chiết xuất và tinh chế một số hợp chất tự nhiên

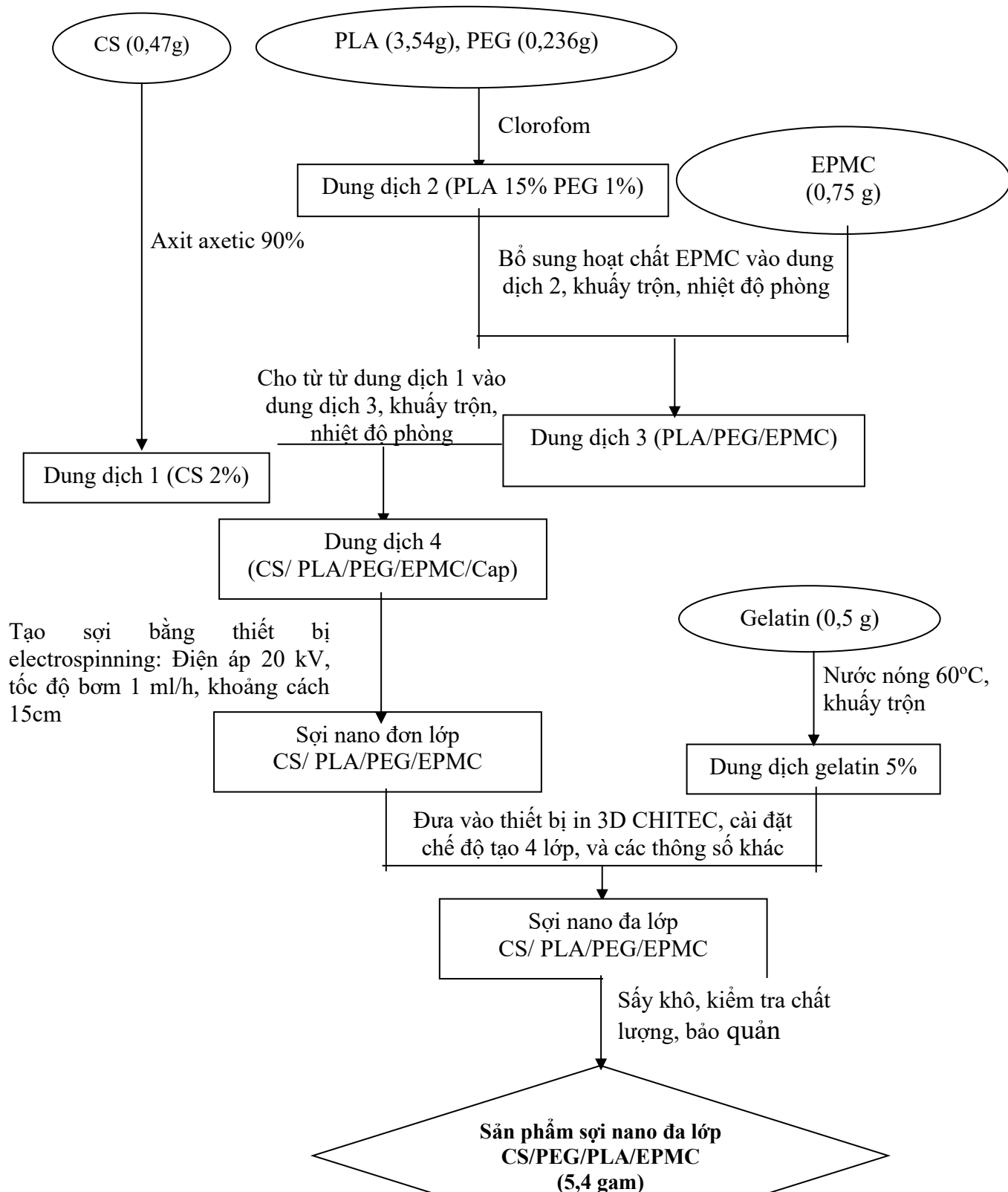
Đã nghiên cứu tinh chế các hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate, Capsaicin, Berberin, Curcuminoid, Rotundin có độ tinh khiết cao trên 95% để làm nguyên liệu tải hoạt chất lên sợi nanochitosan.

3. Kết quả nghiên cứu chế tạo sợi nano chitosan đơn lớp mang hoạt chất bằng phương pháp electrospinning

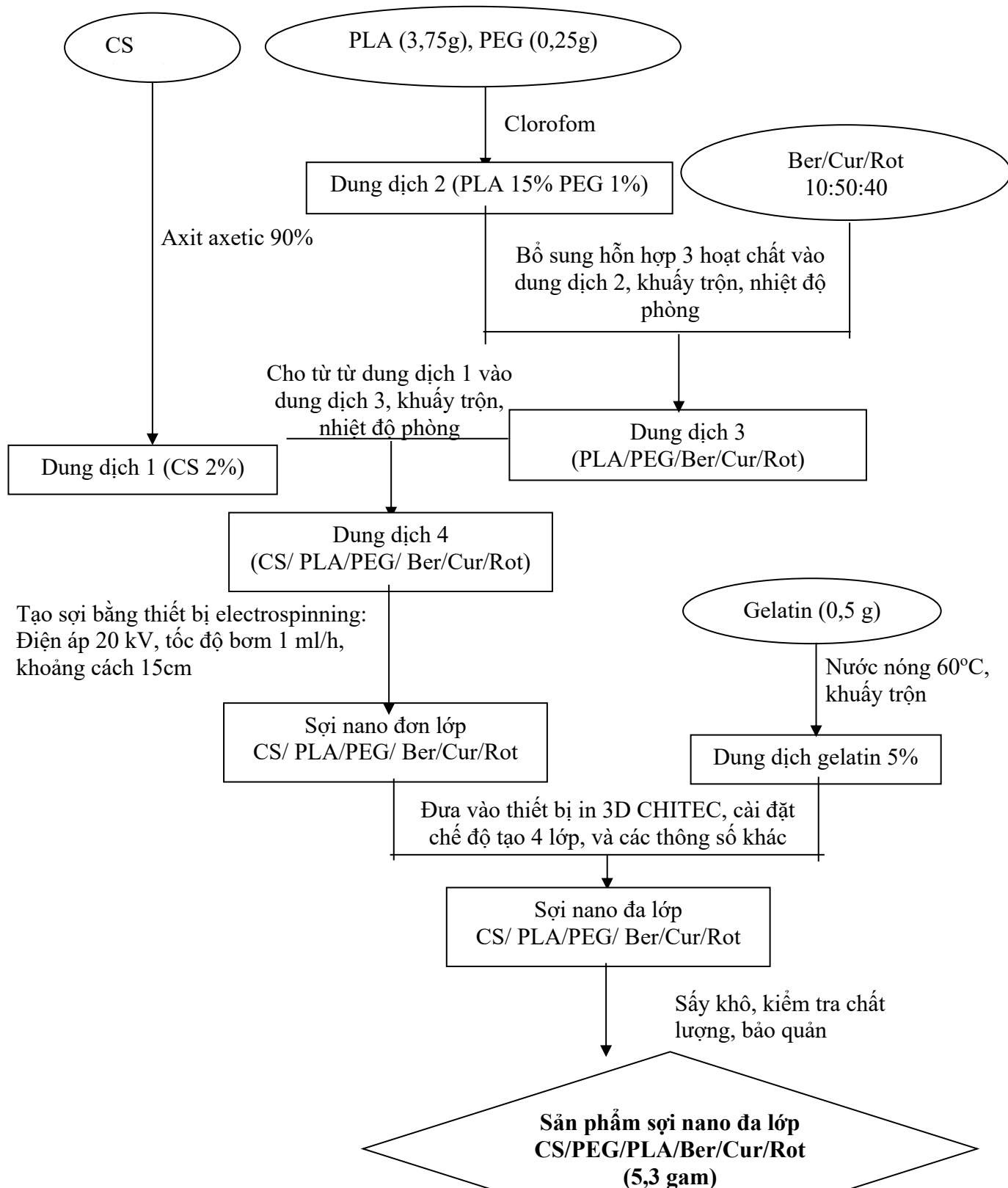
Đã nghiên cứu chế tạo được 05 loại sợi nano chitosan đơn lớp mang hoạt chất bằng phương pháp electrospinning bao gồm: Sợi nano 1 hoạt chất CS/PEG/PLA/ EPMC (ethyl p-methoxycinnamate) với hàm lượng EPMC trong sợi là 15%; sợi nano 2 hoạt chất CS/PEG/PLA/EPMC/Capsaicin với hàm lượng EPMC/Capsaicin (7:3) trong sợi là 12%; sợi nano 3 hoạt chất CS/PEG/PLA/Curcumin/Berberine/Rotundine với hàm lượng curcumin/berberine/rotundine (50:10:40) trong sợi là 9%; sợi nano CS/PEG/PLA/Acid salycilic với hàm lượng acid salycilic trong sợi là 15%; và sợi nano CS/PEG/PLA/Ure với hàm lượng ure trong sợi là 15%;

4. Kết quả nghiên cứu chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất bằng thiết bị in 3D CHITEC

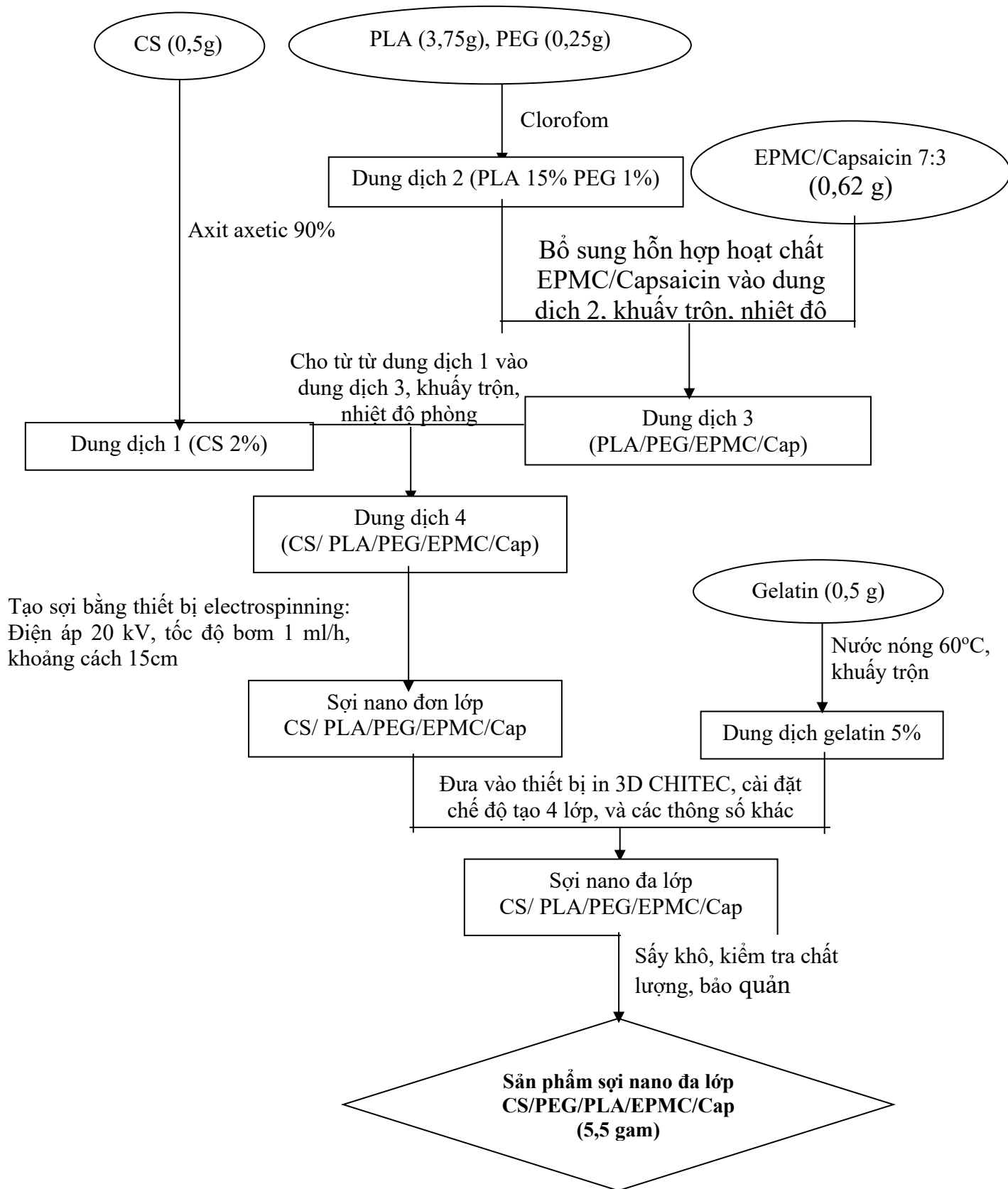
Đã nghiên cứu và xây dựng được quy trình chế tạo 05 loại sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất từ sợi nano chitosan đơn lớp bằng thiết bị in phun sinh học 3D CHITEC do đối tác phía Cộng hòa Séc chế tạo sử dụng gelatin làm chất kết dính. Kết quả thu được các sợi nanochitosan đa lớp: sợi CS/PEG/PLA/EPMC (4 lớp) với hàm lượng hoạt chất EPMC $\geq 12,0\%$; sợi CS/PLA/PEG/EPMC/Capsaicin (4 lớp) với hàm lượng hoạt chất EPMC/ Capsaicin $\geq 10,0\%$; sợi CS/PLA/PEG/Curcumin/Berberine/Rotundine (4 lớp) với hàm lượng hoạt chất Curcumin/Berberine/Rotundine $\geq 8,0\%$; sợi CS/PEG/PLA/ Acid salycilic (4 lớp) với hàm lượng hoạt chất Acid salycilic $\geq 10,0\%$; và sợi CS/PEG/PLA/Ure (4 lớp) với hàm lượng hoạt chất ure $\geq 10,0\%$.



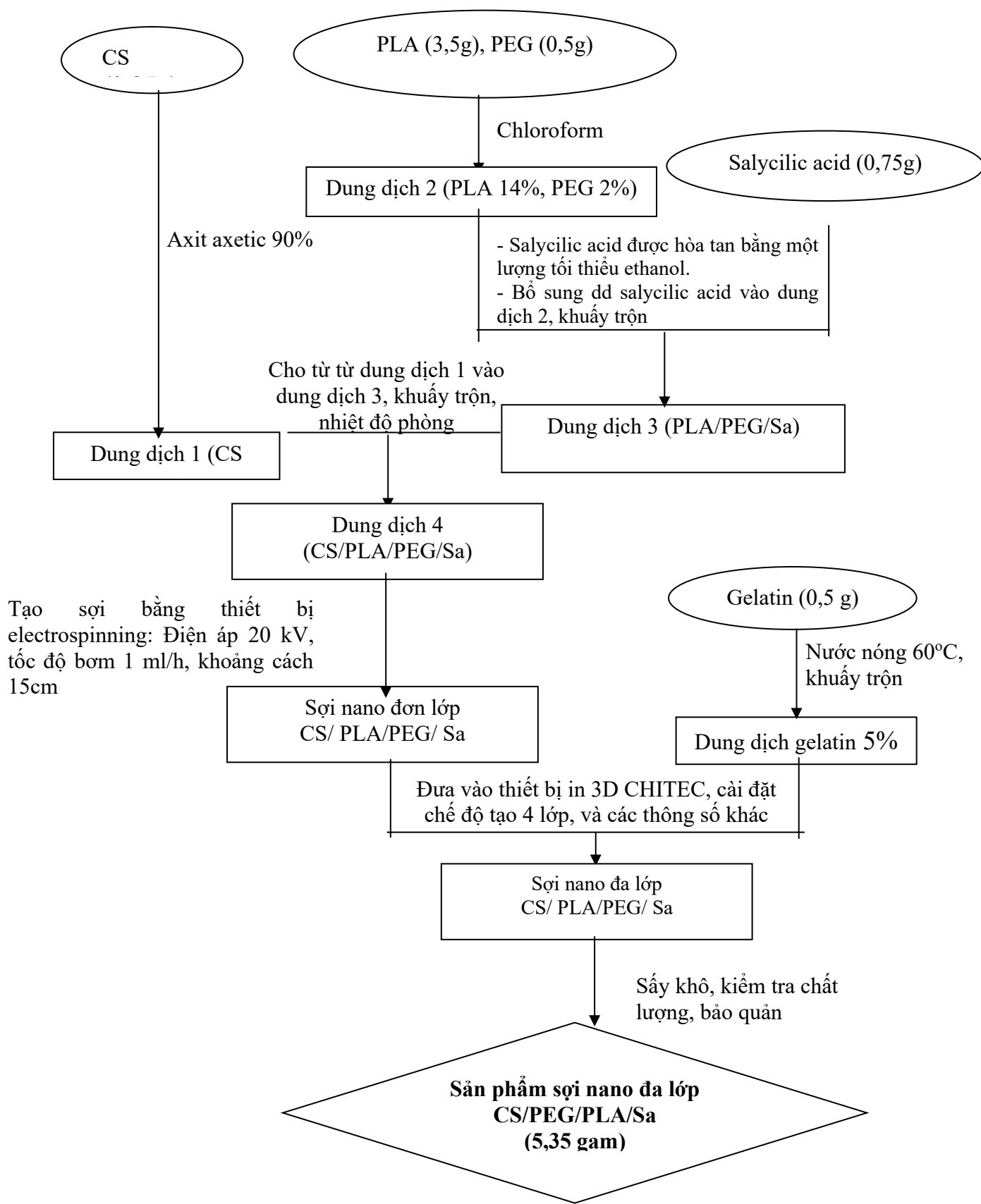
Sơ đồ 1. Quy trình chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất EPMC



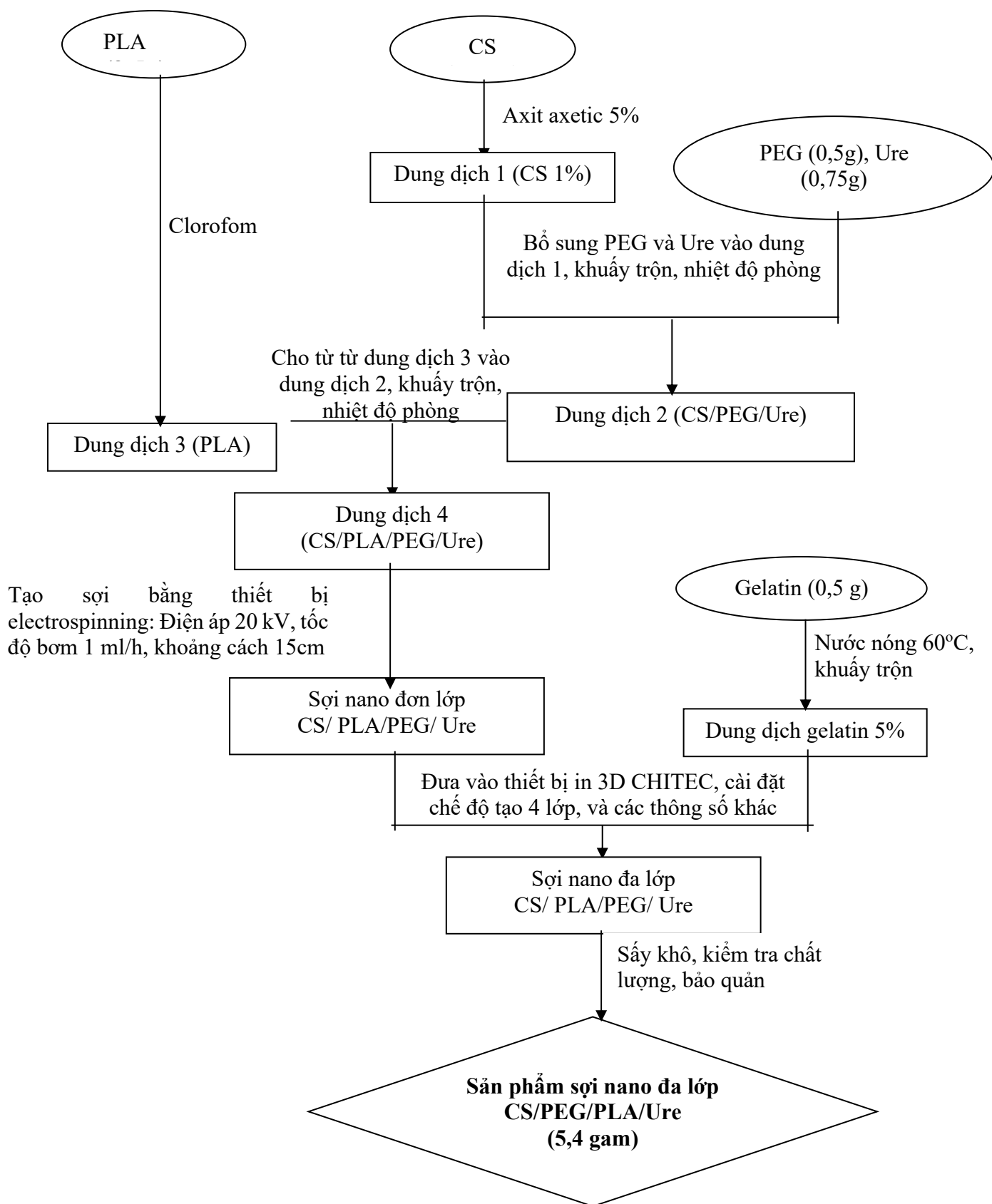
Sơ đồ 2. Quy trình chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất berberin/curcuminoid/rotundin



Sơ đồ 3. Quy trình chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất EPMC/Capsaicin



Sơ đồ 4. Quy trình chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Salycilic acid

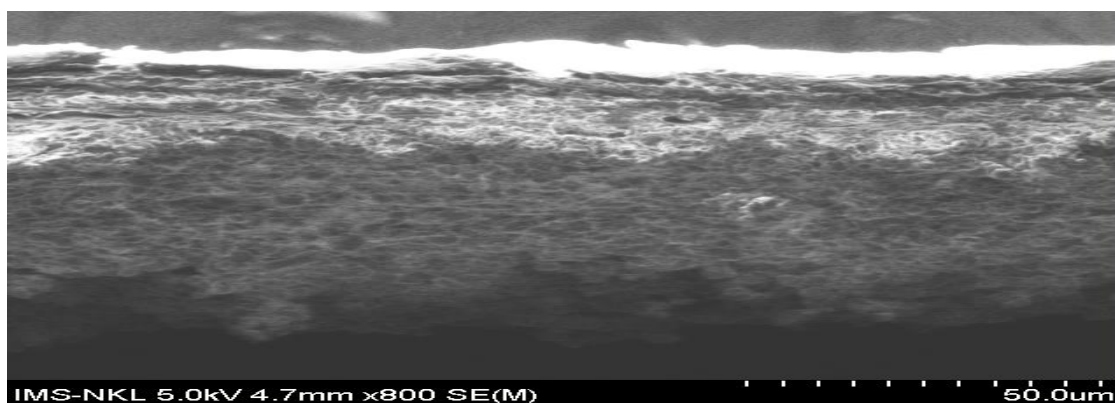


Sơ đồ 5. Quy trình chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang chất Ure

5. Kết quả xác định đặc tính của các loại sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất

Đã xác định được các đặc tính của 05 loại sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất bao gồm đặc tính về hóa học bằng phương pháp phổ IR đều cho thấy có sự tương tác giữa các thành phần polime CS, PLA, PEG với các hoạt chất và gelatin. Đặc tính về hình thái bằng phương pháp SEM cho thấy cả 05 loại sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất có kính cỡ sợi nano tương đối đồng đều, phân bố tập trung trong khoảng từ 300-500nm, độ dày màng sợi $\geq 80 \mu\text{m}$. Đặc tính thấm ướt thông qua đo góc tiếp xúc và độ bền cơ học (độ bền kéo đứt, độ giãn dài khi đứt) cho thấy các loại sợi đều có tính thấm ướt và độ bền cơ học ở mức trung bình.

5.1. Đặc tính của sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate NN1C



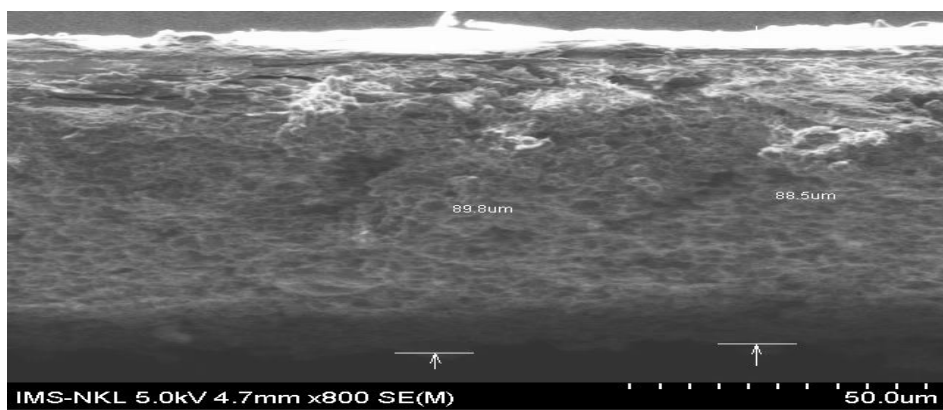
. Hình ảnh SEM bề dày mặt cắt của vật liệu sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate NN1C

Hình ảnh SEM bề dày mặt cắt của vật liệu sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate CS/PLA/PEG/EPMC/gelatin sử dụng gelatin làm chất kết dính các lớp vật liệu sợi nanochitosan đơn lớp lại với nhau cho thấy sự có mặt của các lớp khác nhau đan xen vào nhau làm cho liên kết giữa các lớp khá chặt chẽ, không bị bong tách, độ dày màng 81,5 – 83,0 μm .

Sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate CS/PLA/PEG/EPMC/gelatin có khả năng thấm ướt tốt hơn với giá trị góc tiếp xúc đo được trung bình khoảng 62,56°

Sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate CS/PLA/PEG/EPMC/gelatin có độ bền cơ học tốt hơn so với sợi nanochitosan đơn lớp CS/PLA/PEG/EPMC tương ứng với giá trị độ bền kéo đứt đo được lần lượt là 2,51 và 2,07 MPa.

5.2. Đặc tính của sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất p-methoxycinnamate/capsaicin NN2C



Hình ảnh SEM bề dày mặt cắt của vật liệu sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate/capsaicin CS/PLA/PEG/Cap/EPMC/gelatin

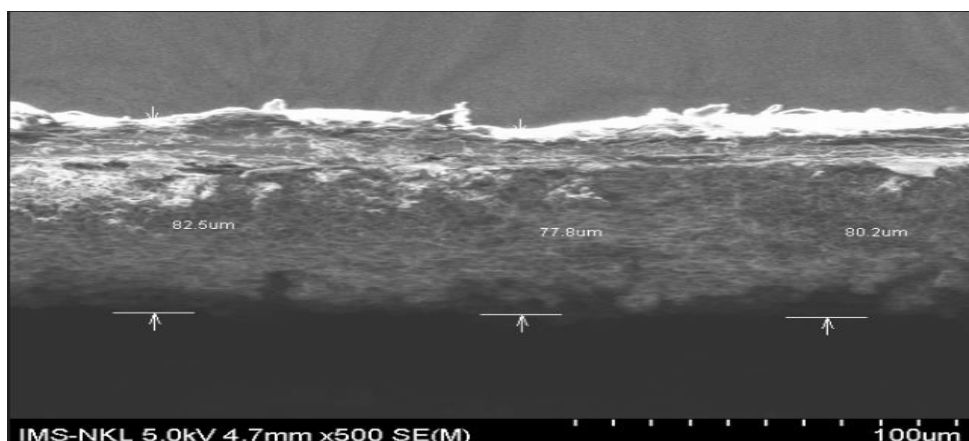
Hình ảnh SEM bề dày mặt cắt của vật liệu sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate/capsaicin CS/PLA/PEG/Cap/EPMC/gelatin sử dụng gelatin làm chất kết dính tạo thành hệ vật liệu có cấu trúc đa lớp (multilayer) đặc trưng, liên kết giữa các lớp khá chặt chẽ, không bị bong tách, không xuất hiện các khe nứt hoặc vùng bong tách giữa các lớp, chứng tỏ sự kết dính tốt giữa các lớp, độ dày màng 88,5 – 89,8μm

Đường kính trung bình của sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate/capsaicin CS/PLA/PEG/Cap/EPMC/gelatin là $398,9 \pm 65,3$ nm.

Sợi đa lớp CS/PLA/PEG/Cap/EPMC/gelatin mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate/capsaicin đạt $63,5 \pm 0,6^\circ$

Sợi đa lớp CS/PLA/PEG/Cap/EPMC/gelatin mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate/capsaicin có độ bền kéo đứt trung bình và độ giãn dài khi đứt đạt $2,95 \pm 0,08$ MPa và $11,65 \pm 0,43\%$.

5.3. Đặc tính của sợi nanochitosan đa lớp NN3C mang 3 hoạt chất Berberin/Curcuminoid/Rotundin



Hình ảnh SEM bề dày mặt cắt của vật liệu sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất Berberin/Curcuminoid/Rotundin

Hình ảnh SEM bề dày mặt cắt của vật liệu sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất Berberin/Curcuminoid/Rotundin sử dụng gelatin làm chất kết dính tạo thành hệ vật liệu có cấu trúc đa lớp (multilayer) đặc trưng, liên kết giữa các lớp khá chặt chẽ, không bị bong tách, không xuất hiện các khe nứt hoặc vùng bong tách giữa các lớp, chứng tỏ sự kết dính tốt giữa các lớp với độ dày 80,2 – 82,5 μm . Đường kính trung bình của sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất Berberin/Curcuminoid/Rotundin là $350,2 \pm 53,8$ nm.

Sợi đa lớp mang hoạt chất Berberin/Curcuminoid/ Rotundin có góc tiếp xúc đạt $66,2 \pm 2,6^\circ$, độ bền kéo đứt trung bình và độ giãn dài khi đứt đạt $2,75 \pm 0,11$ MPa và $6.98 \pm 0,69$ %.

5.4. Đặc tính của sợi nanochitosan đa lớp NNSA mang hoạt chất Salicylic acid

Kết quả đường kính sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất salicylic acid trung bình đạt $405,5 \pm 54,6$ nm.

Giá trị góc tiếp xúc của sợi nano đa lớp mang salicylic acid đạt $60,1 \pm 0,6^\circ$. So với sợi nano chitosan đơn lớp mang hoạt chất salicylic acid, sợi nano chitosan đa lớp thể hiện độ bền kéo đứt cao hơn ($2,35 \pm 0,11$ MPa so với $1,99 \pm 0,12$ MPa), cho thấy cấu trúc đa lớp giúp tăng cường khả năng chịu lực của sợi. Trong khi đó, độ giãn dài khi đứt của sợi đa lớp giảm nhẹ ($8,83 \pm 0,75\%$ so với $9,48 \pm 0,91\%$), phản ánh sự gia tăng độ cứng và mức độ liên kết giữa các lớp polymer.

5.5. Đặc tính của sợi nanochitosan đa lớp NNUR mang ure

Kết quả đường kính sợi nanochitosan đa lớp mang ure trung bình đạt 411 ± 61 nm. Dưới đây là biểu đồ phân bố đường kính sợi

Kết quả đo góc tiếp xúc cho thấy sợi nanochitosan đơn lớp mang urê có giá trị trung bình $67,2 \pm 0,8^\circ$, trong khi sợi nanochitosan đa lớp mang urê có giá trị thấp hơn rõ rệt, đạt $59,5 \pm 1,8^\circ$. Sợi nanochitosan đa lớp mang urê có độ bền kéo đứt trung bình $2,03 \pm 0,13$ MPa, cao hơn nhẹ so với sợi đơn lớp, cho thấy cấu trúc đa lớp góp phần cải thiện khả năng chịu lực của vật liệu. Ngược lại, độ giãn dài khi đứt của sợi đa lớp ($8,48 \pm 0,56\%$) thấp hơn nhẹ so với sợi đơn lớp.

6. Kết quả đánh giá khả năng tải và giải phóng hoạt chất

Đã đánh giá khả năng tải hoạt chất và giải phóng hoạt chất của 5 loại sợi nanochitosan đa lớp thông qua phương pháp UV-Vis. Kết quả cho thấy sợi CS/PEG/PLA/EPMC cho khả năng tải hoạt chất EPMC với giá trị DL là $12,71 \pm 0,11\%$ và EE là $92,91 \pm 1,35\%$, khả năng giải phóng EPMC diễn ra chậm và từ từ trong 6–8 giờ và đạt trạng thái gần bão hòa ở mức khoảng 72–73% sau 24 giờ. Sợi CS/PLA/PEG/EPMC/Capsaicin cho khả năng tải hoạt chất với giá trị DI là $10,9 \pm 0,07\%$ và EE là $97,66 \pm 0,16\%$ đối với EPMC và $96,79 \pm 0,39\%$ đối với Capsaicin, khả năng giải phóng EPMC/Capsaicin diễn ra chậm và từ từ trong 10 giờ đầu lượng hoạt chất được phóng thích chỉ đạt khoảng 30–40%, sau 72 giờ lượng hoạt chất phóng thích EPMC và Capsaicin lần lượt đạt khoảng 75% và 68%. Sợi CS/PLA/PEG/Ber/Cur/Rot cho khả năng tải

hoạt chất với giá trị DI là $8,17 \pm 0,04\%$ và EE là $97,13 \pm 0,44\%$ đối với berberin, $97,61 \pm 0,83\%$ đối với curcumin và $98,23 \pm 0,59\%$ đối với rotundin, khả năng giải phóng 3 hoạt chất diễn ra chậm và từ từ trong 8 giờ đầu lượng hoạt chất được phóng thích chỉ đạt khoảng 40-60 %, sau 72 giờ lượng hoạt chất phóng đạt khoảng trên 70%. Sợi CS/PEG/PLA/Acid salycilic và sợi CS/PEG/PLA/Ure đều cho khả năng tải hoạt chất với giá trị DI trên 12% và EE trên 94%, khả năng giải phóng hoạt chất diễn ra chậm và từ từ sau 48 giờ lượng hoạt chất giải phóng đạt trên 40% và đạt trên 75% sau 14 ngày đối với sợi mang salycilic acid và trên 80% sau 8 ngày đối với sợi mang ure.

7. Kết quả đánh giá độ an toàn của các sợi nano chitosan đa lớp NN1C, NN2C, NN3C

Đã đánh giá độ an toàn của các sợi nano chitosan đa lớp CS/PEG/PLA/EPMC (NN1C), CS/PLA/PEG/EPMC/Capsaicin (NN2C) và CS/PLA/PEG/Curcumin/Berberine/Rotundine (NN3C). Kết quả cho thấy ở liều thử nghiệm 5.000 mg/kg thể trọng cả 3 loại sợi là an toàn, không gây độc cấp tính trên đối tượng là chuột nhắt trắng theo đường uống.

8. Kết quả đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị đau dạ dày của sợi nano chitosan đa lớp mang 3 hoạt chất CS/PLA/PEG/Curcumin/Berberine/Rotundine

Đã đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị đau dạ dày của sợi nano chitosan đa lớp mang 3 hoạt chất CS/PLA/PEG/Curcumin/Berberine/Rotundine thông qua tác dụng kháng vi khuẩn *Helicobacter pylori*, tác dụng kháng viêm invitro và tác dụng chống viêm loét dạ dày invivo. Kết quả cho thấy sợi nano mang 3 hoạt chất thể hiện hoạt tính ức chế vi khuẩn Hp khá tốt với giá trị MIC trong khoảng 12,5 đến 25 $\mu\text{g/ml}$; hoạt tính kháng viêm ức chế sản sinh NO khá tốt với $\text{IC}_{50} = 5,89 \pm 0,82 \mu\text{g/mL}$, thấp hơn đáng kể so với rotundin tự do ($\text{IC}_{50} = 16,83 \pm 1,06 \mu\text{g/mL}$) nhưng cao hơn curcumin tự do ($\text{IC}_{50} = 3,20 \pm 0,19 \mu\text{g/mL}$) và hỗn hợp Cur/Ber/Rot 50:10:40 ở dạng tự do ($\text{IC}_{50} = 2,80 \pm 0,11 \mu\text{g/mL}$). Ở liều 500mg/kgP/ngày sợi nano có tác dụng giảm mức độ loét dạ dày trên động vật thực nghiệm, giảm số điểm loét, giảm mức độ loét, giảm diện tích ổ loét so với nhóm chứng và hỗn hợp Curcumin/Berberine/Rotundine ở dạng tự do mặc dù hàm lượng hoạt chất trong mẫu sợi nano thấp hơn đáng kể so với hỗn hợp hoạt chất tự do.

9. Kết quả đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị đau vai gáy của sợi nano chitosan đa lớp mang 2 hoạt chất CS/PLA/PEG/EPMC/Capsaicin

Đã đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị đau vai gáy của sợi nano chitosan đa lớp mang 2 hoạt chất CS/PLA/PEG/EPMC/Capsaicin thông qua đánh giá tác dụng kháng viêm ức chế sản sinh NO, tác dụng kháng viêm trên mô hình gây viêm chân chuột bằng formaline, tác dụng kháng viêm trên mô hình gây viêm chân chuột bằng carrageenin và tác dụng giảm đau. Kết quả cho thấy

sợi nano mang 2 hoạt chất thể hiện hoạt tính ức chế NO tốt với $IC_{50} = 9.64 \pm 0.65 \mu\text{g/mL}$, thấp hơn đáng kể so với Capsaicin tự do ($IC_{50} = 22.43 \pm 1.57 \mu\text{g/mL}$) nhưng cao hơn hỗn hợp Ethyl p-methoxycinnamate/ Capsaicin 7:3 tự do ($IC_{50} = 4.98 \pm 0.34 \mu\text{g/mL}$). Mẫu sợi nano có tác dụng tác dụng chống viêm theo đường bôi, rõ nhất tại thời điểm 2–3 giờ sau khi gây phù, làm giảm độ phù chân chuột ở các thời điểm nghiên cứu so với đối chứng âm. Mẫu sợi nano với liều 250 mg/kgP đã thể hiện tác dụng kháng viêm cấp, tác dụng giảm độ phù chân chuột rõ nhất ở thời điểm 7 giờ sau khi gây viêm, tỷ lệ phù chân chuột là 30,11% so với đối chứng là 45,58%, giảm 33,9 %. Mẫu sợi nano với liều 250 mg/kgP tại các thời điểm nghiên cứu đã thể hiện hoạt tính giảm đau tốt hơn so với liều 150 mg/kgP với phần trăm giảm số cơn đau quận từ 18,90% - 35,28% tương đương với hoạt chất EPMC/Capsaicin 7:3 tự do liều 150 mg/kgP cho tỷ lệ giảm cơn đau quận từ 22,18–39,27%.

10. Kết quả đánh giá tác dụng kích thích sinh trưởng của sợi nanochitosan đa lớp mang ure và salycilic

Đã đánh giá tác dụng kích thích sinh trưởng của sợi nanochitosan đa lớp mang ure và salycilic acid trên cây Diệp hạ châu so sánh với đối chứng là sử dụng ure và salycilic acid tự do. Kết quả cho thấy sợi nanochitosan đa lớp mang ure và salycilic acid cho tác dụng kích thích sinh trưởng tương đương so với ure và salycilic acid tự do mặc dù hàm lượng hoạt chất trong sợi nanochitosan thấp hơn nhiều so với việc sử dụng hoạt chất tự do 100%.

11. Kết quả xây dựng được công thức bào chế và sản xuất thử nghiệm sản phẩm viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày, viên nang hỗ trợ điều trị đau xương khớp và kem xoa bóp hỗ trợ điều trị đau vai gáy từ các sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất được liệu.

Đã xây dựng được công thức bào chế và sản xuất thử nghiệm sản phẩm viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày, viên nang hỗ trợ điều trị đau xương khớp và kem xoa bóp hỗ trợ điều trị đau vai gáy từ các sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất được liệu.

Công thức nguyên liệu cho 1 viên và cho lô 5.000 viên/ mẻ viên nang cứng hỗ trợ dạ dày

STT	Thành phần	Mã số	Công thức				Tiêu chuẩn
			Cho 1 viên 500 mg		Cho 1 lô 5.000 viên		
			ĐVT	Khối lượng	ĐVT	Khối lượng	
1	NN3C	NN3C	mg	75,0	gam	375,0	TCCS
2	Cao chè dây	CCD	mg	100,0	gam	500,0	NSX
3	Cao lá khôi	CLK	mg	75,0		375,0	NSX

4	Cao bồ công anh	CBCA	mg	50,0	gam	250,0	NSX
5	Cao cam thảo	CCT	mg	75,0	gam	375,0	NSX
6	Avicel PH101	AVI101	mg	75,0	gam	375,0	USP43
7	PVP K30	PVP30	mg	5,0	gam	25,0	USP42
8	Lactose	LACTO	mg	30,0	gam	150,0	BP2021
9	Talc	TALC	mg	10,0	gam	50,0	TC NSX
10	Magnesi stearate	MAGIE	mg	5,0	gam	25,0	BP2023
11	Nipazil	ZIL	mg	0,2	gam	1,0	USP36
12	Nipazol	ZOL	mg	0,1	gam	0,5	USP36
13	Ethanol	CON96	ml	0,2	lít	1,0	TC NSX
14	Vỏ nang số 0	VN_0	cái	01	cái	5.000	TC NSX
Tổng cộng:			mg	500	gam	2.500	

Đã tiến hành sản xuất 3 mẻ, mỗi mẻ 5.000 viên nang cứng hỗ trợ điều trị dạ dày đạt tiêu chuẩn cơ sở. Kết quả sản xuất thử nghiệm cho thấy quy trình có tính ổn định, hiệu suất tạo viên nang cao trên 97%.

Công thức nguyên liệu cho 1 viên và cho lô 5.000 viên/ mẻ viên nang cứng hỗ trợ điều trị xương khớp NN1C

STT	Thành phần	Mã số	Công thức				Ghi chú
			Cho 1 viên 500 mg		Cho 1 lô 5.000 viên		
			ĐVT	Khối lượng	ĐVT	Khối lượng	
1	NN1C	NN1C	mg	75	gam	375,0	TCCS
2	Cao Độc hoạt	CĐH	mg	75	gam	375,0	TC NSX
3	Cao Xuyên khung	CXK	mg	50		250,0	TC NSX
4	Cao Đương qui	CĐQ	mg	100	gam	500,0	TC NSX

5	Cao Thỏ phục linh	CTPL	mg	75	gam	375,0	TC NSX
6	Avicel PH101	AVI101	mg	75	gam	375,0	USP43
7	PVP K30	PVP30	mg	5	gam	25,0	USP42
8	Lactose	LACTO	mg	30	gam	150,0	BP2021
9	Talc	TALC	mg	5	gam	25,0	TC NSX
10	Colagen type II	COLII	mg	5	gam	25,0	TC NSX
11	Magnesi stearate	MAGIE	mg	5	gam	25,0	TC NSX
12	Nipazil	ZIL	mg	0,2	gam	1,0	BP2023
13	Nipazol	ZOL	mg	0,1	gam	0,5	USP36
14	Ethanol	CON96	ml	0,2	lít	1,0	TC NSX
15	Vỏ nang số 0	VN_0	cái	01	cái	5.000	TC NSX
Tổng cộng:			mg	500	gam	2.500	

Kết quả sản xuất thử nghiệm cho thấy quy trình có tính ổn định, hiệu suất tạo viên nang cao trên 97%.

Công thức bào chế kem xoa bóp NN2C lọ 15 gam, mỡ 100 lọ

TT	Thành phần	Tỷ lệ (%) các thành phần trong công thức khảo sát		Mỡ 1 100 lọ	Mỡ 2 100 lọ	Mỡ 3 100 lọ
		%	gam/lọ 15 gam	gam	gam	gam
1	Tinh dầu bạc hà	5	0,75	75	75	75
2	Tinh dầu quế	2	0,3	30	30	30
3	Tinh dầu tràm	2	0,3	30	30	30
4	Parafin	15	2,25	225	225	225
5	Sáp nhũ hóa mềm mượt	22	3,3	330	330	330

6	Sáp nhũ hóa chống trôi	3,5	0,525	52,5	52,5	52,5
7	Triglycerite	25	3,75	375	375	375
8	Methyl salicilate	10	1,5	150	150	150
9	NN2C	5	0,75	75	75	75
10	Poly sorbate 80	1,0	0,15	15	15	15
11	Carbomer	0,5	0,075	7,5	7,5	7,5
12	Propylene glycol	5	0,75	75	75	75
13	Vitamin E	3	0,45	45	45	45
14	EHGP (chất bảo quản)	1	0,15	15	15	15

Kết quả sản xuất thử nghiệm 3 lô, mỗi lô có 100 lọ kem cho thấy quy trình có tính ổn định và độ lặp lại.

12. Kết quả đánh giá độ an toàn độc tính cấp của các sản phẩm viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày, viên nang hỗ trợ điều trị đau xương khớp và độ an toàn không gây kích ứng da của kem xoa bóp hỗ trợ điều trị đau vai gáy

Đã đánh giá độ an toàn độc tính cấp của các sản phẩm viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày, viên nang hỗ trợ điều trị đau xương khớp và độ an toàn không gây kích ứng da của kem xoa bóp hỗ trợ điều trị đau vai gáy. Kết quả cho thấy sản phẩm viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày, viên nang hỗ trợ điều trị đau xương khớp ở liều thử nghiệm 5.000 mg/kg thể trọng trở xuống là an toàn, không gây độc cấp tính trên đối tượng là chuột nhắt trắng theo đường uống. Sản phẩm kem xoa bóp không gây kích ứng da trên chuột thực nghiệm.

13. Kết quả xây dựng TCCS

Đã xây dựng TCCS cho 4 loại sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất gồm các chỉ tiêu như đường kính sợi, chiều dày màng sợi, hàm lượng hoạt chất, tính thấm ướt, độ bền cơ học. Đã xây dựng TCCS cho các sản phẩm viên nang cứng hỗ trợ điều trị đau dạ dày, viên nang cứng hỗ trợ điều trị đau xương khớp, kem xoa bóp hỗ trợ điều trị đau vai gáy. Các tiêu chuẩn cơ sở đều có quyết định ban hành của viện.

KẾT LUẬN

1. Đã nghiên cứu chế tạo được một số loại sợi nanochitosan đơn lớp trên cơ sở phối trộn Chitosan với các polymer khác bằng phương pháp kéo sợi lực điện trường như CS/PVA, CS/PLA, CS/PEG, CS/PLA/PEG ở điều kiện nồng độ, tỷ lệ phối trộn và điều kiện tiến hành electrospinning phù hợp. Đã lựa chọn được sợi nền gồm các polyme là CS/PLA/PEG (tỷ lệ CS/ PLA/ PEG = 2:15:1) để tiếp tục nghiên cứu tải hoạt chất lên sợi và chế tạo sợi nanochitosan đa lớp.

2. Đã nghiên cứu tinh chế các hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate, Capsaicin, Berberin, Curcuminoid, Rotundin có độ tinh khiết cao trên 95% để làm nguyên liệu tải lên sợi nanochitosan.

3. Đã nghiên cứu chế tạo được 05 loại sợi nano chitosan đơn lớp mang hoạt chất bằng phương pháp electrospinning bao gồm: Sợi nano 1 hoạt chất CS/PEG/PLA/ EPMC (ethyl p-methoxycinnamate) với hàm lượng EPMC trong sợi là 15%; sợi nano 2 hoạt chất CS/PEG/PLA/EPMC/Capsaicin với hàm lượng EPMC/Capsaicin (7:3) trong sợi là 12%; sợi nano 3 hoạt chất CS/PEG/PLA/Curcumin/Berberine/Rotundine với hàm lượng curcumin/berberine/rotundine (50:10:40) trong sợi là 9%; sợi nano CS/PEG/PLA/Acid salycilic với hàm lượng acid salycilic trong sợi là 15%; và sợi nano CS/PEG/PLA/Ure với hàm lượng ure trong sợi là 15%;

4. Đã nghiên cứu và xây dựng được quy trình chế tạo 05 loại sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất từ sợi nano chitosan đơn lớp bằng thiết bị in phun sinh học 3D CHITEC do đối tác phía Cộng hòa Séc chế tạo sử dụng gelatin làm chất kết dính. Kết quả thu được các sợi nanochitosan đa lớp: sợi CS/PEG/PLA/EPMC (4 lớp) với hàm lượng hoạt chất EPMC $\geq 12,0\%$; sợi CS/PLA/PEG/EPMC/Capsaicin (4 lớp) với hàm lượng hoạt chất EPMC/ Capsaicin $\geq 10,0\%$; sợi CS/PLA/PEG/Curcumin/Berberine/Rotundine (4 lớp) với hàm lượng hoạt chất Curcumin/Berberine/Rotundine $\geq 8,0\%$; sợi CS/PEG/PLA/ Acid salycilic (4 lớp) với hàm lượng hoạt chất Acid salycilic $\geq 10,0\%$; và sợi CS/PEG/PLA/Ure (4 lớp) với hàm lượng hoạt chất ure $\geq 10,0\%$.

5. Đã xác định được các đặc tính của 05 loại sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất bao gồm đặc tính về hóa học bằng phương pháp phổ IR đều cho thấy có sự tương tác giữa các thành phần polime CS, PLA, PEG với các hoạt chất và gelatin. Đặc tính về hình thái bằng phương pháp SEM cho thấy cả 05 loại sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất có kính cỡ sợi nano tương đối đồng đều, phân bố tập trung trong khoảng từ 300-500nm, độ dày màng sợi $\geq 80 \mu\text{m}$. Đặc tính thấm ướt thông qua đo góc tiếp xúc và độ bền cơ học (độ bền kéo đứt, độ dẫn dài khi đứt) cho thấy các loại sợi đều có tính thấm ướt và độ bền cơ học ở mức trung bình.

6. Đã đánh giá khả năng tải hoạt chất và giải phóng hoạt chất của 5 loại sợi nanochitosan đa lớp thông qua phương pháp UV-Vis. Kết quả cho thấy sợi CS/PEG/PLA/EPMC cho khả năng tải hoạt chất EPMC với giá trị DL là $12,71 \pm 0,11\%$ và EE là $92,91 \pm 1,35\%$, khả năng giải phóng EPMC diễn ra chậm và từ từ trong 6–8 giờ và đạt trạng thái gần bão hòa ở mức khoảng 72–73% sau 24 giờ. Sợi CS/PLA/PEG/EPMC/Capsaicin cho khả năng tải hoạt chất với giá trị DI là $10,9 \pm 0,07\%$ và EE là $97,66 \pm 0,16\%$ đối với EPMC và $96,79 \pm 0,39\%$ đối với Capsaicin,

khả năng giải phóng EPMC/Capsaicin diễn ra chậm và từ từ trong 10 giờ đầu lượng hoạt chất được phóng thích chỉ đạt khoảng 30–40%, sau 72 giờ lượng hoạt chất phóng thích EPMC và Capsaicin lần lượt đạt khoảng 75% và 68%. Sợi CS/PLA/PEG/Ber/Cur/Rot cho khả năng tải hoạt chất với giá trị DI là $8,17 \pm 0,04\%$ và EE là $97,13 \pm 0,44\%$ đối với berberin, $97,61 \pm 0,83\%$ đối với curcumin và $98,23 \pm 0,59\%$ đối với rotindin, khả năng giải phóng 3 hoạt chất diễn ra chậm và từ từ trong 8 giờ đầu lượng hoạt chất được phóng thích chỉ đạt khoảng 40–60 %, sau 72 giờ lượng hoạt chất phóng đạt khoảng trên 70%. Sợi CS/PEG/PLA/Acid salycilic và sợi CS/PEG/PLA/Ure đều cho khả năng tải hoạt chất với giá trị DI trên 12% và EE trên 94%, khả năng giải phóng hoạt chất diễn ra chậm và từ từ sau 48 giờ lượng hoạt chất giải phóng đạt trên 40% và đạt trên 75% sau 14 ngày đối với sợi mang salycilic acid và trên 80% sau 8 ngày đối với sợi mang ure.

7. Đã đánh giá độ an toàn của các sợi nano chitosan đa lớp CS/PEG/PLA/EPMC, CS/PLA/PEG/EPMC/Capsaicin và CS/PLA/PEG/Curcumin/Berberine/Rotundine. Kết quả cho thấy ở liều thử nghiệm 5.000 mg/kg thể trọng cả 3 loại sợi là an toàn, không gây độc cấp tính trên đối tượng là chuột nhắt trắng theo đường uống.

8. Đã đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị đau dạ dày của sợi nano chitosan đa lớp mang 3 hoạt chất CS/PLA/PEG/Curcumin/Berberine/Rotundine thông qua tác dụng kháng vi khuẩn *Helicobacter pylori*, tác dụng kháng viêm invitro và tác dụng chống viêm loét dạ dày invivo. Kết quả cho thấy sợi nano mang 3 hoạt chất thể hiện hoạt tính ức chế vi khuẩn Hp khá tốt với giá trị MIC trong khoảng 12,5 đến 25 $\mu\text{g/ml}$; hoạt tính kháng viêm ức chế sản sinh NO khá tốt với $\text{IC}_{50} = 5,89 \pm 0,82 \mu\text{g/mL}$, thấp hơn đáng kể so với rotundin tự do ($\text{IC}_{50} = 16,83 \pm 1,06 \mu\text{g/mL}$) nhưng cao hơn curcumin tự do ($\text{IC}_{50} = 3,20 \pm 0,19 \mu\text{g/mL}$) và hỗn hợp Cur/Ber/Rot 50:10:40 ở dạng tự do ($\text{IC}_{50} = 2,80 \pm 0,11 \mu\text{g/mL}$). Ở liều 500mg/kgP/ngày sợi nano có tác dụng giảm mức độ loét dạ dày trên động vật thực nghiệm, giảm số điểm loét, giảm mức độ loét, giảm diện tích ổ loét so với nhóm chứng và hỗn hợp Curcumin/Berberine/Rotundine ở dạng tự do mặc dù hàm lượng hoạt chất trong mẫu sợi nano thấp hơn đáng kể so với hỗn hợp hoạt chất tự do.

9. Đã đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị đau vai gáy của sợi nano chitosan đa lớp mang 2 hoạt chất CS/PLA/PEG/EPMC/Capsaicin thông qua đánh giá tác dụng kháng viêm ức chế sản sinh NO, tác dụng kháng viêm trên mô hình gây viêm chân chuột bằng formaline, tác dụng kháng viêm trên mô hình gây viêm chân chuột bằng carrageenin và tác dụng giảm đau. Kết quả cho thấy sợi nano mang 2 hoạt chất thể hiện hoạt tính ức chế NO tốt với $\text{IC}_{50} = 9.64 \pm 0.65 \mu\text{g/mL}$, thấp hơn đáng kể so với Capsaicin tự do ($\text{IC}_{50} = 22.43 \pm 1.57 \mu\text{g/mL}$) nhưng cao hơn hỗn hợp Ethyl p-methoxycinnamate/ Capsaicin 7:3 tự do ($\text{IC}_{50} = 4.98 \pm 0.34 \mu\text{g/mL}$). Mẫu sợi nano có tác dụng tác dụng chống viêm theo đường bôi, rõ nhất tại thời điểm 2–3 giờ sau khi gây phù, làm giảm độ phù chân chuột ở các thời điểm nghiên cứu so với đối chứng âm. Mẫu sợi nano với liều 250 mg/kgP đã thể hiện tác dụng kháng viêm cấp, tác dụng giảm độ phù chân chuột rõ nhất ở thời điểm 7 giờ sau khi gây viêm, tỷ lệ phù chân chuột là 30,11% so với đối chứng là 45,58%, giảm 33,9 %. Mẫu sợi nano với liều 250 mg/kgP tại các thời điểm nghiên cứu đã thể hiện hoạt tính giảm đau tốt hơn so với liều 150 mg/kgP với phần trăm giảm số cơn đau quận từ 18,90% - 35,28% tương đương với hoạt chất EPMC/Capsaicin 7:3 tự do liều 150 mg/kgP cho tỷ lệ giảm cơn đau quận từ 22,18–39,27%.

10. Đã đánh giá tác dụng kích thích sinh trưởng của sợi nanochitosan đa lớp mang ure và salycilic acid trên cây Diệp hạ châu so sánh với đối chứng là sử dụng ure và salycilic acid tự do. Kết quả cho thấy sợi nanochitosan đa lớp mang ure và salycilic acid cho tác dụng kích thích sinh trưởng tương đương so với ure và salycilic acid tự do mặc dù hàm lượng hoạt chất trong sợi nanochitosan thấp hơn nhiều so với việc sử dụng hoạt chất tự do 100%.

11. Đã xây dựng được công thức bào chế và sản xuất thử nghiệm sản phẩm viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày, viên nang hỗ trợ điều trị đau xương khớp và kem xoa bóp hỗ trợ điều trị đau vai gáy từ các sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất được liệu.

12. Đã đánh giá độ an toàn độc tính cấp của các sản phẩm viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày, viên nang hỗ trợ điều trị đau xương khớp và độ an toàn không gây kích ứng da của kem xoa bóp hỗ trợ điều trị đau vai gáy. Kết quả cho thấy sản phẩm viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày, viên nang hỗ trợ điều trị đau xương khớp ở liều thử nghiệm 5.000 mg/kg thể trọng trở xuống là an toàn, không gây độc cấp tính trên đối tượng là chuột nhắt trắng theo đường uống. Sản phẩm kem xoa bóp không gây kích ứng da trên chuột thực nghiệm.

13. Đã xây dựng TCCS cho 4 loại sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất gồm các chỉ tiêu như đường kính sợi, chiều dày màng sợi, hàm lượng hoạt chất, tính thấm ướt, độ bền cơ học và TCCS cho các sản phẩm viên nang cứng hỗ trợ điều trị đau dạ dày, viên nang cứng hỗ trợ điều trị đau xương khớp, kem xoa bóp hỗ trợ điều trị đau vai gáy theo quy định chung (chỉ tiêu cảm quan, độ đồng đều khối lượng, độ ẩm, chỉ tiêu chất lượng, vi sinh vật, kim loại nặng). Các tiêu chuẩn cơ sở đều có quyết định ban hành của viện.

Các sản phẩm khác đạt được:

1. Sản phẩm Sở hữu trí tuệ: 03 GPHI được chấp nhận đơn

- Quy trình tạo sợi nano polyme đa lớp mang hoạt chất capsaicin và EPMC; Quyết định chấp nhận đơn hợp lệ số 122145/QĐ-SHTT ngày 18/10/2024.
- Quy trình chế tạo sợi nano polyme đơn lớp NNCE mang hoạt chất ethyl-p-methoxycinnamate chiết tách từ cây Địa liên (*Kaempferia galanga*) bằng kỹ thuật electrospinning; Quyết định chấp nhận đơn hợp lệ số 19469/QĐ-SHTT.IP ngày 21/2/2025.
- Quy trình chế tạo sợi nano polyme đa lớp; Quyết định chấp nhận đơn hợp lệ số 40725/QĐ-SHTT.IP ngày 31/3/2025.\

2. Công bố về bài báo:

-Bài báo quốc tế: 02 bài (phía Việt Nam là tác giả chính)

1. Do Thi Dinh, Ngo Thi Phuong, Nguyen Thi Thu Thuy, Phạm Thị Nhung, Le Ngoc Hung, Do Thi Thanh Huyen, Nguyen Thai An, Jan Zidek, Le Minh Ha. Electrospun ethyl-p-methoxycinnamate loaded CS/PEG/PLA nanofibers, AATCC Journal of Research, Vol.12(1), 1-11, 2025, SCIE.

2. Ngo Thi Phuong, Nguyen Thi Thu Thuy, Do Thi Thanh Huyen, Do Thi Thao, Can Van Mao, Pham Quoc Long, Jan Zidek, Le Minh Ha. Characterization and anti-gastric ulcer effect of the electrospun nanofibers CS/PEG/PLA loaded with the mixture of curcumin, berberine, and rotundine; Natural Product Communications. Volume 20(10): 1-16, 2025, SCIE.

-Bài báo quốc gia: 04 bài (phía Việt Nam là tác giả chính)

1. Do Thi Dinh, Ngo Thi Phuong, Ta Thi Thao, Do Thi Quynh An, Pham Thi Nhung, Nguyen Thai An, Le Minh Ha. Optimization of ultrasound-assisted extraction of Ethyl p-methoxycinnamate from Kaempferia galanga L. rhizomes; Vietnam Journal of Science, Technology and Engineering – C, DOI: 10.31276/VJSTE.2024.0050, 2025, 67(2), 28-34.
2. Do Thi Dinh, Ngo Thi Phuong, Do Thi Thao, Nguyen Thai An, Do Thi Thanh Huyen, Le Minh Ha. In vivo anti-inflammatory activity of electrospun nanofibers loaded with ethyl-p-methoxycinnamate; PROCEEDINGS OF INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE ON APPLIED BIOTECHNOLOGY, ISBN: 978-604-415-641-5, Hanoi, Vietnam, Youth Publishing House, 2024, 159-170.
3. Pham Thi Nhung, Ngo Thi Phuong, Tran Hoai Khang, Luu Van Chinh, Le Ngoc Hung, Do Thi Thanh Huyen, Le Minh Ha. Fabrication, characterization, and antibacterial effect of electrospun nanofibers CS/PLA/PEG loaded with the natural compound Capsaicin; PROCEEDINGS OF INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE ON APPLIED BIOTECHNOLOGY, ISBN: 978-604-415-641-5, Hanoi, Vietnam, Youth Publishing House, 2024, 171-188.
4. Lê Minh Hà, Ngô Thị Phương, Đỗ Thị Thanh Huyền, Chu Quang Truyền, Nguyễn Thị Thủy, Nguyễn Trọng Vượng, Phương Văn Thu. Quy trình tạo sợi nano polyme mang hoạt chất capsaicin và ethyl-p-methoxycinnamate ứng dụng tạo sản phẩm miếng dán hỗ trợ điều trị đau xương khớp; Tuyển tập báo cáo hội nghị thương mại hóa kết quả nghiên cứu: cơ hội và giải pháp. Nhà xuất bản Khoa học tự nhiên và Công nghệ. 2025, 459-466. ISBN: 978-604-357-367-1.

***** Công bố khoa học phía Séc là tác giả chính, phía Việt Nam là đồng tác giả: 3 bài (01 bài Q1 và 02 bài đăng trong kỷ yếu hội thảo):**

1. Zidek, J., Sudakova, A., Smilek, J., Nguyen, D. A., Ngoc, H. L., & Ha, L. M. (2023). Explorative Image Analysis of Methylene Blue Interactions with Gelatin in Polypropylene Nonwoven Fabric Membranes: A Potential Future Tool for the Characterization of the Diffusion Process. Gels, 9(11), 888. (Q1)
2. Sudakova, A., Nguyen, D. A., Ha, L. M., Smilek, J., Phuong, N. T., Zidek, J. CONTROLLED RELEASE FROM LAYERED NANOSTRUCTURED MATERIALS DRIVEN BY CAPILLARY FORCES. Nano Conference 2022, October 19-21, 2022 Brno, Czech Republic, EU.
3. Zidek, J., Sudakova, A., Smilek, J., Ha, L. M., Thuy N. T. T., Nguyen, D. A. MODELS OF RELEASE OF ACTIVE COMPOUNDS FROM NANOSTRUCTURED MULTILAYERED MATERIALS. Nano Conference 2022, October 19-21, 2022 Brno, Czech Republic, EU.

3. Đào tạo:

-Đào tạo tiến sĩ: 02 NCS

1. NCS Đỗ Thị Định. Cơ sở đào tạo: Trường Đại học Dược Hà Nội. Tên đề tài: “Nghiên cứu chiết xuất và tinh chế ethyl-p-methoxycinnamat từ thân rễ cây Địa liên (Kaempferia

galanga L.), họ Gừng (Zingiberaceae), tạo sợi nano và đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau”. (Quyết giao đề tài định số 1191/QĐ-HHN ngày 22/11/2023)

2. NCS Ngô Thị Phương. Cơ sở đào tạo: Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Tên đề tài: “Nghiên cứu chế tạo, đánh giá đặc tính cấu trúc và tác dụng sinh học của sợi nano polyme gắn một số hoạt chất tự nhiên”. (Quyết định giao đề tài số 784/QĐ-HVKHCN ngày 28/06/2024)

- Đào tạo thạc sỹ: 02 Cao học

1. Học viên Thạc sỹ Phạm Thị Nhung (đã tốt nghiệp). Cơ sở đào tạo: Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Tên đề tài: “Nghiên cứu chế tạo sợi nano chitosan mang hoạt chất capsaicin bằng phương pháp lực điện trường”. (Quyết định giao đề tài số 254/QĐ-HVKHCN ngày 29/03/2024, Quyết định cấp bằng tốt nghiệp số 27/QĐ-HVKHCN ngày 13/1/2026)

2. Học viên Thạc sỹ Nguyễn Đức Anh. Cơ sở đào tạo: Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Tên đề tài: “Nghiên cứu tính chất lý hóa học các vật liệu nanopolyme”. (Quyết định giao đề tài số 243/QĐ-HVKHCN ngày 29/03/2024), đang chờ bảo vệ.

-Đào tạo/trao đổi cán bộ, chuyên gia: 02 Cán bộ đi thực tập tại Viện Công nghệ Trung Âu CEITEC, đại học Brno, Cộng hòa Séc vào tháng 10-11/2024

KIẾN NGHỊ

- Cần có các nghiên cứu để nâng cấp qui mô sản xuất chế tạo sợi nano chitosan đa lớp gắn các hoạt chất dược liệu

-Nghiên cứu sâu hơn để cải thiện độ bền cơ học và tăng độ ổn định trong môi trường sinh học: Đẩy mạnh các phương pháp liên kết ngang (crosslinking) vật lý hoặc hóa học thân thiện với môi trường nhằm giữ nguyên cấu trúc xốp và độ bền của màng nano khi tiếp xúc với dịch sinh học hoặc nước

- Đánh giá khả năng hấp thu qua da của sợi nano chitosan EPMC/ Capsaicin để phát triển sản phẩm miếng dán giảm đau

- Sản phẩm sợi nano và viên nang chứa sợi nano gắn Curcumin/ berberin/ rotundin cần có thêm các thử nghiệm sinh học trên các mô hình khác để đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị dạ dày như đánh giá khả năng ức chế tiết axit và giảm thể tích dịch vị của các thuốc kháng thụ thể H₂ hoặc ức chế bơm proton,

-Phát triển sợi nano chitosan đa lớp gắn các hoạt chất dược liệu khác

**BẢNG THỐNG KÊ CÁC SẢN PHẨM CỦA ĐỀ TÀI VÀ ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ
HOÀN THÀNH SO VỚI THUYẾT MINH**

Số TT	Tên sản phẩm	Yêu cầu khoa học cần đạt		Tự đánh giá (Đạt/Không đạt hoặc vượt yêu cầu)
		Theo thuyết minh	Thực tế đạt được	
I	Sản phẩm dạng I			
1.1	Sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p- methoxycinnamate/Capsaici n -Đường kính sợi -Chiều dày -Hàm lượng hoạt chất Ethyl p- methoxycinnamate/Capsaici n	100 gam $\geq 100 - \leq 800$ nm ≥ 5 μ m $\geq 1\%$	107 gam $\geq 300 - \leq 500$ nm ≥ 80 μ m $\geq 10,0\%$	Đạt yêu cầu
1.2	Sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Berberin/ Curcuminoid/Rotundin -Đường kính sợi -Chiều dày -Hàm lượng hoạt chất Berberin/ Curcuminoid/Rotundin	100 gam $\geq 100 - \leq 800$ nm ≥ 5 μ m $\geq 1\%$	115 gam $\geq 300 - \leq 500$ nm ≥ 80 μ m $\geq 8,0\%$	Đạt yêu cầu
1.3	Sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất salycilic acid -Đường kính sợi -Chiều dày -Hàm lượng hoạt chất salycilic acid	100 gam $\geq 100 - \leq 800$ nm ≥ 5 μ m $\geq 1\%$	100 gam $\geq 300 - \leq 500$ nm ≥ 90 μ m $\geq 10,0\%$	Đạt yêu cầu

1.4	Sợi nano chitosan đa lớp mang Ure -Đường kính sợi -Chiều dày -Hàm lượng Ure	100 gam $\geq 100 - \leq 800$ nm ≥ 5 μ m $\geq 1\%$	100 gam $\geq 300 - \leq 500$ nm ≥ 90 μ m $\geq 10,0\%$	Đạt yêu cầu
1.5	Viên nang cứng hỗ trợ điều trị đau dạ dày - Khối lượng viên - Sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Berberin/ Curcuminoid/Rotundin - Hoạt tính kháng vi khuẩn Hp	10.000 viên ≤ 500 mg ≥ 5 mg MIC ≤ 250 mg	10.070 viên 500 mg 75 mg MIC 12,5 đến 25 μ g/ml	Đạt yêu cầu
1.6	Viên nang cứng hỗ trợ điều trị đau xương khớp - Khối lượng viên - Sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate	10.000 viên ≤ 500 mg ≥ 5 mg	10.050 viên 500 mg 75 mg	Đạt yêu cầu
1.7	Kem xoa bóp hỗ trợ điều trị đau vai gáy - Khối lượng - Sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate/Capsaicin	200 lọ 10-20 gam ≥ 5 mg	203 lọ 15 gam 750 mg	Đạt yêu cầu
II	Sản phẩm dạng II			
2.1	Quy trình công nghệ chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate/Capsaicin	Quy trình với các thông số kỹ thuật phù hợp, đảm bảo tạo ra sản phẩm có chất lượng ổn định, đáp ứng yêu cầu khoa học, được Hội đồng nghiệm thu	Quy trình công nghệ chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate/Capsaicin quy mô khoảng 5,5 gam/mẻ với các thông số kỹ thuật phù hợp, đảm bảo tạo ra sản phẩm có chất lượng ổn định, đáp ứng yêu cầu	Đạt yêu cầu

			TCCS, đã được viện ban hành	
2.2	Quy trình công nghệ chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Berberin/ Curcuminoid/Rotundin	Quy trình với các thông số kỹ thuật phù hợp, đảm bảo tạo ra sản phẩm có chất lượng ổn định, đáp ứng yêu cầu khoa học, được Hội đồng nghiệm thu	Quy trình công nghệ chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Berberin/ Curcuminoid/Rotundin quy mô khoảng 5,3 gam/mẻ với các thông số kỹ thuật phù hợp, đảm bảo tạo ra sản phẩm có chất lượng ổn định, đáp ứng yêu cầu TCCS, đã được viện ban hành	Đạt yêu cầu
2.3	Quy trình công nghệ chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất salycilic acid	Quy trình với các thông số kỹ thuật phù hợp, đảm bảo tạo ra sản phẩm có chất lượng ổn định, đáp ứng yêu cầu khoa học, được Hội đồng nghiệm thu	Quy trình công nghệ chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất salycilic acid quy mô khoảng 5,3 gam/mẻ với các thông số kỹ thuật phù hợp, đảm bảo tạo ra sản phẩm có chất lượng ổn định, đáp ứng yêu cầu TCCS, đã được viện ban hành	Đạt yêu cầu
2.4	Quy trình công nghệ chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang chất Ure	Quy trình với các thông số kỹ thuật phù hợp, đảm bảo tạo ra sản phẩm có chất lượng ổn định, đáp ứng yêu cầu khoa học, được Hội đồng nghiệm thu	Quy trình công nghệ chế tạo sợi nano chitosan đa lớp mang chất Ure quy mô khoảng 5,4 gam/mẻ với các thông số kỹ thuật phù hợp, đảm bảo tạo ra sản phẩm có chất lượng ổn định, đáp ứng yêu cầu TCCS, đã được viện ban hành	Đạt yêu cầu
2.5	Quy trình bào chế viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày	Quy trình với các thông số kỹ thuật phù hợp, đảm bảo tạo ra sản phẩm có chất lượng ổn định, đáp ứng yêu cầu khoa học,	Quy trình bào chế viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày từ sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Berberin/ Curcuminoid/Rotundin quy mô 5000 viên/mẻ	Đạt yêu cầu

		được Hội đồng nghiệm thu	với các thông số kỹ thuật phù hợp, đảm bảo tạo ra sản phẩm có chất lượng ổn định, đáp ứng yêu cầu TCCS, đã được viện ban hành	
2.6	Quy trình bào chế viên nang hỗ trợ điều trị đau xương khớp	Quy trình với các thông số kỹ thuật phù hợp, đảm bảo tạo ra sản phẩm có chất lượng ổn định, đáp ứng yêu cầu khoa học, được Hội đồng nghiệm thu	Quy trình bào chế viên nang hỗ trợ điều trị đau xương khớp từ sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate quy mô 5000 viên/mẻ với các thông số kỹ thuật phù hợp, đảm bảo tạo ra sản phẩm có chất lượng ổn định, đáp ứng yêu cầu TCCS, đã được viện ban hành	Đạt yêu cầu
2.7	Báo cáo độ an toàn và tác dụng hỗ trợ điều trị đau vai gáy của sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate/Capsaicin	Báo cáo đầy đủ, rõ ràng chi tiết, được Hội đồng nghiệm thu	Báo cáo đầy đủ, rõ ràng chi tiết. Báo cáo đánh giá độ an toàn thông qua đánh giá độc tính cấp; đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị đau vai gáy thông qua tác dụng kháng viêm giảm đau in vivo.	Đạt yêu cầu
2.8	Báo cáo độ an toàn và tác dụng hỗ trợ điều trị đau dạ dày của sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Berberin/Curcuminoid/Rotundin	Báo cáo đầy đủ, rõ ràng chi tiết, được Hội đồng nghiệm thu	Báo cáo đầy đủ, rõ ràng chi tiết. Báo cáo đánh giá độ an toàn thông qua đánh giá độc tính cấp; đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị đau dạ dày thông qua tác dụng kháng viêm và kháng vi khuẩn Hp in vitro, tác dụng chống loét dạ dày trên động vật.	Đạt yêu cầu
2.9	TCCS viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày	TCCS được ban hành, phù hợp với qui chuẩn các sản phẩm tương tự, đáp ứng đầy đủ	TCCS được ban hành gồm các chỉ tiêu theo quy định chung: chỉ tiêu về cảm quan, độ đồng đều khối lượng, độ rã,	Đạt yêu cầu

		các tiêu chí theo qui định, được Hội đồng nghiệm thu	độ ẩm, chỉ tiêu chất lượng, vi sinh vật, và kim loại nặng, đã được viện ban hành	
2.10	TCCS viên nang hỗ trợ điều trị đau xương khớp	TCCS được ban hành, phù hợp với qui chuẩn các sản phẩm tương tự, đáp ứng đầy đủ các tiêu chí theo qui định, được Hội đồng nghiệm thu	TCCS được ban hành gồm các chỉ tiêu theo quy định chung: chỉ tiêu về cảm quan, độ đồng đều khối lượng, độ rã, độ ẩm, chỉ tiêu chất lượng, vi sinh vật, và kim loại nặng, đã được viện ban hành	Đạt yêu cầu
2.11	TCCS sợi nanochitosan đa lớp mang hoạt chất salycilic acid	TCCS được ban hành, phù hợp với qui chuẩn các sản phẩm tương tự, đáp ứng đầy đủ các tiêu chí theo qui định, được Hội đồng nghiệm thu	TCCS được ban hành gồm các chỉ tiêu theo quy định chung: cảm quan (trạng thái, màu sắc, kích thước), các chỉ tiêu về chất lượng bao gồm đường kính sợi, chiều dày màng sợi, hàm lượng hoạt chất salycilic acid, tính thấm ướt, độ bền cơ học, đã được viện ban hành	Đạt yêu cầu
2.12	TCCS sợi nanochitosan đa lớp mang Ure	TCCS được ban hành, phù hợp với qui chuẩn các sản phẩm tương tự, đáp ứng đầy đủ các tiêu chí theo qui định, được Hội đồng nghiệm thu	TCCS được ban hành gồm các chỉ tiêu theo quy định chung: cảm quan (trạng thái, màu sắc, kích thước), các chỉ tiêu về chất lượng bao gồm đường kính sợi, chiều dày màng sợi, hàm lượng ure, tính thấm ướt, độ bền cơ học, đã được viện ban hành	Đạt yêu cầu
2.13	Bộ hồ sơ sản phẩm viên nang hỗ trợ điều trị đau dạ dày	Hồ sơ đủ điều kiện nộp đơn xin đăng ký công bố thực phẩm bảo vệ sức khỏe	Hồ sơ theo quy định chung gồm bản công bố sản phẩm, dự thảo nhãn mác, tiêu chuẩn nhà sản xuất. Hồ sơ đã được nộp lên Cục vệ sinh ATTP theo qui định.	Đạt yêu cầu
2.14	Bộ hồ sơ sản phẩm viên nang hỗ trợ điều trị đau	Hồ sơ đủ điều kiện nộp đơn xin	Hồ sơ theo quy định chung gồm bản công bố	Đạt yêu cầu

	xương khớp	đăng ký công bố thực phẩm bảo vệ sức khỏe	sản phẩm, dự thảo nhãn mác, tiêu chuẩn nhà sản xuất. Hồ sơ đã được nộp lên Cục vệ sinh ATTP theo qui định.	
2.15	TCCS cho Sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Ethyl p-methoxycinnamate/Capsaicin		TCCS được ban hành gồm các chỉ tiêu theo quy định chung: cảm quan (trạng thái, màu sắc, kích thước), các chỉ tiêu về chất lượng bao gồm đường kính sợi, chiều dày màng sợi, hàm lượng hoạt chất, tính thấm ướt, độ bền cơ học, đã được viện ban hành	Vượt yêu cầu
2.16	TCCS cho Sợi nano chitosan đa lớp mang hoạt chất Berberin/Curcuminoid/Rotundin		TCCS được ban hành gồm các chỉ tiêu theo quy định chung: cảm quan (trạng thái, màu sắc, kích thước), các chỉ tiêu về chất lượng bao gồm đường kính sợi, chiều dày màng sợi, hàm lượng hoạt chất, tính thấm ướt, độ bền cơ học, đã được viện ban hành	Vượt yêu cầu
III	Sản phẩm dạng III			
3.1	Bài báo quốc tế	02 bài Được đăng/ hoặc chấp nhận đăng, có lời cảm ơn Bộ KH&CN Tập chí quốc tế có trong danh mục ISI/Scopus	02 bài Đã đăng -01 bài trên tạp chí Natural Product Communications (SCIE) -01 bài trên tạp chí AATCC Journal of Research (SCIE) -Tất cả các bài đều có lời cảm ơn đề tài	Đạt yêu cầu
3.2	Bài báo quốc gia	02 Bài Được đăng/ hoặc chấp nhận đăng,	04 bài Đã đăng -01 bài trên tạp chí quốc gia	Vượt về số lượng

		có lời cảm ơn Bộ KH&CN Tạp chí quốc gia hoặc Hội nghị/ Hội thảo trong nước	-02 bài trên hội thảo quốc tế -01 bài Hội nghị quốc gia -Tất cả các bài đều có lời cảm ơn đề tài	
IV	Sản phẩm dạng IV			
4.1	Đào tạo tiến sỹ	01 Nghiên cứu sinh (góp phần đào tạo)	02 Nghiên cứu sinh	Vượt về số lượng
4.2	Đào tạo thạc sỹ	01 Học viên (góp phần đào tạo)	02 học viên -01 học viên đã bảo vệ và được cấp bằng -01 học viên chuẩn bị bảo vệ	Đạt yêu cầu
4.3	Đào tạo/trao đổi cán bộ, chuyên gia	02 Cán bộ	02 Cán bộ	Đạt yêu cầu
V	Sản phẩm Sở hữu trí tuệ			
4.1	Giải pháp hữu ích	02 Giải pháp hữu ích về quy trình công nghệ chế tạo sợi nanochitosan đơn lớp/ đa lớp mang hoạt chất được liệu ứng dụng trong y dược (Chấp nhận đơn)	03 GPHI đã có Quyết định chấp nhận đơn - Quy trình tạo sợi nano polyme đa lớp mang hoạt chất capsaicin và EPMC - Quy trình chế tạo sợi nano polyme đơn lớp NNCE mang hoạt chất ethyl-p-methoxycinnamate chiết tách từ cây Địa liên (Kaempferia galanga) bằng kỹ thuật electrospinning - Quy trình chế tạo sợi nano polyme đa lớp	Vượt về số lượng