

SỞ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ TP.HCM
TRUNG TÂM THÔNG TIN VÀ THỐNG KÊ KH&CN



BÁO CÁO PHÂN TÍCH XU HƯỚNG CÔNG NGHỆ

Chuyên đề:

**XU HƯỚNG NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG CÁC
HOẠT CHẤT THẢO DƯỢC TRONG THỰC PHẨM
CHỨC NĂNG, MỸ PHẨM BẰNG CÔNG NGHỆ NANO.
SẢN XUẤT VIÊN NANG CHỐNG NẮNG TỪ
LYCOPENE VÀ CURCUMIN**



Biên soạn: Trung tâm Thông tin và Thống kê Khoa học và Công nghệ

Với sự cộng tác của:

- **TS. Nguyễn Thị Lệ Thủy**

Trung tâm Nghiên cứu Triển khai - Khu Công nghệ cao TP.HCM.

- **Nguyễn Anh Thư**

Phó Giám đốc Công ty TNHH Mediworld.

- **Vũ Duy Quang**

Giám đốc điều hành Công ty TNHH Thế giới Gen.

TP.Hồ Chí Minh, 10/2017

MỤC LỤC

I. TỔNG QUAN VỀ NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG CÁC HOẠT CHẤT TỪ THẢO DƯỢC TRONG SẢN XUẤT THỰC PHẨM CHỨC NĂNG, MỸ PHẨM BẰNG CÔNG NGHỆ NANO TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM.....	3
1. Nghiên cứu và ứng dụng các hoạt chất từ thảo dược trong sản xuất thực phẩm chức năng, mỹ phẩm bằng công nghệ nano trên thế giới và tại Việt Nam.	3
2. Công nghệ nano ứng dụng trong bào chế thực phẩm chức năng và mỹ phẩm.	10
3. Giới thiệu hoạt chất lycopene, ứng dụng của nanolycopene và nanocurcumin	16
4. Phương thức chống nắng nội sinh và nghiên cứu về viên uống chống nắng trên thế giới và tại Việt Nam.	24
II. PHÂN TÍCH XU HƯỚNG NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG CÔNG NGHỆ NANO BAO CHẾ THẢO DƯỢC TRONG THỰC PHẨM CHỨC NĂNG TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ.....	29
1. Tình hình nộp đơn đăng ký sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng.....	29
2. Tình hình nộp đơn đăng ký sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng các công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng tại các quốc gia.....	31
3. Tình hình nộp đơn đăng ký sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng theo các hướng nghiên cứu.	33
4. Một số đơn vị dẫn đầu số lượng công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng.	34
5. Giới thiệu một số sáng chế tiêu biểu trên thế giới và đề tài nghiên cứu KH&CN tại Việt Nam	36
Kết luận	37
Phần III: Giới thiệu nghiên cứu viên uống chống nắng Biosuncare tại Trung tâm Nghiên cứu Triển khai - Khu Công nghệ cao TP.HCM.	38
1. Vai trò của thực phẩm chức năng	38
2. Cơ chế hoạt động của sản phẩm chức năng – viên chống nắng Biosuncare. ...	48
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	51

XU HƯỚNG NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG CÁC HOẠT CHẤT THẢO DƯỢC TRONG THỰC PHẨM CHỨC NĂNG, MỸ PHẨM BẰNG CÔNG NGHỆ NANO. SẢN XUẤT VIÊN NANG CHỐNG NẮNG TỪ LYCOPENE VÀ CURCUMIN

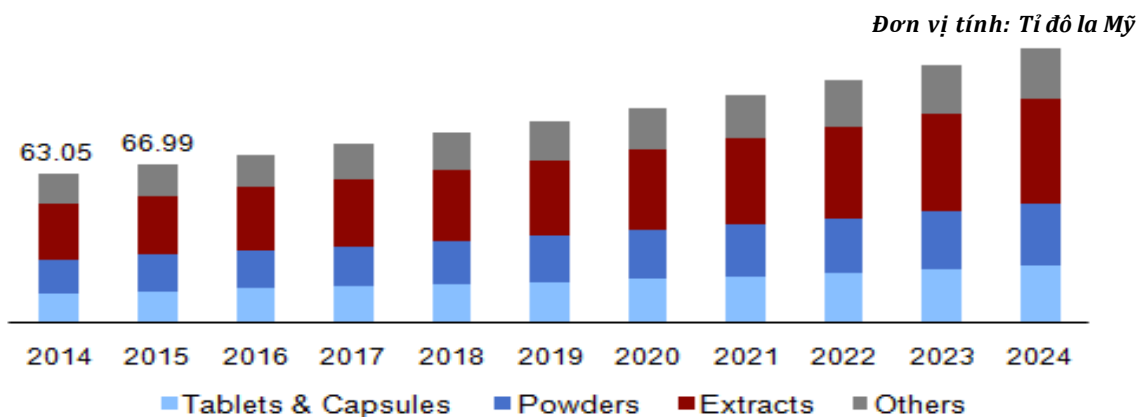
I. TỔNG QUAN VỀ NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG CÁC HOẠT CHẤT TỪ THẢO DƯỢC TRONG SẢN XUẤT THỰC PHẨM CHỨC NĂNG, MỸ PHẨM BẰNG CÔNG NGHỆ NANO TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM

1. Nghiên cứu và ứng dụng các hoạt chất từ thảo dược trong sản xuất thực phẩm chức năng, mỹ phẩm bằng công nghệ nano trên thế giới và tại Việt Nam.

Từ hơn 4000 năm trước, con người đã biết sử dụng các sản phẩm từ thiên nhiên để ứng dụng trong nhiều lĩnh vực, bao gồm cả việc ứng dụng thảo dược trong điều trị bệnh và chăm sóc sức khỏe con người. Trên nền phát triển của y học, ngày thảo dược được ứng dụng ngày càng nhiều vào thực phẩm chức năng và mỹ phẩm tạo ra nhiều sản phẩm đa dạng nhằm phục vụ nhu cầu ngày càng cao của con người về sức khỏe và thẩm mỹ.

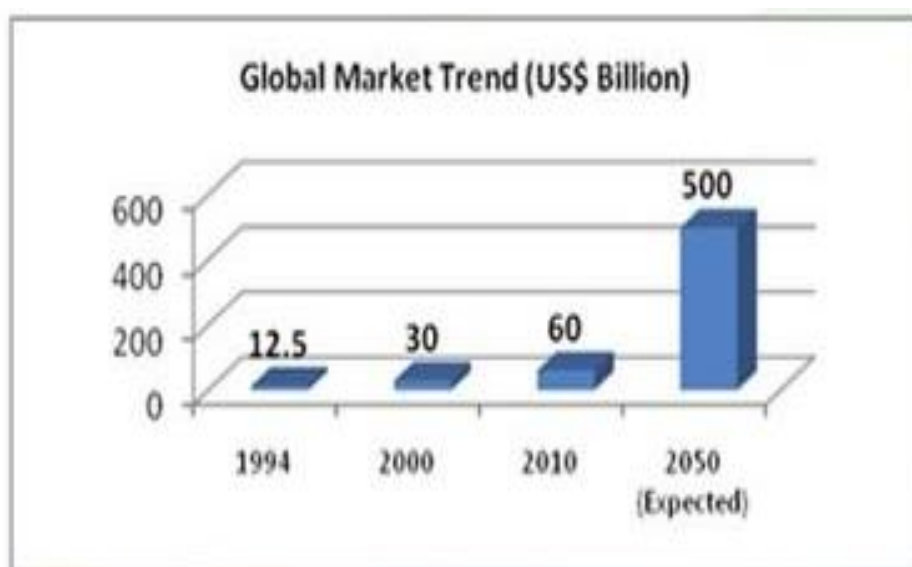
1.1. Thị trường thảo dược Thế giới

Năm 2014, Thị trường thảo dược Thế giới có tổng giá trị vào khoảng 63,05 tỉ đô la Mỹ và ước đạt khoảng 100 tỉ đô la Mỹ đến năm 2024. Đóng góp chính trong các sản phẩm từ thảo dược là các hoạt chất trích ly, chiếm 27,1 tỉ đô la vào năm 2016 và dự kiến sẽ tăng đến 44,6 tỉ đô la đến năm 2024. Những sản phẩm khác cũng chiếm tỉ trọng lớn bao gồm thuốc và viên nang, hoặc các bột thảo dược.



Biểu đồ 1. Thống kê về thị trường thảo dược thế giới từ năm 2014 đến 2024.

Thị trường thảo dược là thị trường tiềm năng và ngày càng phát triển, cung cấp nguồn nguyên liệu cho rất nhiều ngành và lĩnh vực khác nhau. Và dự kiến đóng góp của các sản phẩm này có thể lên đến 500 tỉ đô la vào năm 2050.



Biểu đồ 2. Dự báo thị trường thảo dược Thế giới đến năm 2050.

Thảo mộc được trồng, khai thác và ứng dụng ở nhiều nơi khác nhau trên Thế giới như Trung Quốc, Ai Cập, Châu Phi, Châu Mỹ, Ấn Độ,... Phân khúc thị trường lớn nhất về thảo mộc và hương liệu gồm có Bắc Mỹ (Mỹ), Châu Âu (Đức), Châu Á (Trung Quốc, Ấn Độ) với các nền y học cổ truyền nổi tiếng từ lâu đời. Ngoài ra Trung và Nam Mỹ, Trung Đông và Châu Phi cũng là những thị trường lớn và đầy tiềm năng.

Hiện trên thế giới, những hoạt chất từ dược liệu đã và đang đem lại doanh thu hàng chục tỷ USD mỗi năm như taxon chữa ung thư từ thông đỏ; acid shikimic chữa cúm từ hời; vinblastin và vincristin chữa ung thư từ dừa cạn...

Cụ thể nhiều hoạt chất quý trích ly từ các cây khác nhau được ứng dụng để điều trị hoặc hỗ trợ điều trị nhiều bệnh khác nhau. Hoa giầy, họ đậu *Dalbergia lanceolaria*, hồng xuân, họ thuốc phiện/ anh túc, gừng gió, v.v... chứa nhiều hoạt chất giúp giảm đau (Hình 1).

Hoa giấy
Bougainvillea



Họ đậu
Dalbergia lanceolaria



Hồng xuân
Toona ciliate,



Họ thuốc phiện
Chelidonium majus



Họ anh túc
Glaucium grandiflorum



Gừng gió
Ingiber zerumbet



Hình 1. Thảo dược ứng dụng trong giảm đau.

Các hoạt chất chống viêm có thể được trích ly từ củ nghệ, cỏ thi họ cúc, cam thảo, vân hương, ngải cứu hoặc kim ngân, nhẵn đôn (Hình 2).

Củ nghệ
Curcuma longa



Cỏ thi họ Cúc
Achillea millefolium



Ngải cứu
Artemisia vulgaris



Cam thảo
Glycyrrhiza uralensis



Vân hương
Rutagraveolens



Kim ngân, nhẵn đôn
Lonicera japonica



Hình 2. Thảo dược ứng dụng trong chống viêm.

Các thảo mộc như chi quăng lông, cây chua ngọt, bạch hoa xà, đương quy, diên hồ sách, hoặc sâm dương hoắc, v.v... chứa nhiều hoạt chất tốt hỗ trợ điều trị ung thư.

Chi quăng lông
Alangium lamarcikii



Cây chua ngọt
Embelia ribes



Bạch hoa xà
Plumbago zeylanica



Đương quy
Radix angelicae



Diên hồ sách
Rhizoma corydalis,



Sâm dương hoắc
Herba epimedii



Hình 3. Thảo dược ứng dụng trong điều trị ung thư.

Trong thực tế, các thảo dược có những hoạt chất có hoạt tính mạnh, khả năng chống oxy hoá cao đều có nhiều ứng dụng khác nhau. Chẳng hạn củ nghệ, trái gấc,... có thể hỗ trợ điều trị ung thư hoặc chống lão hoá. Tỏi, kỷ tử, nhân sâm, hạnh đào, cây đa hay các loại sâm Ấn Độ là những thảo dược thường được sử dụng trong chống lão hoá (Hình 4). Đây cũng là những thảo dược tìm thấy trong rất nhiều bài thuốc khác nhau, và cả trong mỹ phẩm.

Tỏi
Allium sativum



Kỷ tử
Lycium barbarum



Nhân sâm
Panax ginseng



Hạnh đào/ hạnh nhân
Prunus amygdalus



Cây đa
Ficus bengalensis



Sâm Ấn Độ
Withania somnifera



Hình 4. Thảo dược ứng dụng trong chống lão hoá.

Trinh nữ Châu Âu, Sâm Siberi, Bạch tật lê, cây bá bệnh, mâm xôi, tầm ma, v.v... được sử dụng rất nhiều nơi trên Thế giới để hỗ trợ tăng khả năng sinh sản (Hình 5).

Môi trường nhiều độc hại hoặc thức ăn nhiễm bẩn, áp lực công việc làm ảnh hưởng không nhỏ và làm giảm khả năng sinh sản của con người. Chính vì vậy ngày càng có nhiều thảo dược quý được khai thác và ứng dụng để tạo ra các thực phẩm chức năng khác nhau, hỗ trợ cải thiện khả năng sinh lý, chất lượng tinh trùng và khả năng thụ thai.

Trinh nữ châu Âu
Vitex agnus castus



Sâm Siberi
Eleutherococcus



Bạch tật lê
Tribulus terrestris



Cây bá bệnh
Euricoma longifolia



Mâm xôi
Phúc bồn tử



Tầm ma
Urtica dioica



Hình 5. Thảo dược giúp tăng khả năng sinh sản.

1.2. Đặc điểm của Thảo dược và ứng dụng thảo dược tại Việt Nam.

Năm 2016, Việt Nam đã ghi nhận được trên 5000 loài thực vật được sử dụng làm thuốc (Cục Quản lý Y dược Cổ truyền – BHYT). Trong đó, gần 200 loài có tiềm năng khai thác và phát triển trồng để đáp ứng nhu cầu sử dụng trong nước và hướng tới xuất khẩu (như quế, hồi, hòe, nghệ, actiso, sa nhân, kim tiền thảo, đinh lăng, thảo quả hay những dược liệu quý: sâm Ngọc Linh, tam thất, củ mài, ba kích, châu thụ, ngân đằng, diệp hạ châu, ráy gai,...)

Nhu cầu sử dụng dược liệu rất lớn; trong đó, khối bệnh viện y học cổ truyền công lập sử dụng khoảng 300 loại dược liệu khác nhau ở mức khoảng 3.000 tấn mỗi năm. Tính đến tháng 12/2016, có 226 cơ sở sản xuất khoảng 300 loại thuốc dược liệu, 1440 cơ sở sản xuất thực phẩm chức năng sử dụng 20000 tấn mỗi năm.

Vùng nguyên liệu: vùng Đồng bằng sông Hồng (Hà Nội), vùng trung du phía Bắc (Tam Đảo), vùng núi cao phía Bắc (Lào Cai), vùng Bắc Trung Bộ (Thanh Hóa), vùng Tây Nguyên (Đà Lạt), vùng Duyên hải Nam Trung Bộ (Phú Yên) và vùng Đông Nam Bộ (Thành phố Hồ Chí Minh).

Việt Nam trải dài 1648 km đường chim bay có khí hậu nhiệt đới đặc trưng. Tuy nhiên, Việt Nam với nhiều loại địa hình khác nhau như núi cao, đồng bằng, cao

nguyên và đầm phá ven biển, tài nguyên sinh vật phong phú và đa dạng hệ sinh thái. Đây sẽ là điều kiện thuận lợi cho nền y học cổ truyền phát triển cho đến ngày nay, cũng với các nền y học cổ truyền khác trên Thế giới. Chủ trương của Chính phủ theo Quyết định số 43/2007/QĐ-TTg là dược liệu và thuốc y học cổ truyền chiếm 30 % vào năm 2015 trong các loại thuốc điều trị, và dự kiến sẽ đạt 40 % vào năm 2020.

Trong nhiều thảo dược quý tại Việt Nam có thể phát triển thành vùng nguyên liệu lớn và tạo ra nhiều sản phẩm khác nhau, Bộ Y tế đã chọn ra 54 loại sẽ được ưu tiên phát triển trong giai đoạn tới (theo Quyết định 206/QĐ-BYT ngày 22.01.2015 của Bộ Y Tế). Các thảo dược quen thuộc như Diệp hạ châu, Kim tiền thảo, Đỗ trọng, Dừa cạn, Bình vôi, Thanh hao hoa vàng, trinh nữ hoàng cung, v.v... được đưa vào nhiều loại thực phẩm chức năng cho thị trường trong nước và xuất khẩu (bảng 1).

Bảng 1. Thảo dược được ưu tiên phát triển tại Việt Nam.

Actisô	Đảng sâm	Gấc	Ích mẫu	Râu mèo
Ba kích	Đậu ván trắng	Giảo cổ lam	Kim tiền thảo	Sà, Tràm, Quế
Bạc hà	Địa liên	Gừng, Nghệ	Mã đề	Sa nhân
Bạch chi	Diệp hạ châu	Hà thủ ô	Mộc hương	Sâm Ngọc linh
Bạch truật	Đinh lăng	Hoa hòe	Xuyên tâm liên	Sinh địa
Bình vôi	Đỗ trọng	Hoài sơn	Ngưu tất	Tam thất
Bụp giấm	Độc hoạt	Hoàn ngọc	Nhàu, Ý dĩ	Thanh hao hoa vàng
Cát cánh	Dừa cạn	Hoàng bá	Ô đầu	Trạch tả
Cúc hoa vàng	Dương cam cúc	Hương nhu trắng	Tục đoạn	Xuyên khung
Đại hồi	Đương quy	Huyền sâm	Rau đắng biển	Trinh nữ hoàng cung

Chương trình trọng điểm Quốc gia về hoá dược đến năm 2020 cho chúng ta thông tin tổng quát về các thảo dược, các tinh chất được trích ly và các ứng dụng tiềm năng cho sản xuất và thương mại hoá (Bảng 2). Theo đó, ngoài phát triển các thảo dược quen thuộc để phòng chống sốt rét như Thanh hao hoa vàng (hoạt chất Artemisinin), các hoạt chất mới được chú trọng nghiên cứu để hỗ trợ trong điều trị ung thư như viblastin, vincristin, catharanthin trong cây dừa cạn, mangifein từ cây dó bầu, sterol của cây đậu tương, các carotenoids của gấc/ cúc vạn thọ,... Hoạt chất

glycoside trong mướp đắng được khai thác để hỗ trợ chống tiểu đường, hoặc L-rotudin/ L-rotudin sulfat của củ bình vôi giúp cải thiện giấc ngủ/ chống bệnh gút.

Bảng 2. Thảo dược ưu tiên phát triển tại Việt Nam đến năm 2020.

Thảo dược	Tính chất	Ứng dụng
Thanh hao hoa vàng	Artemisinin	Phòng, chống, chữa trị sốt rét
Dừa cạn <i>Catharanthus roseus L.</i>	vinblastin, vincristin, vindolin catharanthin	Hỗ trợ, điều trị ung thư
Dó bầu	Mangifein	Hỗ trợ, điều trị ung thư
Đậu tương	Sterol	Điều trị bệnh nội tiết
Gấc, cúc vạn thọ	Carotenoids	Chống lão hoá, ung thư
Mướp đắng	Glycosid	Tiểu đường
Củ bình vôi	L-rotundin, L-rotundin sulfat	Mất ngủ, gút

2. Công nghệ nano ứng dụng trong bào chế thực phẩm chức năng và mỹ phẩm.

2.1 Công nghệ bào chế thảo dược

Trong thảo dược, thành phần hoạt chất là yếu tố quan trọng quyết định chất lượng và giá trị của một loại thảo dược. Các thảo dược có thể được khai thác từ phần thân, lá, vỏ cây, hoa, quả, hạt và cả rễ để trích ly hoạt chất cần thiết trong mỗi bộ phận. Và để đảm bảo tối ưu hóa chất lượng và số lượng hoạt chất trích ly trong sản phẩm thì lựa chọn phương pháp bào chế phù hợp cho từng loại thảo dược.

Hiện nay, các công nghệ bào chế thảo dược chủ yếu được ứng dụng trong sản xuất thực phẩm chức năng, mỹ phẩm, có thể kể đến:

- Công nghệ phối trộn truyền thống: Đây là một phương pháp thủ công và lâu đời nhất trong việc bào chế thảo dược, phương pháp chủ yếu sử dụng cơ học để nghiền, tách, lọc, chiết các hoạt chất và phối trộn với chất mang hoặc tá dược khác (bổ sung thêm hoạt tính khác cho sản phẩm mà không làm ảnh hưởng hay biến tính hoạt tính chính của thảo mộc). Phương pháp này dễ thực hiện, đầu tư ít tốn kém, và ứng dụng nhiều trong sản xuất bào chế thuốc đông y, Nam y, thuốc Tây y, mỹ phẩm. Dạng sản phẩm: dạng cao, viên nang mềm, nang cứng.

Nhược điểm: các hoạt chất trong sản phẩm dễ bị biến tính, hàm lượng hoạt chất không cao, một số hoạt chất khó hấp thu khi dung nạp vào trong cơ thể người. Mặc dù, qua thời gian quá trình bào chế được cải tiến để loại bỏ các tạp chất không cần thiết, có hại trong dược liệu, hoặc để điều hoà lại các tính năng của vị thuốc, nhưng hiệu quả thu được vẫn thấp hoặc chậm, hoặc cũng có thể có những tác dụng ngược ngoài mong muốn.

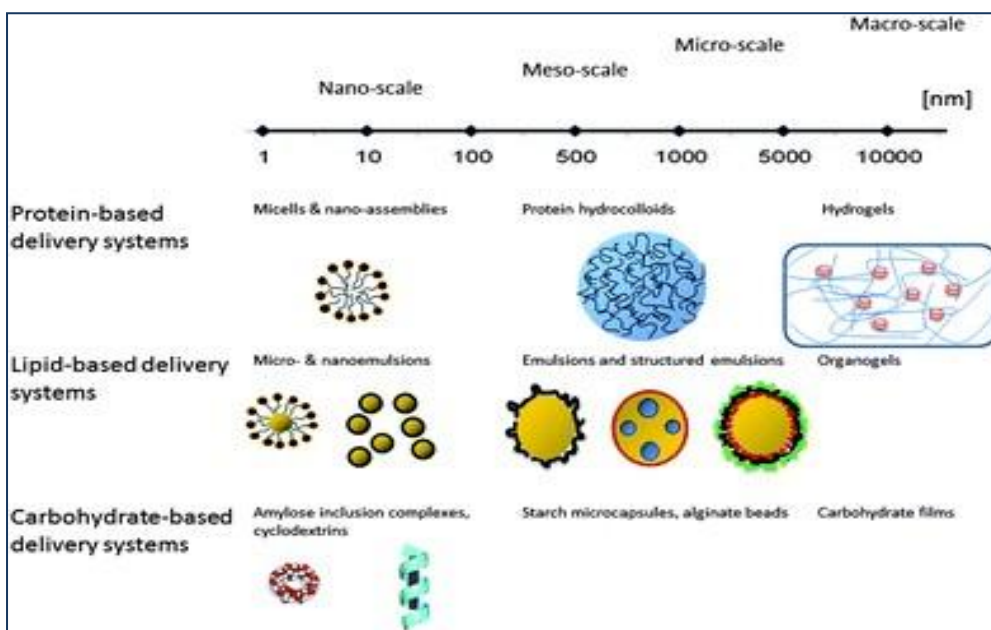
- Công nghệ vi nang: đây là phương pháp sử dụng vật lý và hóa lý để bào chế nguyên liệu, sau khi nguyên liệu được nghiền nhỏ dạng hạt, sẽ được phối trộn với một hợp chất polymer giúp tạo áo bọc cho từng hạt nhỏ tính chất thảo dược. Lớp áo bọc sẽ bảo vệ hoạt chất không bị tác động của môi trường bên ngoài, làm tăng khả năng hấp thụ cho người sử dụng cả về chất và số lượng.

Nhược điểm: kích thước hạt còn lớn, khó hấp thụ, hàm lượng hoạt chất trong sản phẩm chưa cao, đặc biệt lớp màng bọc polymer là một trong những thành phần thức ăn của một số vi khuẩn nên sản phẩm có thể bị xâm nhập và ăn mòn lớp vỏ bọc gây ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.

- Công nghệ nano: đây là một phương pháp tiên tiến nhất trong giai đoạn hiện nay, và được ứng dụng để điều chế các hạt có kích thước dưới 100 nm. Ở kích thước này, khi vào cơ thể, nó sẽ được hấp thu một cách tối đa, nhả từ từ vào trong máu giúp làm tăng hiệu quả của các loại hoạt chất này. Các hoạt chất sẽ được đưa về nhiều hệ nano khác nhau phục vụ cho mục đích sử dụng sản phẩm.

2.2 Công nghệ nano trong bào chế thảo dược

Cấu trúc của một số hệ nano thường được sử dụng trong thực phẩm chức năng và mỹ phẩm, trên các nền protein, chất béo hoặc cacbon hydrat. Hệ nano kích thước nhỏ có thể được bào chế ở dạng các micells hoặc nhũ tương nano, hoặc được bao bởi các cyclodextrin. Đối với kích thước trên 100 nm, các hoạt chất có thể được bào chế trong các cấu trúc protein hydrocolloids, nhũ tương hoặc nhũ tương có cấu trúc, hoặc được bao bởi các tinh bột, alginate thành các hạt/ vi nang.



Hình 6. Công nghệ nano ứng dụng trong thực phẩm chức năng và mỹ phẩm.

Để tổng hợp hạt nano nói chung và hạt nano trong y dược nói riêng gồm có hai phương pháp bottom-up (từ dưới lên) và top-down (từ trên xuống). Trong kỹ thuật bottom-up, chúng ta thường bắt đầu từ các phân tử trong dung dịch, chúng kết tụ lại thành các phân tử có cấu trúc hoặc vô định hình. Trong dược, người ta thường hoà tan các thuốc trong dung môi sau đó thêm “đổi dung môi” (anti-solvent) vào và các phân tử bắt đầu kết tụ. Để thu được hạt ở kích thước nano với hình dạng cấu trúc mong muốn, chúng ta có thể điều chỉnh các điều kiện lý hoá và xúc tác trong quá trình phát triển cấu trúc và tránh tạo ra các phân tử có kích thước lớn cỡ μm .

Có rất nhiều kỹ thuật bottom-up khác nhau như kỹ thuật lắng đọng dùng trọng trường lớn có điều khiển (high-gravity controlled precipitation technology), kỹ thuật siêu âm kết tinh (sonocrystallization), kỹ thuật lắng đọng dòng chất lỏng bị giam giữ (confined impinging liquid jet precipitation) và kỹ thuật trộn rung nhiều khe (multi-inlet vortex mixing).

Một phương pháp thường được sử dụng để tạo hệ nano là nhũ tương dầu-trong-nước bao gồm giọt dầu phân tán trong nước có chứa một tự lắp ráp có cấu trúc nano bên trong. Thành phần chính của hệ gồm có một pha dầu chứa các yếu tố thân dầu nào đó cần đưa về dạng nano, một pha nước và một chất hoạt động lưỡng tính hoặc có thể được gọi là phụ gia thân dầu/mỡ.

Công nghệ top-down thường bắt đầu từ các tinh thể hoặc phân tử có kích thước cỡ µm trở lên và làm giảm kích thước đến cỡ nano bằng cách nghiền chẳng hạn. Nghiền khô (như nghiền phun jet milling) không đủ để có thể thu được kích thước nano, do đó trong đa số trường hợp người ta sử dụng nghiền ướt. Nghiền ướt nghĩa là các hoạt chất hoặc thuốc được phân tán trong dung dịch chất hoạt động bề mặt hoặc chất ổn định tạo thành một huyền phù micro (microsuspension) và sau đó đưa vào máy nghiền.

Một quy trình nghiền ướt sử dụng bi được phát triển bởi Liversidge và các cộng sự gọi là Công nghệ NanoCrystal (Liversidge and Cundy 1995). Hầu hết các sản phẩm trên thị trường trong những năm trước 2010 được sản xuất từ công nghệ này. Huyền phù được đưa vào bình nghiền có chứa các bi có kích thước khoảng 0,2 đến 0,6 mm. Những viên bi chuyển động bởi bộ phận trộn và các tinh thể được nghiền giữa các viên vi chuyển động tạo nên hệ phân tán nano.



Hình 7. Phương pháp điều chế nano trong thảo dược, thực phẩm chức năng và mỹ phẩm.

Trong các phương pháp nano để bào chế thảo dược và thực phẩm chức năng, mỹ phẩm, phương pháp đơn giản nhất là hỗn hợp dầu, dung môi và chất hoạt động bề mặt. Các phương pháp tương tự cũng có thể tạo hệ nano như nano nhũ tương, huyền phù, dung môi và nhũ tương cô quay. Đồng hoá nóng hoặc đồng hoá áp suất cao, vi nang, siêu âm, sấy phun, tạo các hệ nano bằng các kỹ thuật thường được sử dụng để sản xuất quy mô lớn. Ngoài ra, một số kỹ thuật phức tạp hơn có thể được ứng dụng để tạo hệ nano như lắng đọng, nghiền quay, quay điện, tạo sợi nano, v.v...

Các phương pháp điều chế nano đều có những ưu và nhược điểm nhất định, và được lựa chọn tùy theo quy mô sản xuất, khả năng đầu tư, hoặc theo cấu trúc và tính chất mong muốn của hệ. Cụ thể Bảng 3 thể hiện các ưu nhược điểm chính của các phương pháp chế tạo hạt nano cơ bản. Đây là những phương pháp có thể sử dụng để điều chế thực phẩm chức năng và dược phẩm.

Công nghệ nano trong thảo dược thường được ứng dụng cho các hệ truyền dẫn thuốc, tăng sinh khả dụng, hiệu ứng đích, tăng khả năng bảo vệ, cho hạt mang nano, bảo vệ/ dẫn các hoạt chất chống ung thư, chống oxi hoá, chống sốt rét, chống viêm hoặc kháng khuẩn.

Đối với thực phẩm chức năng, công nghệ nano ứng dụng cho các hệ truyền dẫn thực phẩm, vật liệu liên kết, cho hệ cần tăng sinh khả dụng đối với các hoạt chất khó hấp thụ, hoặc hệ giúp tăng độ bền hoạt chất/ vitamin/ gia vị/ hương thơm. Ngoài ra công nghệ nano có thể ứng dụng để tạo ra các thiết bị an toàn, cảm biến chuẩn đoán thành phần thực phẩm,....

Ưu điểm của nano thảo dược

- + Tránh độc hại/ tác dụng không mong muốn,
- + Tăng cường độ ổn định, độ bền,
- + Cải thiện hoạt tính sinh học/ sinh khả dụng,
- + Bảo vệ thuốc không bị thoái biến hoá học và vật lý.

Bảng 3. Ưu và nhược điểm của công nghệ bào chế nano so với dạng công nghệ bào chế truyền thống.

Tính chất	Dạng truyền thống	Dạng nano
Tính đặc hiệu	Hoạt chất đi qua các vị trí không tác động trước khi đến vị trí cần tác động	Vận chuyển hoạt chất một cách hướng đích hơn đến các vị trí cần tác động
Liều lượng	Cần cung cấp liều lượng ban đầu khá cao, Không điều chỉnh được khả năng	Có thể điều chỉnh được liều lượng và thời gian phóng thích hoạt chất.
Hiệu quả	Nồng độ hoạt chất tại vị trí cần tác động khá thấp	Nồng độ hoạt chất tại vị trí cần tác động được tối ưu.
Tác dụng phụ	Không thể tránh được tác dụng phụ của hoạt chất tại các vị trí không tác động	Hạn chế tối đa.

Bảng 4. Một số sản phẩm tiêu biểu ứng dụng công nghệ nano trên Thế giới

Sản phẩm	Thành phần chính	Công dụng	Dạng
Hạt mang lipid rắn Curcuminoids	Curcuminoids	Chống ung thư và oxy hoá	Nhu tương micro
Nano axit Glycyrrhizic	Axit Glycyrrhizic	Chống viêm/ tang huyết áp	Cô quay, siêu âm
Nano cuscuta chinensis	Flavonoids và lignans	Bảo vệ gan, chống oxy hoá	Huyền phù nano
Hạt nano taxel	Taxel	Chống ung thư	Cô dung môi nhu tương
Vi nang Artemisinin	Artemisinin	Chống ung thư	Tự hợp/ tự lắp ráp
Vi nang Camptothecin	Camptothecin	Chống ung thư	Thẩm tách
Hạt nano Berberin	Berberin	Chống ung thư	Dạng đặc ion

[Ansari, 2012, NCBI].

2.3 Một số sản phẩm nano thảo dược được sản xuất và thương mại hoá thành công tại Việt Nam hiện nay.

Ưu Điểm:

- Hấp thu một cách tối đa,
- Phóng thích chậm vào trong máu,
- Làm tăng hiệu quả của các loại hoạt chất,
- Tăng hiệu quả cao hơn,
- Gọn nhẹ hơn,
- Bảo quản dược liệu tốt hơn.
- Đột phá mới với hiệu quả hơn hẳn và giảm tác dụng phụ.



▪ **Một số sản phẩm tiêu biểu**

- Nano curcumin của TT NCTK Khu CNC chuyển giao cho VIOTEK (sản phẩm Nacu Vital) ngày 13/11/2015.

- Nano curcumin của Viện KHAVN chuyển giao công ty Dược mỹ phẩm CVI ngày 11/12/2014.

- Nano lycopene của TT NCTK Khu CNC phối hợp trong sản phẩm viên uống chống nắng cùng Cty Geneworld ngày 25/7/2017.

- Ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược của Viện Khoa học Việt Nam chuyển giao cho công ty Dược liệu Phương Đông, Cty CNC Hoàng Châu, Cty Dược phẩm Nanogold ngày 18/7/2017.

- Nacurgo của công ty Nowtech bằng vết thương dạng xịt tạo màng sinh học Polyesteramide, ứng dụng tinh chất trà xanh Camellia và Nano Curcumin.

3. Giới thiệu hoạt chất lycopene, ứng dụng của nanolycopene và nanocurcumin

3.1 Trái gấc và lycopene

Cây gấc có tên khoa học là *Momordica cochinchinensis* (Lour) Spreng, là một trong số khoảng 96 giống 750 loài của họ bầu bí (Cucurbitaceae) được trồng chủ yếu ở vùng nhiệt đới ẩm. Riêng ở Việt Nam có khoảng 30 loài phổ biến nhất là bầu bí, mướp, dưa leo, dưa hấu, khổ qua,...

Có hai loại được trồng chủ yếu là trái gấc nếp (quả hơi tròn, hạt nhỏ thưa gai, khi chín chuyển sang màu đỏ cam rất đẹp, bên trong cơm vàng tươi, màng bao bọc hạt có màu đỏ tươi rất đậm và dày thớ) và trái gấc tẻ quả dài hơn, nhiều gai hơn, trái nhỏ hoặc trung bình vỏ dày tương đối có ít hạt, gai nhọn, cây sai quả hơn. Trái chín bỏ ra bên trong cơm có màu vàng và màng bao hạt thường có màu đỏ nhạt hoặc màu hồng không được đỏ tươi như gấc nếp, nên chọn giống gấc nếp để có trái to nhiều thịt bao quanh và chất lượng cũng tốt hơn.

Bảng 5. Thành phần dinh dưỡng của quả gấc

Thành phần	Hàm lượng
Năng lượng (Kcal)	125.0
Nước (g)	77.0
Protein (g)	2.1
Lipid (g)	7.9
Glucid (g)	10.5
Tro (g)	0.7
Ca (mg)	56.0
P (mg)	6.4

Trong quả gấc phần được khai thác và ứng dụng nhiều nhất là nhân hạt gấc và màng đỏ bao quanh hạt gấc. Một số thành phần cấu tạo chính trong nhân hạt gấc được thể hiện trong Bảng 6, trong đó

Bảng 6. Thành phần cấu tạo chính nhân hạt gấc

Thành phần	Tỷ lệ (%)
Nước	6.0
Chất vô cơ	2.9
Lipid	55.3
Protid	16.6
Đường tổng	2.9
Tanin	1.8
Cellulose	2.8
Các chất khác	11.7

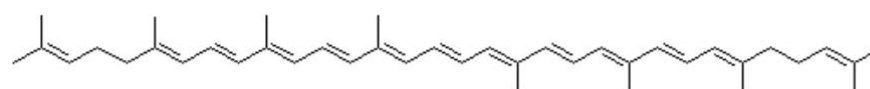
Nhân hạt gấc chứa một hàm lượng lipid đáng kể. Do vậy, người ta cũng có thể khai thác dầu ép từ hạt gấc.

Trái gấc được biết đến như một trái cây đến từ thiên đường vì nó chứa hàm lượng các carotenoid rất cao, đặc biệt là lycopene, cao nhất trong tất cả các loại cây trên thế giới (Hình 8). Trích ly lycopene và các carotenoid trong trái gấc cũng là một hướng ứng dụng thu hút nhiều quan tâm.

Lycopene là một chất rắn ở điều kiện bình thường thì không tan trong nước, metanol và ethanol nhưng tan được trong các dung môi hữu cơ như CS₂, CHCl₃, THF, ether, C₆H₁₄, và một số các loại dầu thực vật khác. Khi tan trong các dung môi thì lycopene tồn tại ở dạng phân tử. Và quá trình hấp thụ lycopene từ trước đến nay vẫn chủ yếu là lycopene tan trong dầu. Tuy nhiên việc hấp thụ thêm cả dầu đôi khi gây nóng, khó ứng dụng trong nhiều sản phẩm vì dầu không thân nước. Lycopene nói riêng và các carotenoid khác nói chung sau khi trích ly sẽ được đưa về dạng nano

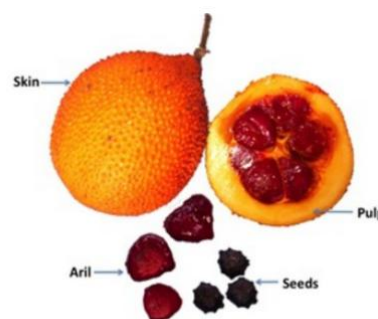
phân tán trong nước. Ở dạng này carotenoid có khả năng được ứng dụng trong nhiều hơn và dễ hấp thụ qua cơ thể do đó có hoạt tính sinh học cao hơn.

Là một tetraterpen, công thức phân tử C₄₀H₅₆, có 11 nối đôi liên hợp, lycopene có màu đỏ thẫm và có hoạt tính chống oxy hoá cực mạnh. Một số tính chất hoá lý khác của lycopene như khối lượng phân tử 536,89. Lycopene là một loại carotenoid nhưng không phải là một tiền vitamin A như b-carotene.



Lycopene
Molecular Weight = 536.89
Exact Mass = 536
Molecular Formula = C₄₀H₅₆
Molecular Composition = C 89.49% H 10.51%

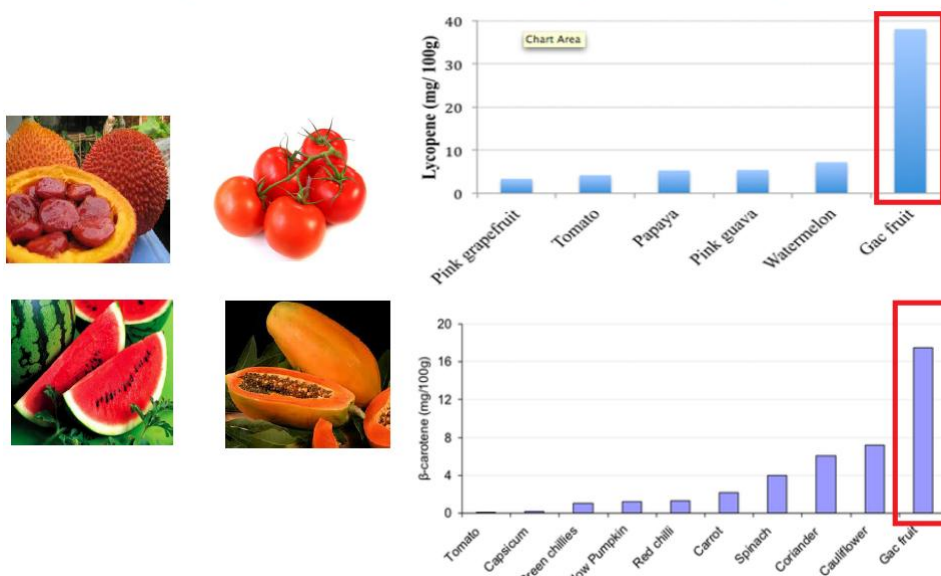
- Thành phần chính: Carotenoids, vitamin E, Phenolic acids, flavonoid acids, Poly-saturated and unsaturated fatty acid,



Bảng 6. Hàm lượng các carotenoids trong trái gấc tại Việt Nam và Thái Lan.

	Trọng lượng quả (g)	Tỉ lệ màng hạt gấc (%)	Lycopene (mg/100 g tươi)	β -caroten (mg/100 g tươi)
Việt Nam	710	18	38 – 373	8 – 84
Thái Lan	438	21	70 – 116	26

[Bhumsaidon, 2016]



Hình 8. Hàm lượng lycopene và b-carotene trong các loại trái cây khác nhau.

3.2. Công dụng của lycopene

Lycopene là một hoạt chất có tính chống oxy hoá cực mạnh. Chính vì vậy nó có khả năng làm giảm đáng kể các gốc tự do trong cơ thể, chống viêm, kháng khuẩn, chống lão hoá, hỗ trợ chống ung thư, v.v...

Một số công dụng chính của lycopene ứng dụng trong các trường hợp: Giảm đau thoái đường, giảm hen suyễn, ngừa rụng tóc, tăng cường sinh lý, tăng chất lượng tinh dịch, giảm ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến, giảm loãng xương, bảo vệ da, chống lão hoá, điều trị bệnh tim mạch.

3.3. Nanolycopene và nanocurcumin

Lycopene và curcumin là hai hợp chất hữu cơ rất ít tan/ không tan trong nước do đó hoạt tính sinh học rất thấp và khó hấp thụ. Chính vì vậy, hai hợp chất này được đưa về dạng hỗn dịch nano trong nước (Aqueous nanosuspensions) là khắc phục tính tan kém của một số hoạt chất thân dầu và do đó là vấn đề phân phối thuốc hoặc hoạt chất trong cơ thể.

Công nghệ nano có thể giúp cải thiện những điều này vì nó có khả năng làm tăng tốc độ bão hoà, tốc độ phân rã và độ kết dính với các bề mặt hoặc với các màng tế bào (Müller, Gohla, and Keck 2011). Hoạt tính sinh học được tăng cường khi diện tích bề mặt tăng lên nhiều lần, vận tốc khuếch tán và độ tan được cải thiện đáng kể. Bên cạnh đó, độ hấp thụ các hoạt chất cũng tăng lên dẫn đến gradient (độ chênh lệch)

nồng độ giữa các kem dưỡng nano và da cũng tăng lên, làm tăng độ khuếch tán và thâm vào da. Đối với dạng tiêm, các công thức hỗn dịch nano trong nước có thể thay thế các dung môi hoặc chất hoạt động bề mặt dùng để hoà tan các hoạt chất nhưng có tác dụng phụ không tốt.

Nano lycopene làm tăng phạm vi ứng dụng tinh chất lycopene trong gấc như tổng hợp các viên nang thực phẩm chức năng chống nắng, chống lão hoá, hỗ trợ điều trị ung thư, hoặc các dung dịch, serum dưỡng da, hoặc ứng dụng trong các loại nước uống bổ sung khoáng chất, sữa, v.v,...

Vai trò của nano lycopene trong mỹ phẩm: Lycopene có khả năng kháng khuẩn và kháng viêm. Ngoài ra, ở dạng nhũ tương nano, nó có thêm nhiều ưu điểm hơn những sản phẩm khác với cùng tác động. Thực vậy, khi bôi lên với da, nó giải phóng nhanh các hoạt chất do khả năng tiếp xúc tốt và bám dính chặt với da để có khả năng chữa trị tốt với khả năng di ứng thấp, chịu nước tốt và tăng độ nhớt, cho phép điều chỉnh nồng độ cần thiết trong các hợp chất hoạt tính sinh học. Nano lycopene phân tán trong nước có thể được ứng dụng làm nước uống chức năng bổ sung các vitamin hoặc khoáng chất, hỗ trợ điều trị ung thư, lão hoá, tăng sức đề kháng. Trong mỹ phẩm, hỗn dịch này có thể được sử dụng để đẩy trực tiếp các hoạt chất chống lão hoá, chống tia UV qua da và do đó tăng cường được khả năng và hiệu quả tác dụng, giảm thời gian điều trị rất nhiều lần.

Tại Trung tâm Nghiên cứu Triển khai Khu Công nghệ cao Quận 9, lycopene được trích ly từ trái gấc (màng hạt gấc) sau đó đưa về dạng nano phân tán trong nước với kích thước hạt dưới 200 nm. Bột nano lycopene thu được bằng cách đông cô hoặc cô quay hỗn dịch nano lycopene, và có khả năng phân tán trở lại trong nước (Hình 9).

Curcumin, tương tự như vậy, sau khi được trích ly từ củ nghệ thì phân tán trong nước để được hỗn dịch nano nồng độ khoảng 10 %. Hỗn dịch sau đó có thể được cô quay hoặc sấy lạnh để thu bột nano lycopene (Hình 10).

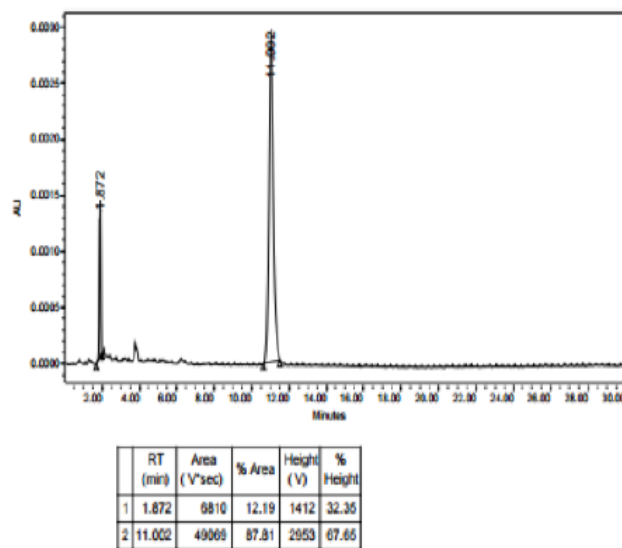
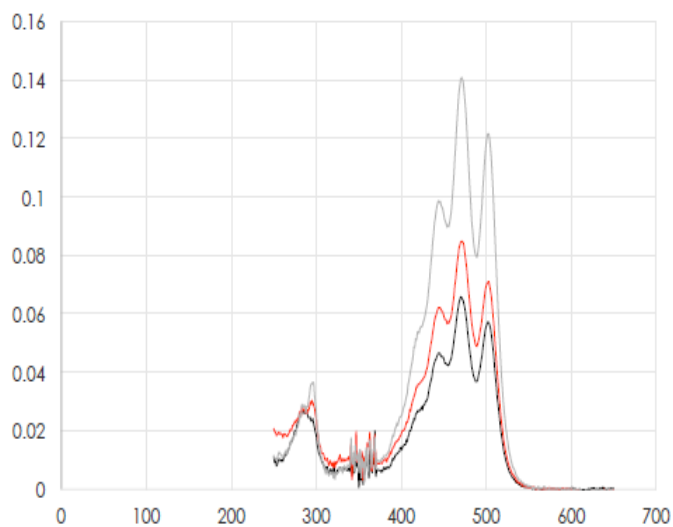
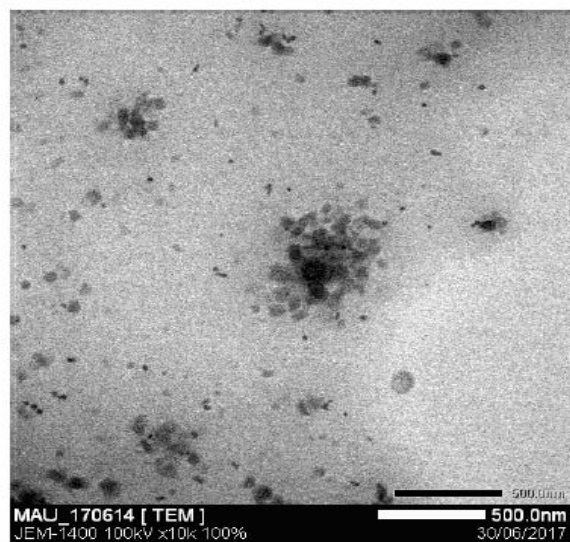
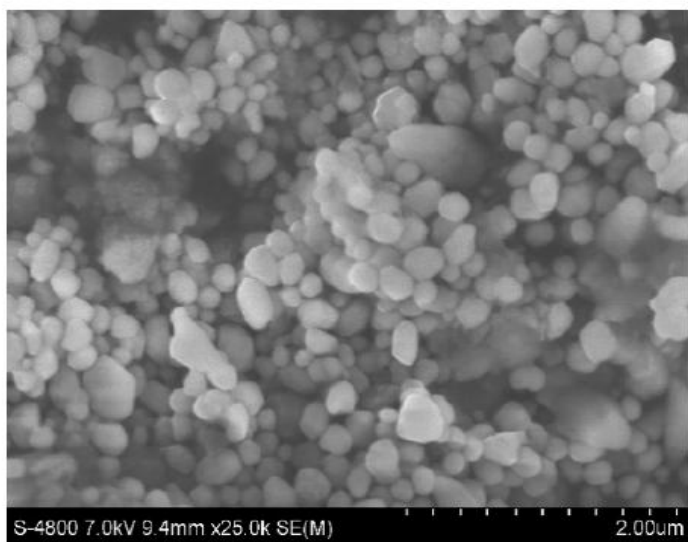
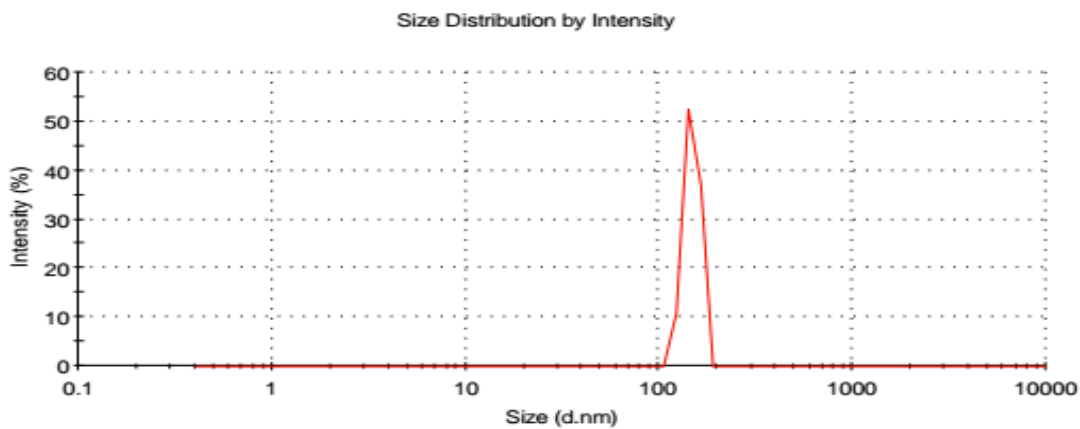


Hình 9. Lycopene trích ly (trái), nano lycopene phân tán trong nước (giữa) và bột nano lycopene (phải).



Hình 10. Curcumin trích ly từ củ nghệ, nano curcumin trong nước và sản phẩm Nacurvital, bột nanolycopene.

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (d.nm): 215.2	Peak 1: 147.9	100.0	13.68
Pdl: 0.287	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.925	Peak 3: 0.000	0.0	0.000
Result quality : Refer to quality report			




Hình 11. Tính chất hoá lý của nano lycopene.

Hình 11 là các kết quả về hình dạng và kích thước hạt, kết quả đo hình thái hạt bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM) và truyền qua (TEM). Các hạt nano lycopene phân tán tốt trong nước với kích thước tập trung quanh giá trị 150 nm, chỉ số phân tán 0,287 cho thấy hệ ổn định. Hình ảnh hạt qua kính hiển vi điện tử cho thấy hạt tròn, kích thước hình dạng đồng đều và cỡ dưới 200 nm.

Hàm lượng lycopene trong các sản phẩm được xác định bằng phổ hồng ngoại – khả kiến UV-Vis hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC như hình vẽ. Lycopene trích ly có hàm lượng từ 60 – 95 %, lycopene trong nước có hàm lượng 1 – 10 %, và lycopene rắn có hàm lượng từ 1 – 10 %.

Ưu điểm của công nghệ nano

Dạng truyền thống	Không ổn định, độ tan kém trong nước, dễ bị oxy hoá, hoạt tính sinh học/ sinh khả dụng thấp, khó phối trộn, vị khó dùng, v.v...	
Dạng nano	<ul style="list-style-type: none"> - Cải thiện độ bền trước các tác nhân ánh sáng, nhiệt độ, oxy, PH, - Tăng tuổi thọ, ít bay hơi/ thăng hoa, - Tan tốt hơn trong nước, dễ vận chuyển và lưu trữ. - Điều khiển được quá trình phóng thích hoạt chất nhờ vào các chất/ cấu trúc bảo vệ khác nhau. 	

Hình 12. Ưu điểm của công nghệ nano/ nano lycopene so với công nghệ truyền thống.

Hình 12 khái quát những ưu điểm của công nghệ nano ứng dụng cho các hoạt chất nhạy cảm/ dễ bị oxy hoá, như lycopene. Bên phải, hai chai thuỷ tinh chứa lần lượt lycopene, nước, bi và chất hoạt động bề mặt trước và sau khi nghiền. Chúng ta có thể thấy lycopene phân tán tốt trong dung dịch sau khi nghiền, trong khi đó, tinh thể lycopene tách ra thành một lớp nổi lên trên và khó phối trộn, không bền.

4. Phương thức chống nắng nội sinh và nghiên cứu về viên uống chống nắng trên thế giới và tại Việt Nam.

4.1 Phương thức chống nắng trong ngành da thẩm mỹ hiện nay

Một hình thức chống nắng xuất hiện đã lâu trên thị trường Da Thẩm Mỹ và các sản phẩm được bày bán rất nhiều tại các siêu thị, showroom,... đó là chống nắng dạng thoa và tác động theo hướng vật lý hay hóa học để bảo vệ Da.

▪ **Chống nắng vật lý:** Dựa vào cơ chế vật lý để sử dụng những thành phần hóa học được tạo được sự phản quang với ánh nắng giúp hạn chế sự tác động của ánh nắng lên Da, giảm sự tổn thương cho Da.

Cơ chế: Các chất thường hay được sử dụng Kẽm Oxit (ZnO) và Titan Oxit (TiO₂). Các chất này sẽ tạo thành một hàng rào bảo vệ các làm cho tia UV khi chiếu vào sẽ bị phản xạ ngược lại hoàn toàn theo một hướng khác..

Ưu và nhược điểm: Sản phẩm ít gây kích ứng da, dễ bảo quản, Kẽm oxit có khả năng kháng viêm, giúp làm dịu da mụn. Nhưng nhược điểm của các sản phẩm này mà thị trường gặp phải là : độ chống nắng thường thấp (10-15) do khó khăn trong bào chế, sản phẩm gây nhờn rít, khó chịu trên da khi sử dụng.

▪ **Chống nắng hóa học:** Để khắc phục những khuyết điểm trên của dòng sản phẩm chống nắng vật lý, trên thị trường có những sản phẩm theo cơ chế hóa học dạng hấp thu giúp da bảo vệ trước nắng và không gây nhờn rít khó chịu trên da.

Cơ chế: Các chất thường sử dụng là benzophenone, oxybenzone và avobenzone. Khi tia UV chiếu lên bề mặt da các chất chống nắng hóa học sẽ hấp thu năng lượng để thực hiện phản ứng hóa học chuyển thành một chất khác.

Ưu và nhược điểm: sản phẩm có chỉ số SPF cao, tuy nhiên tác dụng thường ngắn, thoa lại nhiều lần, khả năng gây kích ứng, dị ứng da cao, điều kiện bảo quản sản phẩm khắt khe : phải bảo quản ở nơi mát, tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời bởi tia UV sẽ chuyển hoạt chất chống nắng thành chất chuyển hóa không còn tác dụng.

▪ **Chống nắng nội sinh:** là phương thức chống nắng bảo vệ da hữu hiệu hơn và khắc phục được các nhược điểm của 02 phương pháp trên. Phương thức chống nắng này tuy mới tại VN nhưng trên TG đã có rất lâu. Phương thức chống nắng nội sinh là

phương thức chống nắng vừa an toàn vừa làm đẹp & khỏe Da từ bên trong. Do vậy, đây là sự lựa chọn nhiều nhất trên thị trường Da Thẩm Mỹ hiện nay.

Cơ chế: khả năng oxy hóa mạnh, tiêu diệt được các gốc tự do và chống tăng sinh melanin gây sạm da ánh nắng, chống tác động của gốc tự do, chống oxy hóa giúp da trẻ khỏe.

Ưu điểm và nhược điểm: Bảo vệ cơ thể và giúp da giảm tác động của ánh nắng một cách toàn diện, dễ bảo quản sản phẩm, phương thức sử dụng đơn giản. giá thành cao, quy trình sản xuất sản phẩm phức tạp hơn so với các phương thức khác.

Diễn hình cho hướng chống nắng nội sinh hiện nay là sản phẩm viên uống chống nắng, đây là một sản phẩm chống nắng nội sinh thông dụng trên thế giới, riêng tại Việt Nam sản phẩm này còn khá mới mẻ

4.2 Nghiên cứu về viên uống chống nắng trên thế giới và tại Việt Nam

Hiện nay nhiều công ty trên thế giới như DSM, Hoffmann-La Roche Ltd, BASF, General Nutrition Center, Lycored, Jamieson, NBTY, Kagome, Bayer AG and Shaanxi Huike Botanical Development Co. Ltd tham gia cung cấp lycopene cho thị trường toàn cầu. Theo Cơ quan FDA Hoa Kỳ, lycopene và nano lycopene được phép sử dụng trong thực phẩm và làm đẹp như viên nang uống chống nắng. Bảng 7 tổng quan một số sản phẩm có lycopene và sản phẩm viên uống chống nắng có mặt tại thị trường Việt Nam hiện nay. Đa số các sản phẩm đều từ các nước ngoài. Các sản phẩm chứa lycopene thì chủ yếu trích ly từ cà chua hoặc tổng hợp, còn sản phẩm viên nang cứng chống nắng thì chủ yếu chứa polypodium leucotomos trích ly từ cây dương xỉ.

Thị trường nhóm carotenoids trên toàn cầu dành cho các sản phẩm sức khỏe, thực phẩm từ thiên nhiên rất lớn trị giá 1,4 tỉ USD trong năm 2014 và có tốc độ tăng trưởng 3%/năm. Báo cáo nghiên cứu thị trường năm 2011 cho thấy giá trị thương mại của lycopene có thể đạt 84 triệu USD năm 2018 từ mức 66 triệu USD năm 2010.

Bảng 7. Một số sản phẩm viên nang uống chống nắng và sản phẩm từ lycopene có mặt tại thị trường Việt Nam.

Tên sản phẩm	Dạng bào chế	Thành phần	Giá sản phẩm
GOLDEN LYPRES	Viên nang cứng	Nanolycopene và Resveratrol	30 viên/hộp: 16.500.000 VNĐ/hộp
Carlson® Tomato-Free Lycopene - 15 mg	Viên nang mềm	Lycopene dầu từ cà chua 15mg/viên	Lọ /60 viên 12,5 USD
GNC Lycopene 30 MG	Viên nang mềm	Lycopene dầu từ cà chua 30mg/viên	30mg/viên hộp 30 viên, 24,99 USD
Sunsafe Rx™	Viên nang cứng	Polydium Leucotomos leaf extract, green tea extract, omega 3 – fatty acid	30 viên/lọ:900.000 VNĐ
Heliocare	Viên nang cứng	Polydium Leucotomos	30 viên/lọ, 1.210.000 VNĐ
Primo whitening essence	Viên nang mềm	Polypodium Leucotomos, vitamin C - Ascorbic Acid.	60 viên/lọ: 960.000 VNĐ

Hiện nay tại Việt Nam vẫn chưa có sản phẩm viên uống chống nắng sản xuất trong nước. Ngoài ra trên thế giới việc ứng dụng bột nanolycopene để làm viên uống chống nắng là một xu hướng mới, kết hợp nhiều hoạt chất chống oxy hoá cao với nhau để mang đến một sản phẩm thảo dược có khả năng chống nắng nội sinh.

Sản phẩm BioSuncare phát triển bởi nhóm nghiên cứu công nghệ Nano ứng dụng trong Thực phẩm chức năng của Trung tâm Nghiên cứu Triển khai Khu Công nghệ cao Công ty Geneworld được kết hợp từ các thành phần thảo mộc chống nắng hiệu quả cao như polypodium leucotomos trích ly từ dương xỉ, lycopene và curcumin trích ly từ quả gấc và củ nghệ và đưa về dạng nano phân tán tốt trong nước. Bên cạnh đó sản phẩm được bổ sung các hoạt chất chống oxy hoá mạnh như vitamin C và vitamin E.

Thành phần chính:

- Polypodium leucotomos
- Nano lycopene
- Nano Curcumin
- Vitamin C
- Vitamin E

Công dụng:

- Chống nắng nội sinh
- Hỗ trợ chống oxy hoá
- Hỗ trợ chống lão hoá



Hình 13. Viên uống chống nắng BioSuncare.

Đầu tiên trong 3 thành phần từ thảo dược ở trên, dương xỉ được đánh giá là bậc thầy của các hoạt chất chống nắng tự nhiên bởi hầu hết các nghiên cứu về loại thảo dược này đều nhận thấy hàng loạt công dụng bảo vệ da, chống lại tia cực tím, bảo vệ da khỏi bức xạ mặt trời, tránh được tổn hại cho da như cháy nắng.

a. Dương xỉ

Dương xỉ là hoạt chất chống nắng nội sinh kỳ diệu nhất. Thực vậy, khi tác dụng chống nắng kỳ diệu của Dương xỉ được công bố, rất nhiều sản phẩm kem chống nắng ra đời được quảng cáo có chứa loại thảo dược này. Nhưng có ít nhất 3 công trình nghiên cứu về tác dụng chống nắng của Dương xỉ đều chỉ ra rằng hiệu quả hơn cả là bổ sung sản phẩm chứa chiết xuất cây Dương xỉ bằng đường uống. Và suốt 40 năm qua, hàng trăm nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy chiết xuất cây Dương xỉ mang lại hiệu quả đáng kinh ngạc bảo vệ làn da chúng ta chống lại tác hại từ mặt trời chỉ khi chúng được bào chế dưới dạng uống, được đưa vào ruột để hấp thu từ bên trong. Bởi vậy đây được ví như chất chống nắng nội sinh hoàn hảo nhất cho tới thời điểm này. Zủ thân rễ, thân và lá Dương xỉ đều có công dụng trong y học. Đặc biệt lá Dương xỉ chứa rất nhiều chất polyphenols – một hoạt chất giàu cả tính chống oxy hóa và chống viêm, có khả năng kỳ diệu trong việc ngăn chặn tổn thương mà da gặp phải khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời trong thời gian và cường độ mạnh. + Việc tìm ra hoạt chất chống nắng kỳ diệu nhất là chiết xuất cây Dương xỉ, đồng thời tốt nhất là bổ sung thông qua ăn uống, đã cho ra đời cách chống nắng toàn thân dạng viên uống, thay vì những cách chống nắng thông thường là bôi kem hoặc sữa chống nắng. Điều này

không chỉ cung cấp giải pháp đột phá, tiện lợi cho những ai muốn bảo vệ làn da toàn thân của mình khỏi Tác hại của ánh nắng mà còn chống lão hóa cho da hoàn hảo, an toàn và hiệu quả lâu dài.

b. Lycopene và tác dụng chống nắng

Dưới ảnh hưởng của tia UVA, phân tử riboflavine, riboflavin flavin mononucleotide (FMN) and flavin adenine dinucleotide (FAD) trong tế bào hấp phụ năng lượng và chuyển lên trạng thái kích thích. Các chất này chuyển năng lượng cho oxy để trở về trạng thái bình thường, làm oxy trở thành phân tử đơn ở dạng nghịch từ. Chính vì vậy chúng rất dễ phản ứng với DNA, lipid và các phân tử không no của tế bào và gây bệnh.

Cơ chế chống oxy hoá của lycopene và các carotenoid khác gồm: Vô hoạt oxy đơn và vô hoạt các gốc tự do

Trong tất cả các chất chống oxy hoá trong tự nhiên, các carotenoid có khả năng vô hoạt oxy đơn mạnh nhất (khoảng 1000 phân tử). Ngoài ra carotenoid còn có khả năng vô hoạt các gốc tự do bằng cách kết hợp với chúng.

c. Curcumin và tác dụng chống nắng

Curcumin trong củ nghệ vàng cũng được xem là một thần dược bởi khả năng chống oxy hoá mạnh, tiêu diệt được các gốc tự do và các men gây ung thư trong tế bào. Cho tới năm 2008, nhiều thử nghiệm lâm sàng ở người đã được tiến hành và cho thấy tác dụng tốt của curcumin đối với quá trình điều trị bệnh viêm tuỷ, ung thư tụy, hội chứng loạn sản tuỷ, ung thư ruột kết, bệnh vẩy nến, bệnh Alzheimer,... Curcumin có thể kháng viêm nhờ khả năng ngăn chặn tổng hợp sinh học của eicosanoit.

Nhờ khả năng tiêu diệt các gốc tự do, curcumin có thể hạn chế ảnh hưởng của tia UV, ngăn ngừa lão hoá và oxy hoá.

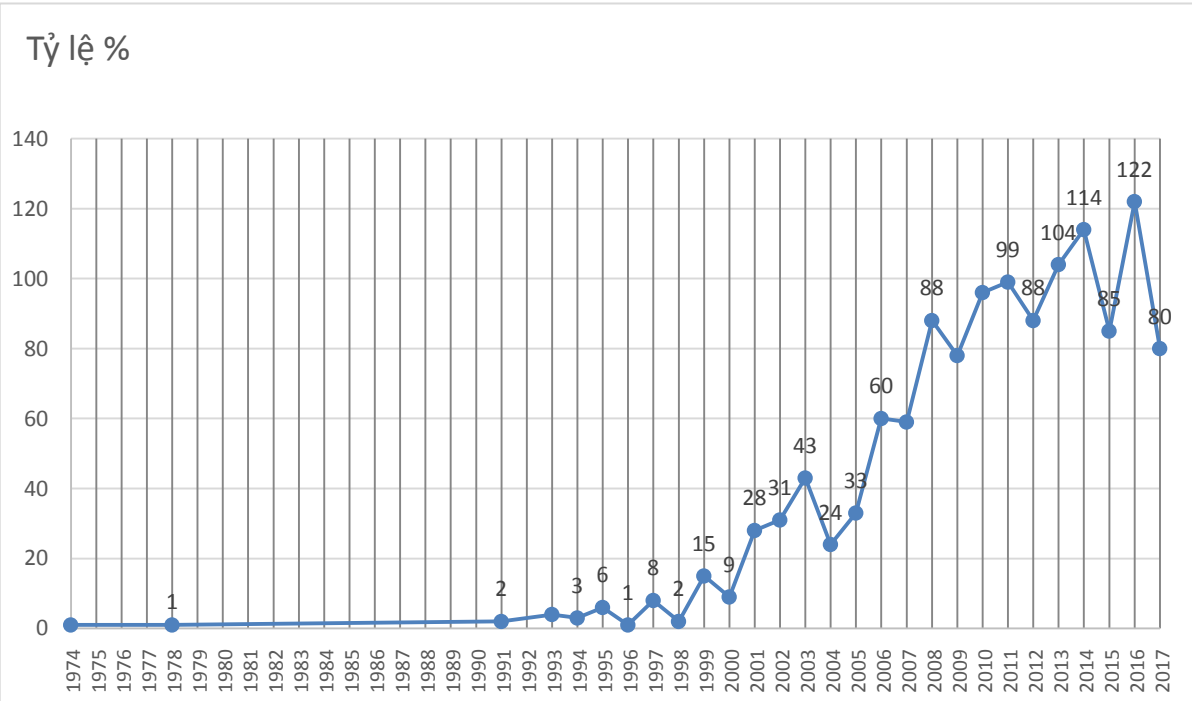
Như vậy, chúng ta có thể thấy ba thành phần chính của viên uống chống nắng là polygodium leucotomos, lycopene và curcumin đều được trích ly từ các loại cây, quả tự nhiên trồng nhiều tại Việt Nam. Các hoạt chất đều có hoạt tính chống oxy hoá mạnh và hiệu quả cao trong chống nắng từ bên trong. Ngoài ra viên uống có bổ sung vitamin C và E cũng có hoạt tính chống oxy hoá cao.

So sánh với các sản phẩm chống nắng, hầu hết ở dạng kem bôi bên ngoài và đều từ các hoạt chất tổng hợp, thì viên chống nắng BioSuncare có thành phần từ thảo dược tự nhiên, có tác dụng từ bên trong, không gây các tác dụng phụ đối với da như khi bôi kem. Ngoài ra so với các viên uống chỉ chứa leucotomos, thì viên uống BioSuncare có thể hỗ trợ tốt hơn trong việc quét gốc tự do sinh ra do tia UV và chống lão hoá da.

II. PHÂN TÍCH XU HƯỚNG NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG CÔNG NGHỆ NANO BÀO CHẾ THẢO DƯỢC TRONG THỰC PHẨM CHỨC NĂNG TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ

1. Tình hình nộp đơn đăng ký sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng

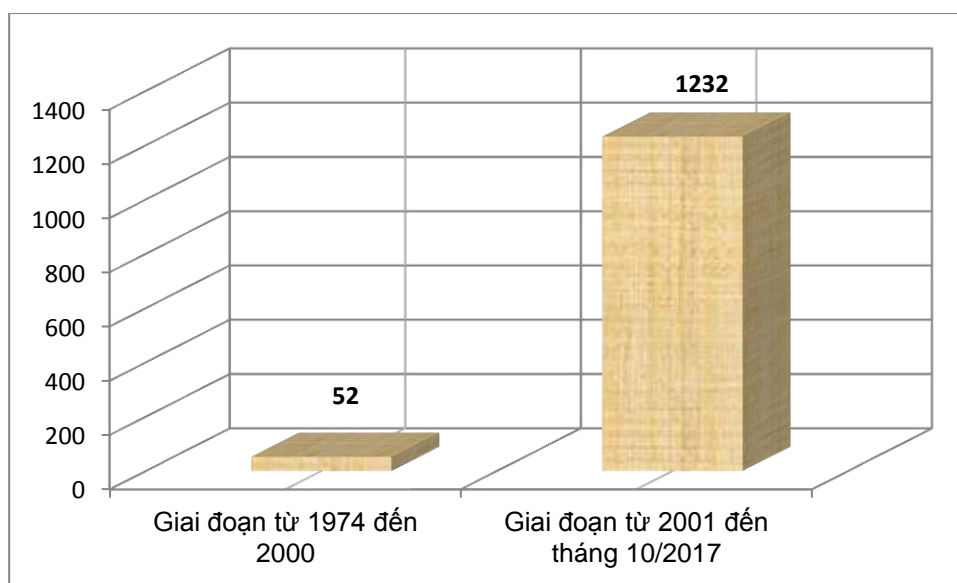
Theo cơ sở dữ liệu sáng chế quốc tế Derwent Innovation, tính đến tháng 10/2017 có 1284 đơn sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng liên quan đến công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng. Hai Quốc gia có đơn đăng ký sáng chế sớm nhất: Nam Phi (năm 1974) và Mỹ (năm 1978).



Biểu đồ 3: Tình hình nộp đơn sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng theo thời gian

- Giai đoạn từ 1974 đến 2000, tổng số lượng nộp đơn là 52 sáng chế. Trong đó, giai đoạn đầu từ năm 1974 đến 1990 chỉ có 04 sáng chế, số lượng đơn đăng ký ít và không liên tục. Giai đoạn từ năm 1991 đến năm 2000, số lượng sáng chế đăng ký bắt đầu được quan tâm và nghiên cứu nhiều hơn, tổng số lượng đạt 48 đơn đăng ký sáng chế, trung bình có khoảng 5 đơn sáng chế trong mỗi năm. Số lượng đơn đăng ký tập trung nhiều ở các quốc gia: Mỹ, Nhật, Pháp, Đức, Canada, Hungari, Tây Ban Nha. Đây được xem là giai đoạn nghiên cứu bước đầu, đưa ra một hướng đi mới và làm tiền đề cho sự phát triển sau này của công nghệ nano bào chế thảo dược dùng trong thực phẩm chức năng.

- Giai đoạn từ 2001 đến tháng 10/2017, với tổng số lượng 1232 đơn đăng ký sáng chế, tăng 23,6 lần so với giai đoạn từ 1974 đến 2010. Trung bình có 77 đơn sáng chế trong 01 năm. Số lượng đơn đăng ký tăng đều qua thời gian, đặc biệt tăng mạnh từ năm 2013 đến 2016, số lượng cao nhất là 122 sáng chế năm 2016. Tập trung nhiều ở các quốc gia: Hàn Quốc, Mỹ, Nhật, Trung Quốc, Úc, Đức, Canada,... Có thể nói, đây là giai đoạn công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng được quan tâm và nghiên cứu nhiều, và đây cũng là giai đoạn có nhiều quốc gia khu vực Châu Á bắt đầu quan tâm và có nhiều nghiên cứu về công nghệ này, tiêu biểu là Hàn Quốc, Trung Quốc, Ấn Độ, Nga, Đài Loan,...

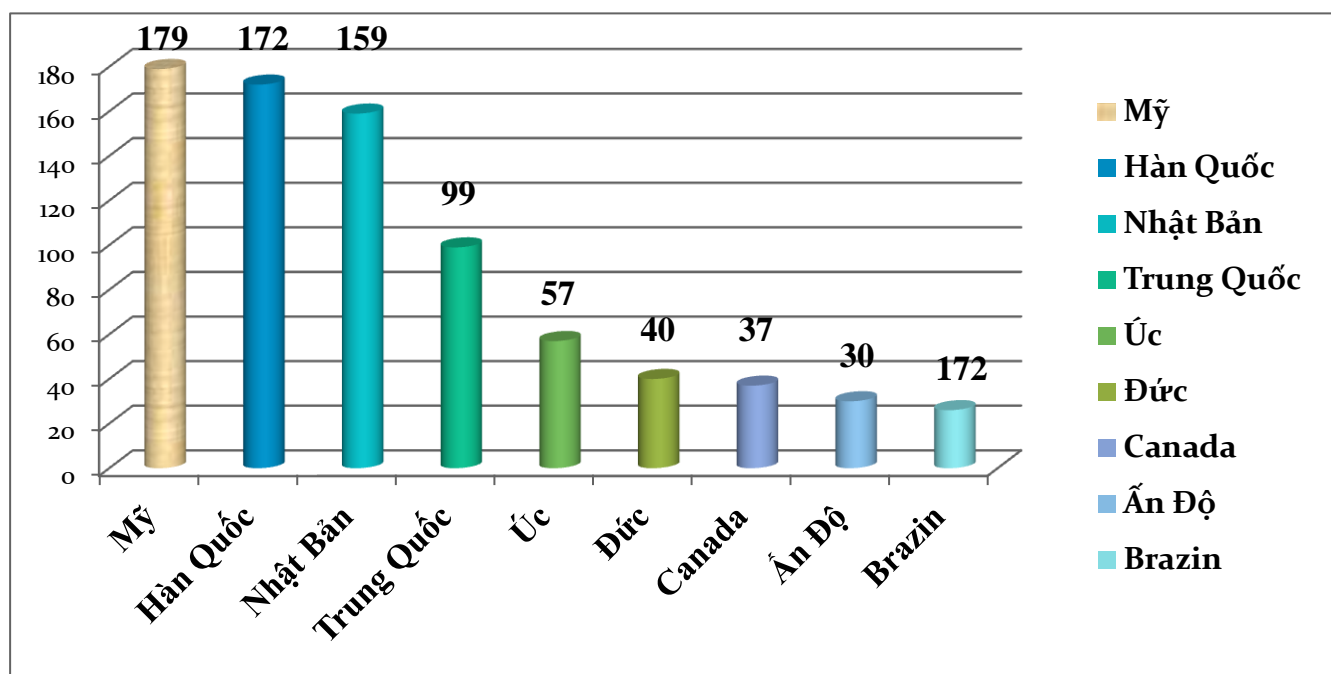


Biểu đồ 4: Tình hình công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng từ năm 1974 đến tháng 10/2017.

Số lượng đơn đăng ký sáng chế tăng nhanh và liên tục trong những năm gần đây, chứng tỏ nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng đang được quan tâm và trở thành xu hướng mới trên thế giới.

2. Tình hình nộp đơn đăng ký sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng các công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng tại các quốc gia

Hiện nay, các sáng chế về nghiên cứu công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng được nộp đơn đăng ký tại 31 quốc gia và 2 tổ chức WO, EP. Trong đó, các quốc gia Mỹ, Hàn Quốc, Nhật, Trung Quốc, Úc là 05 quốc gia dẫn đầu về số lượng nộp đơn đăng ký sáng chế. Các quốc gia khác sở hữu tỷ lệ nộp đơn giao động từ 0,46 đến 1,75%.



Biểu đồ 5: Các quốc gia có số lượng đơn đăng ký sáng chế nhiều nhất về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano trong bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng

Trong đó, 05 quốc gia dẫn đầu công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano:

- Mỹ : 179 sáng chế (chiếm tỷ lệ 16.26%)
- Hàn Quốc : 172 sáng chế (chiếm tỷ lệ 15.62%)
- Nhật Bản : 159 sáng chế (chiếm tỷ lệ 14.44%)
- Trung Quốc : 99 sáng chế (chiếm tỷ lệ 8.99%)
- Úc : 57 sáng chế (chiếm tỷ lệ 5.18%)

Từ năm 1974 đến tháng 10/2017, quốc gia dẫn đầu về số lượng đơn đăng ký sáng chế cho công nghệ công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng là Mỹ, với số lượng 179 sáng chế, chiếm 16,26% tổng lượng đơn đăng ký. Mỹ cũng là một trong 02 quốc gia có đơn đăng ký sáng chế được công bố sớm vào năm 1978. Tuy nhiên đến năm 1997, Mỹ mới bắt đầu có thêm 01 đơn đăng ký sáng chế tiếp theo cho công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng này. Từ thời điểm đó trở đi, số lượng đơn đăng ký sáng chế mới bắt đầu tăng liên tục và luôn đứng trong nhóm 02 đến 05 quốc gia dẫn đầu thế giới về số lượng đơn đăng ký. Giai đoạn phát triển nổi bật của quốc gia này là từ năm 2003 đến năm 2006, Mỹ liên tục đứng đầu thế giới về số lượng đơn đăng ký cao nhất. Tính đến thời điểm tháng 10/2017, Mỹ đang tạm thời dẫn đầu về số lượng nộp đơn với 19 sáng chế.

- Hàn Quốc là quốc gia sở hữu số đơn đăng ký nhiều nhất khu vực Châu Á và xếp thứ 2 trên thế giới. Tổng số lượng 172 đơn đăng ký, chiếm 15,62% tổng lượng đơn đăng ký và có đơn đăng ký đầu tiên vào năm 1999 và từ năm 2003 trở đi Hàn Quốc luôn nằm trong nhóm 5 quốc gia có số lượng đơn đăng ký sáng chế cao nhất thế giới. Từ năm 2015 đến năm 2016 là giai đoạn phát triển nhất của Hàn Quốc và đã vươn lên dẫn đầu về số lượng đơn đăng ký sáng chế nhiều nhất thế giới cho nghiên cứu và ứng dụng công nghệ này.

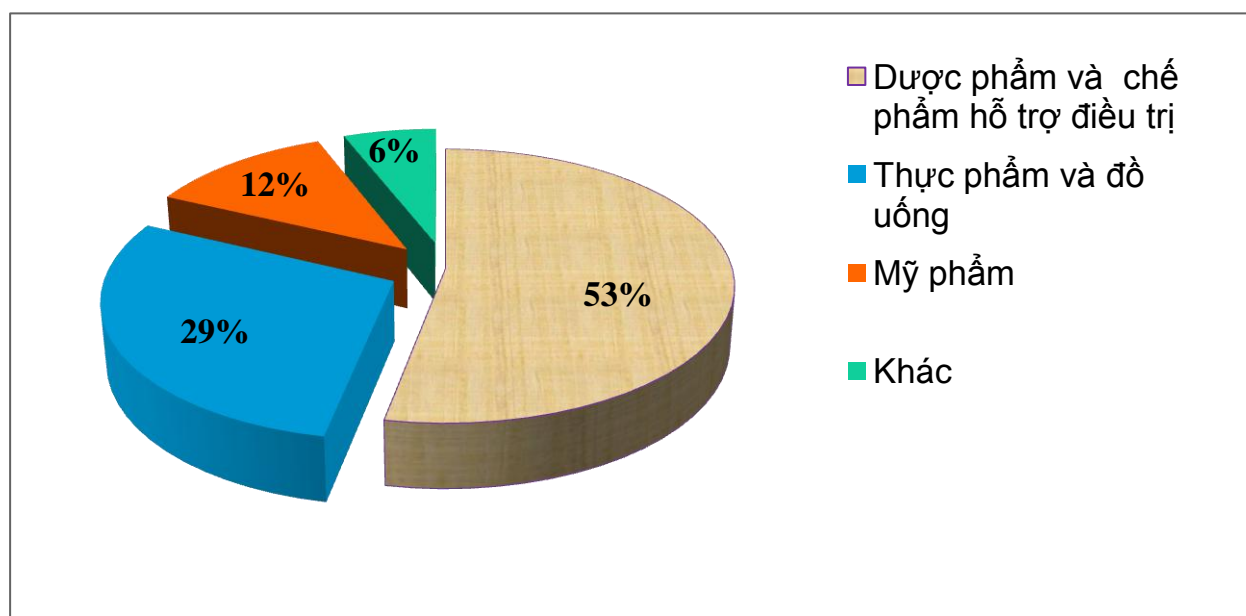
- Nhật Bản là quốc gia Châu Á đầu tiên có đơn đăng ký sáng chế sớm nhất vào năm 1991 và là 01 trong 03 quốc gia đầu tiên có đơn đăng ký sớm nhất trên thế giới. Tổng số lượng đơn đăng ký sáng chế 159 đơn, chiếm tỷ lệ 14,44% trên tổng đơn đăng ký. Từ năm 1997 trở đi, Nhật mới bắt đầu tiếp tục có sáng chế đăng ký về hướng nghiên cứu này, số lượng đơn đăng ký tăng trưởng đều và thường xuyên nằm trong nhóm 05 quốc gia có số lượng đơn đăng ký cao nhất thế giới. Giai đoạn từ năm 2013 đến 2014, Nhật vươn lên đứng đầu thế giới về số lượng đơn đăng ký sáng chế. Số lượng đơn đăng ký cao nhất là năm 2014 với 23 sáng chế.

- Trung Quốc có đơn đăng ký sáng chế đầu tiên vào năm 1999, nhưng đến năm 2005 mới tiếp tục có đơn sáng chế tiếp theo về công nghệ này. Từ năm 2007 trở đi, số lượng đơn đăng ký tăng đều và thường xuyên nằm trong nhóm 5 quốc gia có số lượng đơn đăng ký nhiều nhất thế giới. Đến giai đoạn 2015 đến tháng 10/2017, số

lượng đơn đăng ký tăng nhanh và vươn lên xếp hàng thứ 02 trên thế giới tính đến thời điểm hiện tại (tháng 10/2017) với 18 sáng chế.

Qua các số liệu trên, có thể thấy việc nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế trong thực phẩm chức năng đang là hướng nghiên cứu được quan tâm tại các quốc gia Mỹ, Hàn Quốc, Nhật Bản, Trung Quốc, Úc, Đức,... Và trong những năm gần đây, nhiều quốc gia thuộc khu vực Châu Á cũng đã bắt đầu quan tâm và nghiên cứu về vấn đề này.

3. Tình hình nộp đơn đăng ký sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng theo các hướng nghiên cứu



Biểu đồ 6: Các hướng nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng trên cơ sở sáng chế quốc tế

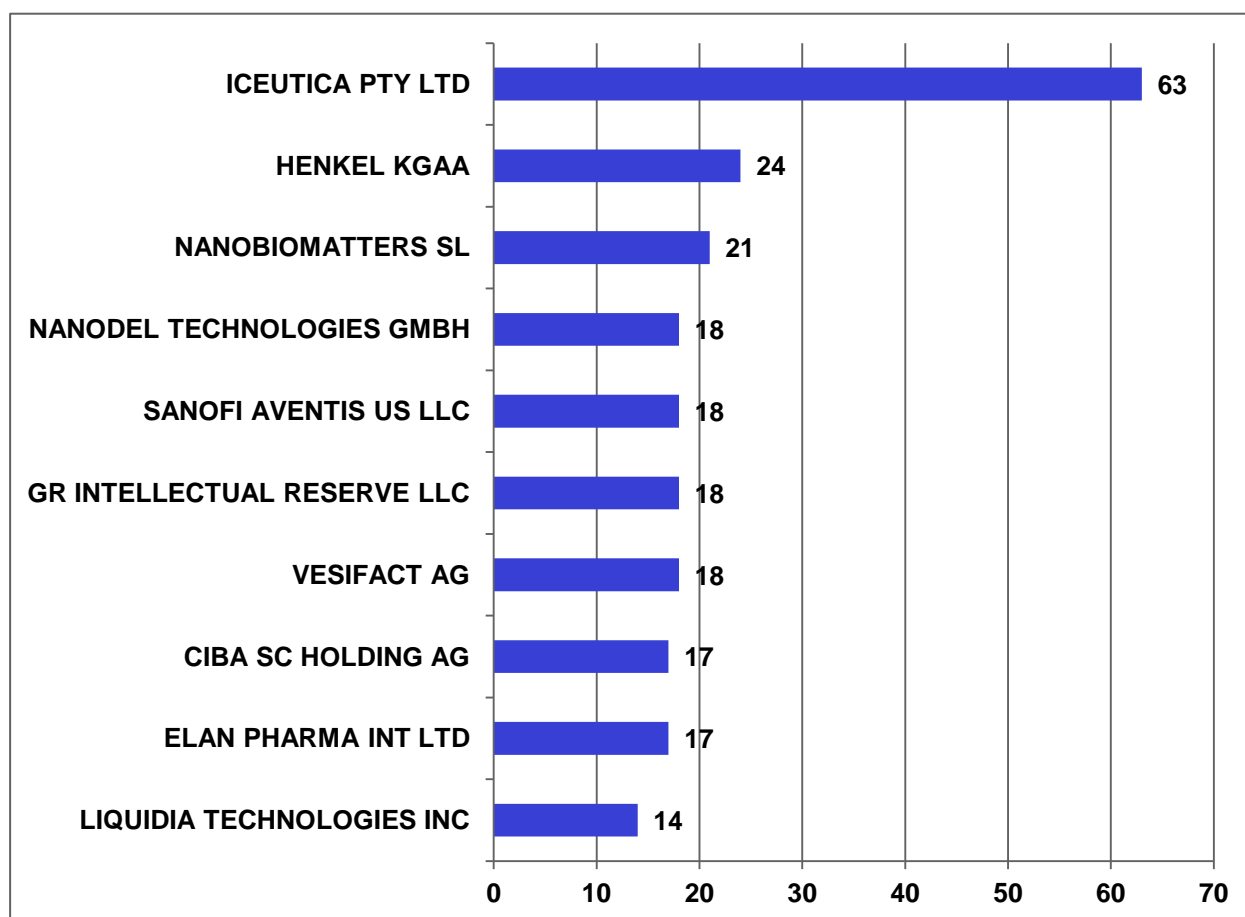
Trên cơ sở số liệu sáng chế tiếp cận được, số lượng các sáng chế công bố về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng tập trung chủ yếu vào các hướng nghiên cứu chính sau:

- Dược phẩm và chế phẩm hỗ trợ điều trị : chiếm 53% tổng đơn đăng ký.
- Thực phẩm và đồ uống: chiếm 29% trong tổng đơn đăng ký.
- Mỹ phẩm: chiếm 12% trong tổng đơn đăng ký.

Trong đó, hướng nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong dược phẩm và chế phẩm hỗ trợ điều trị chiếm tỷ lệ đơn đăng ký sáng chế cao

nhất và tập trung nhiều tại các quốc gia: Mỹ, Hàn Quốc, Nhật, Trung Quốc, Úc,... và 02 tổ chức WO và EP. Điều này cho thấy hướng nghiên cứu về công nghệ nano bào chế thảo dược trong dược phẩm và chế phẩm hỗ trợ điều trị đang được quan tâm và tập trung nhiều tại 05 quốc gia trên.

4. Một số đơn vị dẫn đầu số lượng công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng.



Biểu đồ 7: 10 đơn vị dẫn đầu số lượng sáng chế đăng ký về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng

Theo cơ sở dữ liệu Derwent Innovation, đây là 10 đơn vị dẫn đầu về sở hữu số lượng đăng ký sáng chế nhiều nhất và tập trung chủ yếu tại các quốc gia Mỹ, Nhật, Trung Quốc, Hàn Quốc, Úc, Canada... Trong đó, lượng đơn nộp vào các quốc gia thuộc khu vực Châu Á khá nhiều, chiếm khoảng 60% các quốc gia nộp đơn đăng ký, tiếp theo là khu vực Châu Mỹ, Châu Âu và Châu Úc.

Bảng 8: 10 đơn vị dẫn đầu số lượng sáng chế đăng ký về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng theo quốc gia

STT	Đơn vị	Năm nộp đơn đăng ký sáng chế đầu tiên	Quốc gia có đơn đăng ký sáng chế
1	ICEUTICA PTY LTD	2006	Mỹ (năm nộp đơn đăng ký đầu tiên: 2009), Trung Quốc (2009), Canada (2006), Úc (2017), Ấn Độ (2007), Đài Loan (2008), Brazil (2008), New Zealand (2010), Việt Nam (2012), Ý (2017),
2	HENKEL KGAA	2001	Mỹ (2008), Đức (2001), Úc (2001), Tây Ban Nha (2005),
3	NANOBIOMATTERS SL	2007	Mỹ (2011), Nhật (2013), Trung Quốc (2009), Úc (2011), Canada (2007), Mexico (2008)
4	VESIFACT AG	1999	Mỹ (2006), Hàn Quốc (2006), Úc (1999), Nhật (1999), Cộng Hòa Séc (1999), Brazil (2000), Tây Ban Nha (2000), Singapore (2000), Đài Loan (2005), Malaysia (2007)
5	GR INTELLECTUAL RESERVE LLC	2012	Mỹ (2011), Hàn Quốc (2014), Canada (2012), Trung Quốc (2014), Ấn Độ (2014), Singapore (2013), Úc (2013), Đức (2006), Israel (2017), Đài Loan (2005)
6	SANOFI AVENTIS US LLC	2007	Mỹ (2008), Canada (2007), Hàn Quốc (2008), Nhật (2014), Úc (2007), Trung Quốc (2008), Nauy (2007), Ấn Độ (2008), New Zealand (2011), Brazil (2010)
7	NANODEL TECHNOLOGIES GMBH	2006	Trung Quốc(2007), Canada (2007), Ấn độ (2007), Đức (2009)
8	ELAN PHARMA INT LTD	2001	Mỹ (2011), Nhật Bản (2011), Hungari (2001), Canada (2003), Úc (2003), Tây Ban Nha (2011),
9	CIBA SC HOLDING AG	1999	Úc (1999), Nhật (1999), Trung Quốc (1999), Cộng Hòa Séc (1999), Đài Loan (2005), Singapore (2000), Đức (2006), Mỹ (2011), Malaysia (2007), Brazil (2014)
10	LIQUIDIA TECHNOLOGIES INC	2009	Trung Quốc (2010), Mỹ (2011), Ấn Độ (2011), Nhật (2014)

5. Giới thiệu một số sáng chế tiêu biểu trên thế giới và đề tài nghiên cứu KH&CN tại Việt Nam

▪ Sáng chế về nghiên cứu hạt nano có thành phần nguồn gốc tự nhiên sử dụng làm vật liệu cơ bản

Tác giả: Trevor Payne, Felix Meiser, Almar Postma, Cammarano Raffaele, Frank Caruso, James Williams, Paul McCormick, Aaron Dodd

Đơn vị sở hữu: Iceutica Pty Ltd.,

Số công bố: JP2016106123A, năm công bố: 06/2016, quốc gia: Nhật

Sáng chế liên quan đến nghiên cứu hạt nano và thành phần vi cấu trúc nanocomposite có thành phần nguồn gốc tự nhiên trong bào chế dược phẩm và các chế phẩm liên quan. Sáng chế còn đề cập đến một số phương pháp nghiên cứu thành phần nano cho các chế phẩm tổng hợp ở thể rắn.

▪ Sáng chế về phương pháp điều chế các hợp chất hoạt tính sinh học dạng nano

Tác giả: Raffaele Cammarano Felix Meiser Almar Postma Frank Caruso

Đơn vị sở hữu: Iceutica Pty Ltd.,

Số công bố: US8808751B2, năm công bố: 08/2014, quốc gia: Mỹ

Sáng chế liên quan đến các phương pháp sản xuất thành phần hoạt tính sinh học có dạng hạt nano trong hợp chất sinh học, bao gồm các bước: làm khô hợp chất hoạt tính sinh học dạng rắn, sau đó nghiền hợp chất trong một máy nghiền và qua bộ phận xay xát, trong khoảng thời gian thích hợp đủ để phân tán thành phần hoạt tính sinh học trong hợp chất hành các hạt nano. Phương pháp này có thể áp dụng cho nhiều thành phần hoạt tính sinh học khác nhau.

▪ Đề tài nghiên cứu điều chế nanolycopene từ trái gấc hướng đến ứng dụng làm mỹ phẩm

Chủ nhiệm đề tài (CNĐT): TS. Nguyễn Thị Lệ Thủy, năm nghiệm thu: 2016

Cơ quan chủ trì (CQCT): Trung tâm Nghiên cứu Triển khai - Khu Công nghệ cao TP.HCM

Nội dung nghiên cứu: Nghiên cứu phương pháp trích ly lycopene trong trái gấc, độ tinh khiết đạt 60-95% và chuyển đổi lycopene tinh thể đã trích ly về dạng nano phân tán trong nước với nồng độ 1 – 10% và kích thước 200nm.

Đề tài được nghiệm thu, chuyển giao công nghệ và thương mại hóa sản phẩm viên chống nắng Bio suncare – thực phẩm chức năng bảo vệ sức khỏe.

▪ **Đề tài nghiên cứu quy trình bào chế phức hệ Nano FGC dùng trong phòng ngừa và hỗ trợ nâng cao hiệu quả các liệu pháp điều trị ung bướu**

CNĐT: TS. Hà Phương Thu , năm nghiệm thu: 2016

CQCT: Viện khoa học Vật liệu – Viện Hàn lâm Khoa học Việt Nam

Nội dung nghiên cứu: Nghiên cứu nano hóa Curcumin (nghệ) thông qua việc sử dụng hai loại chất có nguồn gốc thiên nhiên là Fucoidan (rong/tảo biển nâu) và Saponin Notoginseng (tam thất), giúp tăng độ bền của hệ nano, kiểm soát tốt quá trình giải phóng hoạt chất, giúp hấp thu tối đa curcumin. Hệ dẫn thu được có kích thước rất nhỏ, dưới 100nm, ổn định trong thời gian dài. Kết quả nghiên cứu thành công, được chuyển giao công nghệ và thương mại hóa sản phẩm CumarGold Kare dùng trong dự phòng tái phát và nâng cao thể trạng cho bệnh nhân ung bướu

▪ **Đề tài nghiên cứu hệ phân tán nano của hợp chất curcuminoid.**

CNĐT: PGS TS. Lê Thị Hồng Nhan, năm nghiệm thu: 2015

CQCT: Trường Đại học Bách khoa TP. HCM

Nội dung nghiên cứu: Phương pháp tạo dịch nano curcuminoid dạng huyền phù tự do và dạng nhũ (số liệu quy trình điều chế, công thức thành phần và tính chất các hệ sản phẩm). Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng độ bền của hệ nano cucuminoid và thăm dò ứng dụng hệ phân tán nano curcuminoid trong mỹ phẩm, thực phẩm.

Kết luận

- Tính đến tháng 10/2017, có 1.284 đơn đăng ký sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng công nghệ nano bào chế thảo dược trong thực phẩm chức năng, được đăng

ký tại 31 quốc gia và 02 tổ chức WO và EP. Trong đó, Mỹ là quốc gia có số lượng nộp đơn đăng ký sáng chế cao nhất thế giới, tiếp theo là các nước: Hàn Quốc, Nhật Bản, Trung Quốc, Úc, Đức, Canada,...

- Trong 04 năm gần đây (từ 2013 đến tháng 2016), số lượng nộp đơn sáng chế tăng nhanh, cho thấy vấn đề này hiện đang là xu hướng trên thế giới.

- Trong 03 hướng nghiên cứu và ứng dụng, hướng nghiên cứu và ứng dụng công nghệ này trong dược phẩm và chế phẩm hỗ trợ điều trị chiếm tỷ lệ đơn đăng ký sáng chế nhiều nhất, điều này chứng tỏ hướng nghiên cứu này đang là xu hướng nghiên cứu và đang được quan tâm nhiều nhất.

Phần III: Giới thiệu nghiên cứu viên uống chống nắng Biosuncare tại Trung tâm Nghiên cứu Triển khai - Khu Công nghệ cao TP.HCM.

1. Vai trò của thực phẩm chức năng

Thực phẩm chức năng hay thực phẩm bảo vệ sức khỏe (Health Supplement, Food Supplement, Dietary Supplement) là sản phẩm được chế biến dưới dạng viên nang, viên hoàn, viên nén, cao, cốm, bột, lỏng và các dạng chế biến khác có chứa một hoặc hỗn hợp của các chất sau đây:

- Vitamin, khoáng chất, axit amin, axit béo, enzym, probiotic và chất có hoạt tính sinh học khác;
- Hoạt chất sinh học có nguồn gốc tự nhiên từ động vật, chất khoáng và nguồn gốc thực vật ở các dạng như chiết xuất, phân lập, cô đặc và chuyên hóa.

Thực phẩm chức năng có vai trò bổ sung các chất dinh dưỡng cho cơ thể khi khẩu phần ăn hàng ngày của con người không đáp ứng đầy đủ dưỡng chất.

Để sử dụng và kiểm soát tốt vai trò của thực phẩm chức năng, theo Thông tư số 43/2014/TT-BYT ngày 24 tháng 11 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế) hướng dẫn và khuyến nghị nhu cầu dinh dưỡng của khoáng chất, vi chất và vitamin tối ưu cho cơ thể người theo từng giới tính và nhóm tuổi như sau:

PHỤ LỤC SỐ 01

BẢNG NHU CẦU DINH DƯỠNG KHUYẾN NGHỊ

CHO NGƯỜI VIỆT NAM

(Ban hành kèm theo Thông tư số 43/2014/TT-BYT ngày 24 tháng 11 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

1. Nhu cầu các khoáng chất và vi chất

Nhóm tuổi, giới	Ca (Calcium) (mg/ngày)	Mg (Magnesium) (mg/ngày)	P (Phosphorus) (mg/ngày)	Selen * (µg/ngày)
<i>Trẻ em</i>				
< 6 tháng	300	36	90	6
6-11 tháng	400	54	275	10
<i>Trẻ nhỏ</i>				
1-3 tuổi	500	65	460	17
4-6 tuổi	600	76	500	22
7-9 tuổi	700	100	500	21
<i>Nam vị thành niên</i>				
10-12 tuổi	1.000	155	1.250	32
13-15 tuổi		225		
16-18 tuổi		260		
<i>Nam trưởng thành</i>				
19-49 tuổi	700	205	700	34
50-60 tuổi	1.000			

>60 tuổi				33
<i>Nữ vị thành niên</i>				
10-12 tuổi (chưa có kinh nguyệt)	1.000	160	1.250	26
10-12 tuổi				
13-15 tuổi		220		
16-18 tuổi		240		
<i>Nữ trưởng thành</i>				
19-49 tuổi	700			26
50-60 tuổi	1.000	205	700	
> 60 tuổi				
<i>Phụ nữ mang thai</i>				
3 tháng đầu	1.000			26
3 tháng giữa		205	700	28
3 tháng cuối				30
<i>Bà mẹ cho con bú (trong suốt cả thời kỳ cho bú)</i>				
6 tháng đầu	1.000	250	700	
6 tháng sau				35
				42

* Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị tính từ giá trị nhu cầu trung bình +2 SD.

2. Nhu cầu iốt, sắt và kẽm

Nhóm tuổi	Iốt ($\mu\text{g}/\text{ngày}$)	Sắt (mg/ngày) theo giá trị sinh học khẩu phần			Kẽm (mg/ngày)		
		5% ¹	10% ²	15% ³	Hấp thu tốt	Hấp thu vừa	Hấp thu kém
<i>Trẻ em</i>							
0-6 tháng	90	0,93			1,1 ⁵	2,8 ⁶	6,5 ⁷
6-11 tháng	90	18,6	12,4	9,3	0,8-2,5 ⁸	4,1 ⁸	8,3 ⁸
<i>Trẻ nhỏ</i>							
1-3 tuổi	90	11,6	7,7	5,8	2,4	4,1	8,4
4-6 tuổi	90	12,6	8,4	6,3	3,1	5,1	10,3
7-9 tuổi	90	17,8	11,9	8,9	3,3	5,6	11,3
<i>Nam vị thành niên</i>							
10-14 tuổi	120	29,2	19,5	14,6	5,7	9,7	19,2
15-18 tuổi	150	37,6	25,1	18,8	5,7	9,7	19,2
<i>Nữ vị thành niên</i>							
10-14 tuổi	120	28,0	18,7	14,0	4,6	7,8	15,5
15-18 tuổi	150	65,4	43,6	32,7	4,6	7,8	15,5
<i>Người trưởng thành</i>							
Nam \geq 19 tuổi	150	27,4	18,3	13,7	4,2	7,0	14,0
Nữ \geq 19 tuổi	150	58,8	39,2	29,4	3,0	4,9	9,8

<i>Trung niên ≥ 50 tuổi</i>							
Nam					3,0	4,9	9,8
Nữ		22,6	15,1	11,3	3,0	4,9	9,8
<i>Phụ nữ có thai</i>	200	+30,0 ⁴	+20,0 ⁴	+15,0 ⁴			
<i>Phụ nữ cho con bú</i>	200						

¹ Khẩu phần có giá trị sinh học sắt thấp (khoảng 5% sắt được hấp thu): chế độ ăn đơn điệu, lượng thịt, cá <30g/ngày hoặc lượng vitamin C <25 mg/ngày.

² Khẩu phần có giá trị sinh học sắt trung bình (khoảng 10% sắt được hấp thu): khẩu phần có lượng thịt, cá từ 30g - 90g/ngày hoặc vitamin C từ 25 mg - 75 mg/ngày.

³ Khẩu phần có giá trị sinh học sắt cao (khoảng 15% sắt được hấp thu): khẩu phần có lượng thịt, cá từ > 90g/ngày hoặc vitamin C từ > 75 mg/ngày.

⁴ Phụ nữ có thai được khuyến nghị bổ sung viên sắt trong suốt thai kỳ. Phụ nữ thiếu máu cần dùng liều bổ sung cao hơn.

⁵ Trẻ bú sữa mẹ

⁶ Trẻ ăn sữa nhân tạo

⁷ Trẻ ăn sữa nhân tạo có nhiều phytat và protein nguồn thực vật

⁸ Không áp dụng cho trẻ bú sữa mẹ đơn thuần

⁸ Hấp thu tốt: giá trị sinh học kẽm tốt = 50% (khẩu phần có nhiều protein động vật hoặc cá); hấp thu vừa: giá trị sinh học kẽm trung bình = 30% (khẩu phần có vừa phải protein động vật hoặc cá; tỷ số phytat-kẽm phân tử là 5:15). Hấp thu kém: giá trị sinh học kẽm thấp = 15% (khẩu phần ít hoặc không có protein động vật hoặc cá).

3. Nhu cầu các vitamin/một ngày

Nhóm tuổi, giới	A	D	E	K	C	B ₁	B ₂	B ₃	B ₆	B ₉	B ₁₂
	mcg ^a	mcg ^c	mg ^d	mcg	mg ^b	mg	mg	mg NE ^e	mg	mcg ^f	mcg
<i>Trẻ em</i>											
< 6 tháng	375	5	3	6	25	0,2	0,3	2	0,1	80	0,3

6-11 tháng	400	5	4	9	30	0,3	0,4	4	0,3	80	0,4
1-3 tuổi	400	5	5	13	30	0,5	0,5	6	0,5	160	0,9
4-6 tuổi	450	5	6	19	30	0,6	0,6	8	0,6	200	1,2
7-9 tuổi	500	5	7	24	35	0,9	0,9	12	1	300	1,8
<i>Nam vị thành niên</i>											
10-12 tuổi			10	34							
13-15 tuổi	600	5	12	50	65	1,2	1,3	16	1,3	400	2,4
16-18 tuổi			13	58							
<i>Nam trưởng thành</i>											
19-50 tuổi		10		59					1,3		
51-60 tuổi	600	10	12		70	1,2	1,3	16	1,7	400	2,4
≥60 tuổi		15									
<i>Nữ vị thành niên</i>											
10-12 tuổi			11	35							
13-15 tuổi	600	5	12	49	65	1,1	1	16	1,2	400	2,4
16-18 tuổi			12	50							
<i>Nữ trưởng thành</i>											
19-50 tuổi	500	10		51	70	1,2			1,3		
51-60 tuổi		10	12			1,1	1,1	14	1,5	400	2,4
>60 tuổi	600	15			70	1,1					

<i>Phụ nữ mang thai</i>	800	5	12	51	80	1,4	1,4	18	1,9	600	2,6
<i>Bà mẹ cho con bú</i>	850	5	18	51	95	1,5	1,6	17	2	500	2,8

^a Vitamin A có thể sử dụng các hệ số chuyển đổi sau:

01mcg vitamin A hoặc retinol = 01 đương lượng retinol (RE)

01 đơn vị quốc tế (IU) tương đương với 0,3 mcg vitamin A

01 mcg β -caroten = 0,167 mcg vitamin A

01 mcg các caroten khác = 0,084 mcg vitamin A

^b Chưa tính lượng hao hụt do chế biến, nấu nướng do Vitamin C dễ bị phá hủy bởi quá trình ôxy hóa, ánh sáng, kiềm và nhiệt độ.

^c Vitamin D có thể sử dụng các hệ số chuyển đổi sau:

01 đơn vị quốc tế (IU) tương đương với 0,03 mcg vitamin D3 hoặc 01 mcg vitamin D3 = 40 đơn vị quốc tế

^d Hệ số chuyển đổi ra IU (theo IOM-FNB 2000) như sau: 01 mg α -tocopherol = 1 IU; 01 mg β -tocopherol = 0,5 IU; 01 mg γ -tocopherol = 0,1 IU; 0,1 mg σ -tocopherol = 0,02 IU.

^e Niacin hoặc đương lượng Niacin

^f Acid folic có thể sử dụng các hệ số chuyển đổi sau:

01 acid folic = 1 folate x 1,7 hoặc 01 gam đương lượng acid folic = 01 gam folate trong thực phẩm + (1,7 x số gam acid folic tổng hợp).

Ghi chú: Bảng trên sẽ được cập nhật theo quy định hiện hành của Bộ Y tế.

PHỤ LỤC SỐ 02

NGŨƠNG DUNG NẠP TỐI ĐA

(Ban hành kèm theo Thông tư số 43/2014/TT-BYT ngày 24 tháng 11 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

1. Vitamin

Nhóm tuổi	Vitamin A (µg/ngày)	Vitamin C (mg/ngày)	Vitamin D (µg/ngày)	Vitamin E (mg/ngày)	Vitamin K (µg/ngày)	Vitamin B1 (mg/ngày)	Riboflavin (mg/ngày)	Niacin (mg/ngày)	Vitamin B6 (mg/ngày)	Acid Folic (µg/ngày)	Vitamin B12 (µg/ngày)	Pantothenic (mg/ngày)	Biotin (µg/ngày)
<i>Trẻ em</i>													
0-6 tháng	600	KC	25	KC	KC	KC	KC	KC	KC	KC	KC	KC	KC
6-12 tháng	600	KC	38	KC	KC	KC	KC	KC	KC	KC	KC	KC	KC
<i>Trẻ nhỏ</i>													
1-3 tuổi	600	400	63	200	KC	KC	KC	10	30	300	KC	KC	KC
4-8 tuổi	900	650	75	300	KC	KC	KC	15	40	400	KC	KC	KC
<i>Thiếu niên 9-13 tuổi</i>													
Trai	1.700	1.200	100	600	KC	KC	KC	20	60	600	KC	KC	KC
Gái	1.700	1.200	100	600	KC	KC	KC	20	60	600	KC	KC	KC
<i>Vị thành niên 14-18 tuổi</i>													
Trai	2.800	1.800	100	800	KC	KC	KC	30	80	800	KC	KC	KC

Gái	2.800	1.800	100	800	KC	KC	KC	30	80	800	KC	KC	KC
<i>Người lớn ≥ 19 tuổi</i>													
Nam	3.000	2.000	100	1.000	KC	KC	KC	35	100	1.000	KC	KC	KC
Nữ	3.000	2.000	100	1.000	KC	KC	KC	35	100	1.000	KC	KC	KC
<i>Người già ≥ 51 tuổi</i>													
Nam	3.000	2.000	100	1.000	KC	KC	KC	35	100	1.000	KC	KC	KC
Nữ	3.000	2.000	100	1.000	KC	KC	KC	35	100	1.000	KC	KC	KC
<i>Phụ nữ có thai</i>	3.000	2.000	100	1.000	KC	KC	KC	35	100	1.000	KC	KC	KC
<i>PN cho con bú</i>	3.000	2.000	100	1.000	KC	KC	KC	35	100	1.000	KC	KC	KC

2. Khoáng chất

Nhóm tuổi	Ase n	Bor on (mg/ ngày)	Crô m	Đồng (µg/ng ày)	Fluori de (mg/ng ày)	Iốt (µg/ng ày)	Sắt (mg/ng ày)	Magiê (mg/ng ày)	Manga n (mg/ng ày)	Molyb den (µg/ng ày)	Niken (mg/ng ày)	Selen (µg/ng ày)	Kẽm (mg/ng ày)
<i>Trẻ em</i>													
0-6 tháng	KC	KC	KC	KC	0,7	KC	40	KC	KC	KC	KC	45	4
6-12 tháng	KC	KC	KC	KC	0,9	KC	40	KC	KC	KC	KC	60	5

<i>Trẻ nhỏ</i>													
1-3 tuổi	KC	3	KC	1.000	1,3	200	40	65	2	300	0,2	90	7
4-8 tuổi	KC	6	KC	3.000	2,2	300	40	110	3	600	0,3	150	12
<i>Thiếu niên 9-13 tuổi</i>													
Trai	KC	11	KC	5.000	10	600	40	350	9	1.100	0,6	280	23
Gái	KC	11	KC	5.000	10	600	40	350	9	1.100	0,6	280	23
<i>Vị thành niên 14-18 tuổi</i>													
Trai	KC	17	KC	8.000	10	900	45	350	11	1.700	1,0	400	34
Gái	KC	17	KC	8.000	10	900	45	350	11	1.700	1,0	400	34
<i>Người lớn ≥ 19 tuổi</i>													
Nam	KC	20	KC	10.000	10	1.100	45	350	11	2.000	1,0	400	40
Nữ	KC	20	KC	10.000	10	1.100	45	350	11	2.000	1,0	400	40
<i>Người già ≥ 51 tuổi</i>													
Nam	KC	20	KC	10.000	10	1.100	45	350	11	2.000	1,0	400	40
Nữ	KC	20	KC	10.000	10	1 100	45	350	11	2.000	1,0	400	40
<i>Phụ nữ có thai</i>	KC	20	KC	10.000	10	1.100	45	350	11	2.000	1,0	400	40
<i>PN cho con bú</i>	KC	20	KC	10.000	10	1.100	45	350	11	2.000	1,0	400	40

Ngưỡng dung nạp tối đa là liều lượng tối đa một loại vi chất cơ thể có thể hấp thu mà không gây độc hoặc tổn hại cho sức khỏe

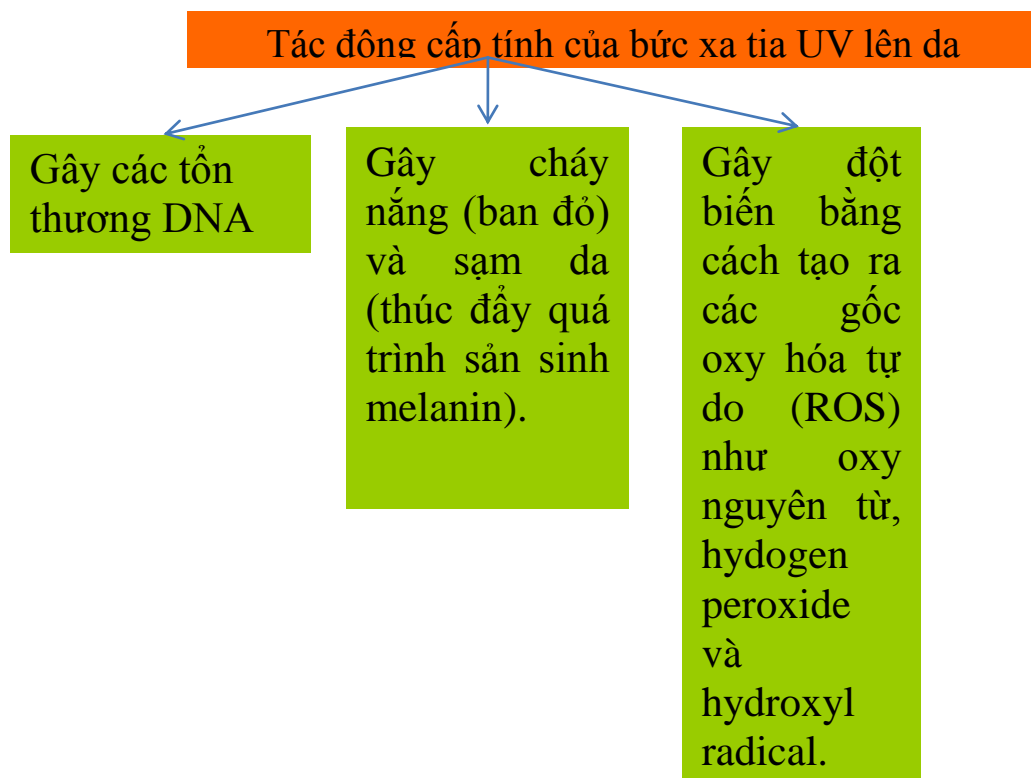
KC: không đủ cơ sở dữ liệu để xác định liều dung nạp tối đa

Ghi chú: Bảng trên sẽ được cập nhật theo quy định hiện hành của Bộ Y tế.

2. Cơ chế hoạt động của thực phẩm chức năng – viên chống nắng Biosuncare.

2.1 Tác động của UV lên da người

Phản ứng của da khi tiếp xúc với ánh nắng: da người sau khi tiếp xúc với tia UV sẽ có phản ứng cháy nắng và các phản ứng miễn dịch. Lớp sừng, lớp biểu bì và hạ bì dày lên, mạch máu ở da bị tổn thương. Sự tích tụ sắc tố melanin trong da tăng lên - một phản ứng quan trọng bảo vệ da khỏi tác hại của UV trong những lần tiếp xúc tiếp theo.



Các phản ứng này cũng liên quan chặt chẽ tới quá trình ung thư da. Mặc dù tế bào có các cơ chế tự sửa chữa các tổn thương trong DNA, tạo ra hệ thống phòng vệ với các chất chống oxy hóa nhằm chống lại tác hại của các gốc tự do bằng cách làm giảm hoặc trung hòa chúng, nhưng không phải tất cả các tổn thương đều được sửa chữa.

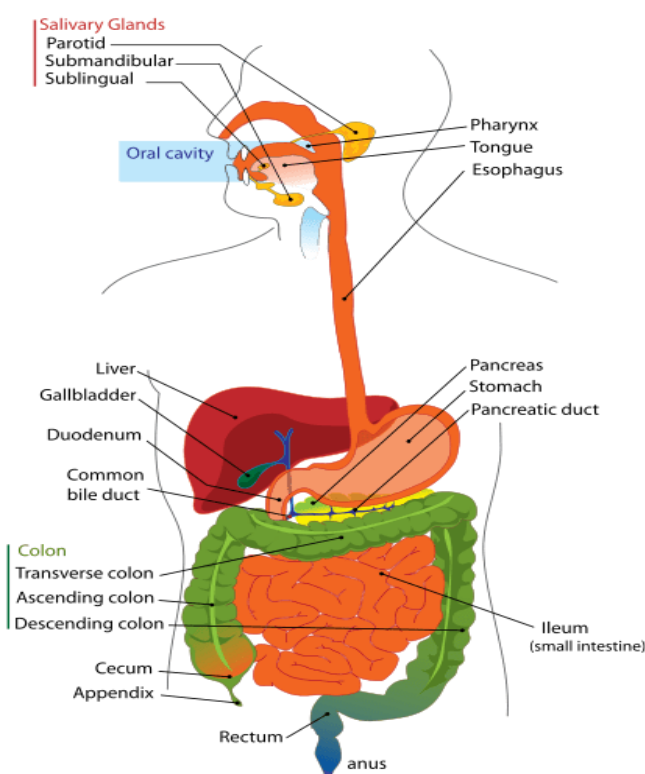
Do đó, việc chủ động hỗ trợ hệ thống miễn dịch của cơ thể để phòng, chống, ngăn ngừa và giảm tác hại của tia UV lên cơ thể là rất cần thiết.

2.2 Cơ chế và tác dụng của thực phẩm chức năng – viên chống nắng Biosuncare

Trung tâm Nghiên cứu triển khai, Khu công nghệ cao TPHCM và công ty TNHH Thế Giới Gen phối hợp nghiên cứu và phát triển sản phẩm: thực phẩm chức năng – viên chống nắng Bio Suncare.

Sản phẩm Bio Suncare chứa hỗn hợp các chất chống oxy hóa mạnh, bao gồm: vi nang vitamin E, vitamin C và đặc biệt là nano lycopene chiết xuất từ gấc, nano curcumin chiết xuất từ nghệ, polypodium leucotomos chiết xuất từ cây dương xỉ, ascorbic acid, Microencapsulated tocopherol. Sản phẩm có tác dụng chống ôxy hóa, kháng viêm, chống lại khối u và bảo vệ da khỏi tổn thương do tia UV, làm chậm quá trình phát triển của các gốc tự do, Phá hủy và làm dừng phản ứng sinh ra các gốc tự do do UV.

Cơ chế hoạt động của sản phẩm Biosuncare:



Trung tâm Nghiên cứu triển khai, Khu công nghệ cao TP.HCM nghiên cứu và đưa phương thức bào chế bằng công nghệ nano kết hợp microencapsulated để đảm bảo việc hoạt chất sản phẩm không bị biến tính với môi trường bên ngoài, tăng tốc độ hấp thu của sản phẩm khi sử dụng, nâng cao hàm lượng hoạt chất trong sản phẩm, kiểu dáng viên uống nhỏ gọn.

Biosuncare sau khi được sử dụng qua đường uống, sẽ nhanh chóng tan rã trong môi trường acid dạ dày trong khoảng 5 giây, phóng thích các thành phần chính của sản phẩm, như hoạt chất thảo dược nanolycopen và nanocurcumin, vitamin E,... hấp thu nhanh tại ruột non, tiếp theo đi vào hệ tuần hoàn chung và tiến tới các gốc tự do.

Ở ruột non, các chất dinh dưỡng này xuyên thủng từ hốc ruột vào máu và hệ bạch huyết qua lớp tế bào niêm mạc ruột. Chính nhờ sự hấp thu ở ruột non mà cơ thể nhận được các chất dinh dưỡng cần thiết cho hoạt động sống của mình.

Từ niêm mạc ruột non, các chất được hấp thu theo hai đường. Thứ nhất là đường tĩnh mạch cửa: Các chất nước, acid amin, monosaccarid, 30% glycerol và acid béo mạch ngắn sau khi được hấp thu sẽ đi vào mao mạch ở nhung mao. Các mao mạch này gom lại thành các tiểu tĩnh mạch rồi tập trung lại theo tĩnh mạch cửa đi về gan. Ở gan, các chất qua quá trình chuyển hoá phức tạp sẽ theo tĩnh mạch trên đổ vào tĩnh mạch chủ dưới.

Thứ hai là đường bạch mạch: Khoảng 70% các sản phẩm thủy phân lipid và các vitamin tan trong dầu sau khi được hấp thu qua tế bào niêm mạc ruột sẽ đi vào mao bạch mạch ở nhung mao, rồi gom về các hạch bạch huyết ở thành ruột, sau đó đổ về bể bạch huyết - Pecquet. Từ đây, chúng đi theo ống ngực, đổ vào tĩnh mạch dưới đòn trái vào tuần hoàn chung.

Khi có tác động cấp tính của bức xạ tia UV lên da, hệ thống miễn dịch cơ thể sẽ hoạt động và huy động các hợp chất chống oxy hóa đã được hấp thu để bảo vệ da.

Vừa qua, trung tâm Nghiên cứu triển khai, Khu công nghệ cao TPHCM đã nộp đơn sáng chế cho sản phẩm viên chống nắng qua đường uống trên và nhận quyết định về việc chấp nhận đơn hợp lệ vào tháng 07 năm 2017. Hiện nay, trung tâm đang trong giai đoạn chuyển giao công nghệ này cho công ty TNHH Thế Giới gen và Công ty TNHH Mediworld để tiếp tục thực hiện triển khai thương mại hóa sản phẩm ra thị trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Thông tư số 43/2014/TT-BYT ngày 24 tháng 11 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế về quản lý thực phẩm chức năng.*
2. *Quyết định số 43/2007/QĐ-TTg ngày 29 tháng 3 năm 2007 của Thủ tướng chính phủ về việc Về việc phê duyệt Đề án “Phát triển công nghiệp Dược và xây dựng mô hình hệ thống cung ứng thuốc của Việt Nam giai đoạn 2007 - 2015 và tầm nhìn đến năm 2020”.*
3. *PGS. TS. Trần Quốc Bình, Áp dụng công nghệ trong phát triển kỹ thuật bào chế thuốc cổ truyền (dạng phiến), Y học cổ truyền Trung ương, năm 2012.*
4. *Nguyễn Xuân Sinh, Phương pháp chế biến thuốc cổ truyền, NXB Y học, 2000.*
5. *GS.TS Nguyễn Minh Đức, Xu hướng sử dụng dược liệu thiên nhiên và thực phẩm chức năng hiện nay: một số tình hình thực tế tại Việt Nam, 2012.*
6. *GS.TS Nguyễn Minh Đức, Một số công trình nghiên cứu về sản xuất thuốc và thực phẩm chức năng từ dược liệu, 2012.*
7. *Khứu Kiều Diễm Thi, Lê Thanh Diễm, Võ Phước hải, Bài giảng thực hành dược khoa, Khoa dược, Đại học Võ Trường Toản, 116 trang, 2013.*
8. *Hà Linh, Công nghệ nano - Xu hướng nâng tầm giá trị cây thuốc Việt, Dantri, 2014.*
9. *Lê Thị Hoa, Tổng hợp Nanocurcumin từ củ nghệ tươi, 61 trang, năm 2016*
10. *Trương Công Trị, Khuru Mỹ Lệ, Nguyễn Minh Đức, Nghiên cứu bào chế hệ tiểu phân Nano của rutin, Y học TP. Hồ Chí Minh, tập 15, Phụ bản của Số 1, năm 2011.*
11. *Le Van Giat, Do Thanh Sinh, Tran Phuc Toan, High Concentration Nanocurcumin Fabrication By. Wet Milling Method Curcumin With Glassball, semanticscholar.org, 2014*
12. *Siegel, Richard W. ; Hu, Evelyn ; Roco, M.C. ; Cox, Donald M. ; Goronkin, Herb, Nanostructure Science and Technology. A Worldwide Study, 363pp, 1999.*
13. *Sandeep Singh Bhadoriya, Ankit Mangal , Narendra Madoriya, Pankaj Dixit, Bioavailability and bioactivity enhancement of herbal drugs by “Nanotechnology”, Medipoeia, 6pp, 2012.*

14. Richard W. Siegel, Evelyn Hu. *Nanostructure Science and Technology: R & D Status and Trends in Nanoparticles, Nanostructured Materials and Nanodevices*, Springer Science & Business Media, 30 thg 9, 1999 - 342 trang.
15. González S, Pathak MA, Cuevas J, Villarrubia VG, & Fitzpatrick TB (1997). *Topical or oral administration with an extract of Polypodium leucotomos prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 13 (1-2), 50-60 PMID: 9361129.
16. William A. Goddard III, Donald Brenner, Sergey Edward Lyshevski, Gerald J Iafrate, *Handbook of Nanoscience, Engineering, and Technology, Second Edition*, CRC Press, 1080pp, 2007.
17. Hesham Abdul Aziz, Kok Khiang Peh, Yvonne Tze Fung Tan, *Solubility of core materials in aqueous polymeric solution effect on microencapsulation of curcumin, Drug development and industrial pharmacy*, 2007.
18. *Phương pháp phương pháp như Nano hóa, bổ sung các chất phụ trợ bioperin, tổng hợp đồng phân...*<http://www.thuocqui.net/nghe-nano-curcumin-60v-500mg.html>
19. <http://vads.org.vn/vi-VN/tintuc/33/52/Default.aspx>
20. <https://traditionalmedicine.conferenceseries.com/>
21. <https://beasun.vn/da-tim-ra-hoat-chat-chong-nang-ki-dieu-nhat-ma-it-ai-biet.html>
22. <http://medicare.health.vn/cong-dong/tai-lieu/bai-3-cac-phuong-phap-va-ki-thuat-bao-che-che-bien-vi-thuoc>
23. <http://www.thuocqui.net/tim-hieu-ve-curcumin-phytosome.html>
24. <http://saokimpharma.com/vi/nghien-cuu-phat-trien/su-phat-trien-cong-nghe-bao-che-hien-dai-trong-san-xuat-thuoc-vien.html>