

## NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ NANO POLYMER CHỨA CURCUMIN BẰNG PHƯƠNG PHÁP NHŨ HOÁ BỐC HƠI DUNG MÔI

Nguyễn Hoàng Hiệp<sup>1</sup>, Nguyễn Ngọc Thạch<sup>1</sup>, Vũ Thị Trang<sup>1</sup>  
Vũ Tiến Thắng<sup>1,2</sup>, Phạm Văn Hiến<sup>1</sup>, Nguyễn Trọng Điệp<sup>1\*</sup>

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Bào chế được hệ tiểu phân nano polymer curcumin. **Phương pháp nghiên cứu:** Bào chế nano polymer bằng nhũ hoá bốc hơi dung môi, rắn hoá bằng phun sấy và đánh giá một số đặc tính của hệ tiểu phân nano polymer bằng các phương pháp hóa lý. **Kết quả:** Khảo sát xây dựng được công thức bào chế nano polymer curcumin gồm polymer là Eudragit RS 100 (tỷ lệ Eudragit/curcumin là 1/1 (kl/kl)); chất diện hoạt là Tween 80, nồng độ 2%; tỷ lệ pha nội/pha ngoại là 3/20 (tt/tt). Đã khảo sát lựa chọn được một số thông số quá quy trình là: tốc độ nhũ hóa 800 vòng/phút trong 5 phút; tốc độ đồng nhất 6000 vòng/phút trong 10 phút, thời gian bốc hơi dung môi 3 giờ. Hệ tiểu phân nano polymer được rắn hoá bằng phương pháp phun sấy thu được bột màu vàng, khô, to, đồng nhất, độ ẩm  $2,38 \pm 0,01\%$ , hàm lượng curcumin  $9,39 \pm 0,1$  mg/g. Sau khi tái phân tán lại trong nước cho kích thước tiểu phân (KTTP) là  $102,4 \pm 10,4$  nm; chỉ số đa phân tán là  $0,45 \pm 0,04$ ; thế zeta là  $4,6 \pm 0,34$ ; độ hoà tan *in vitro* sau 10 phút của curcumin đạt 85,41% và độ tan của curcumin là  $582,7 \pm 21,9$   $\mu\text{g/mL}$ . **Kết luận:** Đã bào chế và đánh giá được một số đặc tính của hệ tiểu phân nano polymer curcumin.

**Từ khóa:** Curcumin; Nano polymer; Nhũ hoá bốc hơi dung môi.

## PREPARATION OF CURCUMIN-LOADED POLYMERIC NANOPARTICLES USING EMULSIFICATION-EVAPORATION TECHNIQUE

### Abstract

**Objectives:** To prepare the curcumin-loaded polymeric nanoparticles. **Methods:** Preparation of curcumin-loaded polymeric nanoparticles using emulsification

<sup>1</sup>Học viện Quân y

<sup>2</sup>Bệnh viện Quân y 110, Cục Hậu cần, Quân khu 1

\* Tác giả liên hệ: Nguyễn Trọng Điệp (diepvmmu@gmail.com)

Ngày nhận bài: 30/3/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 15/5/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i5.337>

solvent evaporation technique, solidification by spray drying method, and evaluation of some physicochemical properties of prepared curcumin-loaded polymeric nanoparticles. **Results:** The formulation of curcumin-loaded polymeric nanoparticles was chosen, including the type of polymer was Eudragit RS100 (with the Eudragit/Curcumin ratio was 1/1 (w/w)); Tween 80 was chosen as the surfactant with the concentration at 2% in water; internal phase/external phase ratio was 3/20 (v/v). Some in-processing parameters were investigated and selected, including the emulsifying stirring speed at 800 r.p.m for 5 minutes, homogenization stirring speed at 6000 r.p.m for 10 minutes, and solvent evaporation time for 3 hours. The prepared curcumin-loaded polymeric nanoparticle suspensions were solidified using the spray drying method to obtain a yellow, dry, and homogenous powder; the moisture content was  $2.38 \pm 0.01\%$ ; the curcumin content was  $9.39 \pm 0.1$  mg/g. After re-dispersing in water, the particle size was  $102.4 \pm 1.04$  nm, the polydispersity index was  $0.45 \pm 0.04$ , and the Zeta potential was  $4.6 \pm 0.34$ ; the *in-vitro* dissolution test of curcumin released from polymeric nanoparticles was 85.41% at 10<sup>th</sup> minute, and the solubility of curcumin from polymeric nanoparticle was  $582.7 \pm 21.9$   $\mu\text{g/mL}$ . **Conclusion:** The study prepared and evaluated some physicochemical properties of curcumin-loaded polymeric nanoparticles.

**Keywords:** Curcumin; Polymeric nanoparticle; Emulsification-evaporation technique.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Curcumin là hoạt chất thuộc nhóm polyphenol có trong thân rễ của một số loài nghệ, đặc biệt là nghệ vàng (*Curcuma longa L.*) đã được chứng minh có tác dụng chống oxy hóa, chống viêm, chống xơ vữa động mạch, làm liền các vết loét đường tiêu hóa, điều trị đầy hơi, vàng da, chống ung thư [9]. Tuy nhiên, curcumin thuộc nhóm IV trong hệ thống phân loại sinh dược học (BCS-biopharmaceutical classification system) có độ tan và tính

thấm kém, vì vậy các dạng bào chế thông thường chứa curcumin có sinh khả dụng thấp và tác dụng điều trị khi sử dụng theo đường uống là ít hiệu quả [10]. Do vậy, để cải thiện độ tan và tính thấm nhằm tăng sinh khả dụng của curcumin đang được nhiều nghiên cứu quan tâm. Một trong các hướng đi là bào chế dưới dạng nano với các ưu điểm như cải thiện độ tan, tính thấm cho những dược chất kém tan, kém thấm, bảo vệ và vận chuyển dược chất tới đích [9]. Ở nước ta hiện nay, việc

bào chế nano chứa curcumin đã được phát triển, một số đã được nghiên cứu sản xuất trên quy mô lớn, nhưng mức độ cung cấp cho thị trường vẫn còn hạn chế. Ngoài ra, các phương pháp đã công bố đều cơ bản tập trung vào việc bào chế các dạng tiểu phân nano bằng phương pháp nghiền, bằng phytosome hoá [1], bào chế nhũ tương nano [3], bào chế hệ nano sử dụng chất mang lipid [5], dạng PEG (polyethylenglycol) hoá [1], phương pháp đảo pha [4]. Chưa có công bố nào về việc bào chế hệ nano polymer chứa curcumin bằng phương pháp nhũ hoá bốc hơi dung môi. Để góp phần làm phong phú thêm cho việc bào chế các nguyên liệu nano chứa curcumin, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Bào chế nano polymer chứa curcumin bằng phương pháp nhũ hoá bốc hơi dung môi và đánh giá một số đặc tính của sản phẩm bào chế được.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

\* *Nguyên liệu:*

Curcumin (hàm lượng 95,7%) được cung cấp bởi công ty Ambe Phytoextracts Pvt. Ltd, Ấn Độ. Chuẩn curcumin (số kiểm soát WS.0118341.01, hàm lượng 99,56%) được cung cấp bởi Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương. Các nguyên liệu, hoá chất như Eudragit RS100, PEG

6000, PVP K30, Eudragit RL PO, ethyl acetat (EC), dicloromethan (DCM), cồn 96°, Tween 80, Span 80, maltodextrin, chloroform, methanol, aerosil đạt tiêu chuẩn dược dụng.

\* *Thiết bị, dụng cụ thiết bị:*

Máy khuấy từ IK RW16 (Hàn Quốc), máy đồng nhất hoá, máy khuấy trộn IKA RW16 (Hàn Quốc), cân phân tích Satirius CP224S (Mỹ), cân kỹ thuật (Satirius-Mỹ), máy đo quang phổ UV-VIS UVD-2960 (Mỹ), máy đo KTTTP, thế zeta, chỉ số PDI Nanosizer SZ 100 (Nhật Bản), máy phun sấy cao tốc LPG5 (Trung Quốc), máy cắt quay chân không EYELA N1200B (Đức), máy lắc xoáy Vision VS-201P (Hàn Quốc), máy thử độ hòa tan NE6-COPD Copley (Anh), kính hiển vi điện tử quét HITACHI S-4800 (Nhật Bản) và các dụng cụ thông dụng khác.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

\* *Xây dựng công thức bào chế hệ tiểu phân nano polymer chứa curcumin:*

Cân 0,1g curcumin và một lượng polymer cần khảo sát theo các tỷ lệ khác nhau và hoà tan trong 30 mL DCM và thêm chất diện hoạt ở nồng độ thích hợp để thu được pha nội. Pha ngoại được chuẩn bị bằng việc hoà tan chất diện hoạt theo từng khảo sát trong nước cất. Thêm từ từ từng giọt pha nội vào pha ngoại, đồng thời sử dụng máy khuấy cơ với tốc độ và thời gian thích

hợp. Sau đó, chuyển sang bước đồng nhất hoá sử dụng máy trộn cao tốc với tốc độ và thời gian được khảo sát. Duy trì nhiệt độ 10 - 15°C trong suốt quá trình phối trộn và nhũ hoá. Sử dụng thiết bị khuấy từ, khuấy trộn ở điều kiện phòng trong 3 giờ để bốc hơi hết dung môi hữu cơ trong hệ. Các thông số cần khảo sát trong quá trình gồm: Loại polymer, tỷ lệ polymer/dược chất, loại chất diện hoạt trong pha ngoại, tỷ lệ chất diện hoạt, tỷ lệ pha nội/pha ngoại.

*\* Khảo sát lựa chọn một số thông số kỹ thuật trong giai đoạn phối trộn và đồng nhất hoá:*

Thực hiện bào chế theo công thức đã khảo sát lựa chọn. Các thông số của quá trình khảo sát lựa chọn trong giai đoạn này gồm: Tốc độ và thời gian phối trộn pha nội vào pha ngoại, tốc độ và thời gian đồng nhất hoá. Đánh giá qua một số chỉ tiêu: KTTP trung bình, thế zeta, chỉ số đa phân tán (PDI).

*\* Rắn hoá hệ tiểu phân nano polymer chứa curcumin bằng phương pháp phun sấy:*

Cân một 30g hệ bào chế được, thêm 7g maltodextrin và 7g aerosil và phân tán trong khoảng 600g nước để chuẩn bị dịch phun sấy. Phun sấy ở điều kiện nhiệt độ khí cấp đầu vào là 130°C (tương ứng nhiệt độ khí đầu ra khoảng 80°C), tốc độ cấp dịch 10 mL/phút,

áp suất khí nén quay ly tâm tạo bột là 2 Bar.

*\* Đánh giá một số đặc tính của bột hệ tiểu phân nano polymer chứa curcumin:*

Đánh giá một số đặc tính của hệ tiểu phân nano polymer curcumin bào chế được gồm: Cảm quan, hàm ẩm, hình thái kích thước tiểu phân qua đo SEM, hàm lượng curcumin trong bột, khả năng tái phân tán, KTTP, thế zeta, PDI, độ tan, độ hoà tan.

Định lượng curcumin trong hệ tiểu phân nano bào chế được bằng phương pháp UV-VIS ở bước sóng 425 nm. Chuẩn gốc được pha trong MeOH. Chuẩn làm việc được chuẩn bị bằng pha loãng dung dịch chuẩn gốc trong dung dịch Tween 80 nồng độ 2%. Mẫu thử được chuẩn bị ở nồng độ phù hợp bằng pha loãng trong dung dịch Tween 80 nồng độ 2%.

Bột hệ tiểu phân nano curcumin sau khi phun sấy được tái phân tán trong nước, lọc loại phần tá dược không tan qua giấy lọc Whatman. Pha loãng ở nồng độ thích hợp bằng nước. Tiến hành đo KTTP và PDI trên máy SZ 100, cuvet nhựa, nhiệt độ buồng đo 25°C. Sử dụng cuvet chuyên dụng điện cực bằng đồng để đo thế Zeta.

Độ tan, độ hoà tan của curcumin trong bột phun sấy và trong nguyên liệu: Thực hiện theo phương pháp của Dương Thị Hồng Ánh và CS [2].

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

**1. Kết quả nghiên cứu xây dựng công thức bào chế hệ tiểu phân nano polymer chứa curcumin**

\* *Kết quả khảo sát ảnh hưởng của loại polymer:*

Tốc độ nhũ hoá là 800 vòng/phút trong 5 phút, tốc độ đồng nhất hoá 4000 vòng/phút trong 10 phút, thời gian bốc hơi dung môi là 3 giờ. Tween 80 sử dụng cho pha ngoại là 4g. Các polymer khảo sát gồm: PEG 6000, PVP K30, Eudragit RL PO, ethylacetat, Eudragit RS 100. Sau khi bào chế, các mẫu được kiểm tra cảm quan, KTTP và PDI. Kết quả được trình bày trong bảng 1.

**Bảng 1.** Kết quả khảo sát ảnh hưởng của loại polyme đến một số đặc tính của hệ nano polymer curcumin bào chế được ( $\bar{X} \pm SD$ , n = 3).

Loại polyme	Cảm quan	KTTP (nm)	PDI
PEG 6000	Không đạt (tủa curcumin)	-	-
PVP K30	Đạt	1460 ± 269	1,35 ± 0,12
Eudragit RL PO	Đạt	136 ± 13	1,11 ± 0,14
EC	Không đạt (tủa curcumin)	-	-
Eudragit RS 100	Đạt	259 ± 12	0,40 ± 0,04

Kết quả bảng 1 cho thấy sử dụng PEG 6000 và ethylacetat gây kết tủa curcumin trong pha nội, không đảm bảo yêu cầu thí nghiệm. Với các loại polymer còn lại đều có cảm quan đạt yêu cầu. Sử dụng PVP K30 cho KTTP quá lớn nên không phù hợp. Với 2 loại Eudragit đều cho KTTP tương đối nhỏ, tuy nhiên khi xét về thể PDI thì chỉ có Eudragit RS 100 là đạt yêu cầu (PDI nên < 0,5 để tạo hệ ổn định). Vì vậy, Eudragit RS 100 được lựa chọn để thực hiện các thí nghiệm tiếp theo.

\* *Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ polymer/dược chất:*

Thực hiện tương tự như khảo sát lựa chọn loại polymer, tá dược polymer sử dụng là Eudragit RS 100 với các lượng khác nhau từ 0,05 - 0,3g tương ứng với tỷ lệ polymer/dược chất từ 1:2 đến 3:1. Kết quả được trình bày ở bảng 2.

**Bảng 2.** Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ polymer/dược chất đến một số đặc tính của hệ nano polymer curcumin bào chế được ( $\bar{X} \pm SD$ , n = 3).

Lượng Eudragit RS 100 (g)	Tỷ lệ Eudragit RS100/curcumin	Cảm quan	KTTP (nm)	PDI
0,05	0,5:1	Không đạt (tủa curcumin)	-	-
0,1	1:1	Đạt	240 ± 8	0,30 ± 0,05
0,15	1,5:1	Đạt	259 ± 21	0,40 ± 0,05
0,2	2:1	Đạt	227 ± 9	0,41 ± 0,06
0,3	3:1	Đạt	263 ± 22	0,42 ± 0,04

Kết quả bảng 2 cho thấy: Khi sử dụng với tỷ lệ 2:1, curcumin bị tủa trong pha nội. Khi sử dụng tỷ lệ polymer/dược chất từ 1:1 đến 3:1 đều cho hệ nhũ tương bền vững, KTTP và PDI đều đạt yêu cầu trong khoảng khảo sát. Tuy nhiên, khi sử dụng với tỷ lệ 1:1 thì đã đạt được độ ổn định vật lý về KTTP và chỉ số PDI, khi tăng lượng polymer lên thì KTTP và PDI thay đổi không đáng kể. Ngoài ra, khi sử dụng lượng lớn polymer còn xuất hiện nguy cơ các polymer trương nở, kết dính các tiểu phân, ảnh hưởng đến khả năng giải

phóng dược chất. Từ kết quả này, lựa chọn tỷ lệ Eudragit RS 100/curcumin là 1:1.

*\* Khảo sát lựa chọn tỷ lệ chất diện hoạt trong pha nội và pha ngoại:*

Thực hiện như khảo sát lựa chọn tỷ lệ polymer/dược chất, sử dụng Eudragit RS 100 là 0,1g. Pha nội sử dụng Span 80 với các lượng từ 0 - 1,2g. Tween 80 là chất diện hoạt sử dụng cho pha ngoại với lượng từ 4 - 2,8g. Tổng lượng chất diện hoạt ở cả 2 pha là 4g. Kết quả đánh giá được trình bày trong bảng 3.

**Bảng 3.** Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ chất diện hoạt trong 2 pha đến một số đặc tính của hệ nano polymer curcumin bào chế được ( $\bar{X} \pm SD$ , n = 3).

Tỷ lệ Tween 80:Span (g/g)	Tween 80 (g)	Span 80 (g)	Cảm quan	KTTP (nm)	PDI
10/0	4	0	Đạt	240 ± 10	0,30 ± 0,03
9/1	3,6	0,4	Không đạt	-	-
8/2	3,2	0,8	Không đạt	-	-
7/3	2,8	1,2	Không đạt	-	-

Kết quả bảng 3 cho thấy, phối hợp Tween 80 và Span 80 với các tỷ lệ khác nhau có ảnh hưởng trực tiếp tới quá trình tạo nhũ tương. Trên thực tế khảo sát, khi thêm chất diện hoạt pha nội là Span 80 với bất cứ tỷ lệ nào đều không hình thành được nhũ tương hoàn chỉnh. Vì vậy, chỉ lựa chọn chất diện hoạt là Tween 80 cho pha ngoại

*\* Kết quả khảo sát lựa chọn nồng độ Tween 80 trong pha ngoại:*

Thực hiện tương tự khảo sát lựa chọn tỷ lệ chất diện hoạt trong pha nội và pha ngoại. Sử dụng 0,1g Eudragit 100. Tween 80 được sử dụng với các lượng từ 0,4 - 6g tương ứng với nồng độ trong pha ngoại từ 0,2 - 3%. Kết quả đánh giá được trình bày trong bảng 4.

**Bảng 4.** Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nồng độ Tween 80 đến một số đặc tính của hệ nano polymer curcumin bào chế được ( $\bar{X} \pm SD$ , n = 3).

Tỷ lệ (%)	Cảm quan	KTTP (nm)	PDI
0,2	Phân lớp, không hình thành nhũ tương	-	-
0,5	Phân lớp, không hình thành nhũ tương	-	-
1	Phân lớp, không hình thành nhũ tương	-	-
2	Hình thành nhũ tương đồng nhất	240 ± 10	0,30 ± 0,03
3	Hình thành nhũ tương đồng nhất	102 ± 10	0,75 ± 0,13

Kết quả từ bảng 4 cho thấy, khi sử dụng nồng độ Tween từ 0,2 - 1%, do chưa đủ nồng độ chất diện hoạt pha ngoại để giảm sức căng bề mặt, giảm năng lượng giao thoa của pha nội phân tán vào pha ngoại, nên hệ nhũ tương chưa được hình thành và bị phân lớp ngay. Khi sử dụng Tween 80 với nồng độ 2 - 3% thì đã hình thành được dạng nhũ tương đồng nhất, có KTTP tương đối nhỏ (< 250 nm). Thực tế cho thấy, khi sử dụng Tween 80 với nồng độ 3% thì mặc dù KTTP bé hơn (102 nm), tuy nhiên chỉ số PDI là khá lớn (0,75) nên

hệ tiêu phân nano bào chế được sẽ kém ổn định, có xu hướng kết tập lại để tạo thành các hạt có kích thước lớn hơn. Vì vậy, lựa chọn tỷ lệ Tween trong pha ngoại là 2% để tiến hành các khảo sát tiếp theo.

\* *Khảo sát lựa chọn tỷ lệ pha nội/pha ngoại:*

Thực hiện tương tự như trên, sử dụng 0,1g Eudragit 100. Tween 80 được sử dụng với lượng 4g. Lượng nước pha ngoại được khảo sát từ 100 - 200 mL. Kết quả đánh giá được trình bày trong bảng 5.

**Bảng 5.** Tỷ lệ khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ pha nội/pha ngoại đến một số đặc tính của hệ nano polymer curcumin bào chế được ( $\bar{X} \pm SD$ , n = 3).

Tỷ lệ pha nội/ pha ngoại	Pha nội (mL)	Pha ngoại (mL)	Cảm quan	KTTPTB (nm)	PDI
3:10	30	100	Không đạt	-	-
3:15	30	150	Không đạt	-	-
3:20	30	200	Đạt	240 ± 10	0,30 ± 0,03

Kết quả ở bảng 5 cho thấy, khi sử dụng lượng pha ngoại ít từ tỷ lệ 3:10 đến 3:15, (tương đương tỷ lệ pha nội/pha ngoại ở mức cao), không đủ để dung nạp được lượng lớn pha nội, nên ảnh hưởng lớn tới việc hình thành nhũ tương. Mẫu N3 có sự ổn định cao về mặt thể chất, KTTP trung bình và PDI nhỏ. Vì vậy, lựa chọn tỷ lệ pha nội trên pha ngoại là 3:20 cho các khảo sát tiếp theo.

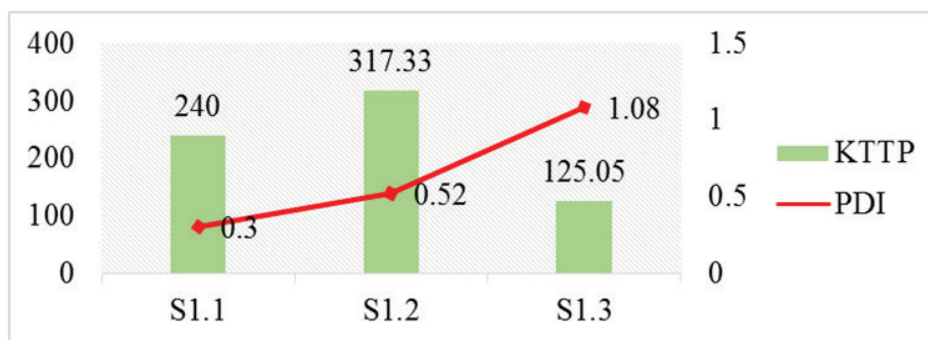


## 2. Kết quả khảo sát lựa chọn một số thông số kỹ thuật trong bào chế hệ nano polymer chứa curcumin

\* *Kết quả khảo sát lựa chọn cách thức khuấy trộn:*

Thực hiện tương tự như phần khảo sát lựa chọn tỷ lệ pha nội/pha ngoại. Sử dụng 0,1g Eudragit RS100, 4g Tween 80 và 200 mL nước cất. Ở bước phối trộn pha nội vào pha ngoại, thực hiện khuấy trộn với các tốc độ khác nhau. Trong đó mẫu S1.1 sử dụng máy khuấy cơ (5 phút, tốc độ 800 vòng/phút) để phân tán pha nội vào pha ngoại, sau đó đồng nhất hóa bằng

máy đồng nhất hóa tốc độ cao (10 phút, tốc độ 4000 vòng/phút), cuối cùng bốc hơi dung môi pha nội để tạo hỗn dịch bằng máy khuấy từ (3 giờ). Mẫu S1.2 đồng nhất hóa tốc độ cao ở 2000 vòng/phút (5 phút), sau đó tăng lên 4000 vòng/phút (10 phút), bốc hơi dung môi pha nội để tạo hỗn dịch bằng máy khuấy từ (trong 3 giờ). Mẫu S1.3 sử dụng máy khuấy cơ (5 phút, tốc độ 800 vòng/phút) phối hợp pha, bốc hơi dung môi pha nội bằng máy khuấy từ (3 giờ). Sau đó sử dụng máy đồng nhất hóa tốc độ cao (10 phút, tốc độ 4000 vòng/phút). Kết quả đánh giá được trình bày trong hình 1.



**Hình 1.** Kết quả ảnh hưởng của cách thức phối trộn đến KTTP và PDI của hệ nano polymer chứa nano curcumin bào chế được.

Kết quả từ hình 1 cho thấy, mẫu S1.3 cho KTTP nhỏ nhất nhưng có PDI lớn ( $> 1$ ), nguyên nhân ở đây là do chưa đủ thời gian và lực để đồng nhất hóa, dẫn đến khả năng phân tán và sự đồng đều về KTTP kém nên PDI cao. Với hai mẫu còn lại, mẫu S1.1 cho KTTP

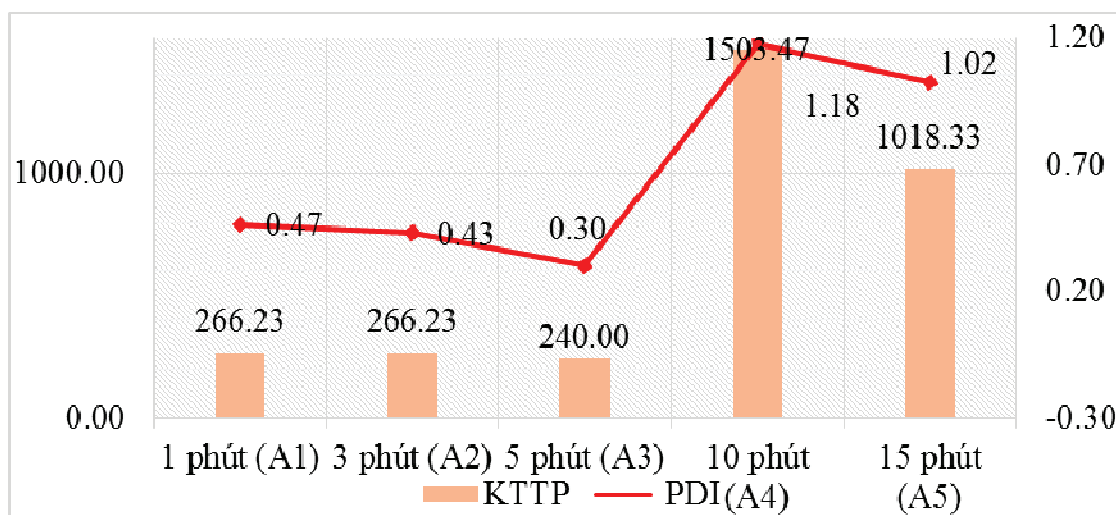
nhỏ hơn, đồng thời chỉ số PDI  $< 0,5$  thể hiện các hạt tiểu phân là tương đối đồng nhất, có khả năng tạo ra hệ ổn định khi phân tán vào môi trường lỏng. Vì vậy, lựa chọn cách thức khuấy trộn là sử dụng máy khuấy cơ (5 phút, tốc độ 800 vòng/phút) để nhũ hóa tạo nhũ

tương, sau đó đồng nhất hóa bằng máy đồng nhất hóa tốc độ cao (10 phút, tốc độ 4000 vòng/phút), cuối cùng bốc hơi dung môi pha nội.

\* *Kết quả khảo sát thời gian phân tán pha dầu vào pha nước:*

Thực hiện tương tự như phần khảo sát lựa chọn cách thức khuấy trộn. Sử dụng

máy khuấy cơ tốc độ 800 vòng/phút để phân tán pha dầu vào pha nước với các khoảng thời gian khác nhau, sau đó đồng nhất hóa bằng máy đồng nhất hóa với tốc độ 4000 vòng/phút × 10 phút, cuối cùng bốc hơi dung môi pha nội trong thời gian 3 giờ. Kết quả về KTTP và PDI được trình bày trong hình 2.

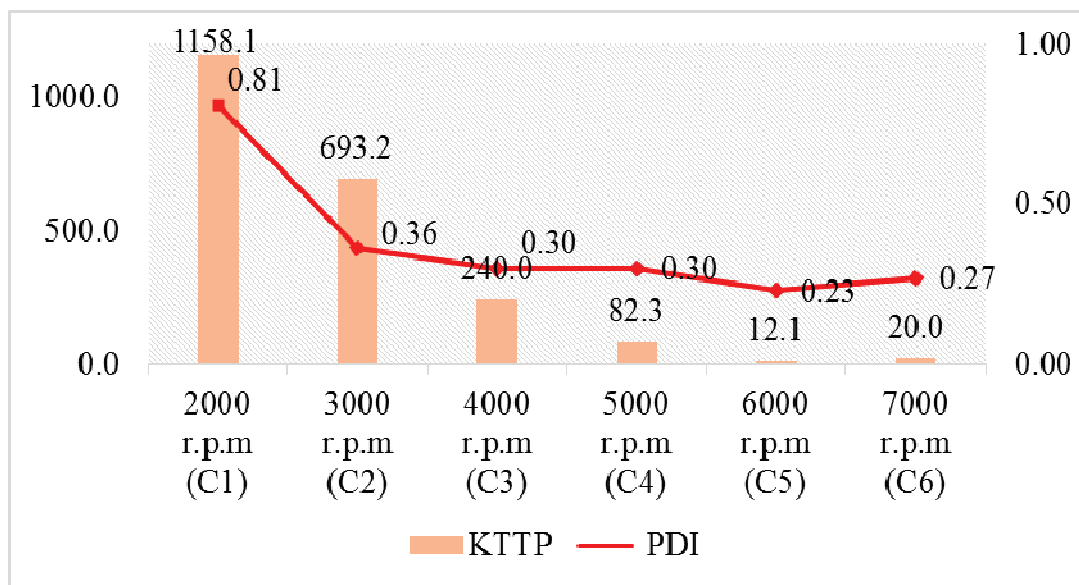


**Hình 2.** Kết quả ảnh hưởng của thời gian phân tán pha dầu vào pha nước đến KTTP và PDI của hệ nano polymer chứa nano curcumin bào chế được.

Kết quả hình 2 cho thấy khi tăng thời gian phân tán pha nội vào pha ngoại từ 1 phút lên 5 phút thì KTTP và PDI có xu hướng giảm. Tiếp tục kéo dài thời gian nhũ hóa lên 10 phút và 15 phút thì KTTP và PDI tăng lên (KTTP > 1000 nm, PDI > 1). Điều này có thể do khi tăng thời gian nhũ hóa, năng lượng sinh ra do ma sát lớn, nhiệt độ tăng lên, sẽ góp phần giúp pha nội phân tán đều trong pha ngoại, các tiểu phân được phân chia nhỏ và đồng đều hơn. Tuy nhiên, nếu thời gian nhũ hóa kéo dài (10 - 15 phút), một lượng lớn dung môi pha nội sẽ bay hơi, gây kết tập tiểu phân, làm cho KTTP và PDI tăng lên. Điều này là phù hợp với nghiên cứu của Rachmawati và CS [8]. Từ kết quả này, lựa chọn thời gian phân tán pha dầu vào pha nước là 5 phút.

\* Kết quả khảo sát lựa chọn tốc độ đồng nhất hoá:

Thực hiện tương tự như khảo sát lựa chọn thời gian phân tán pha dầu vào pha nước. Sử dụng máy khuấy cơ tốc độ 800 vòng/phút × 5 phút, sau đó đồng nhất hóa bằng máy đồng nhất hóa với tốc độ khác nhau trong thời gian 10 phút, cuối cùng bốc hơi dung môi pha nội trong thời gian 3 giờ. Kết quả kiểm tra về KTTP và PDI được trình bày trong hình 3.

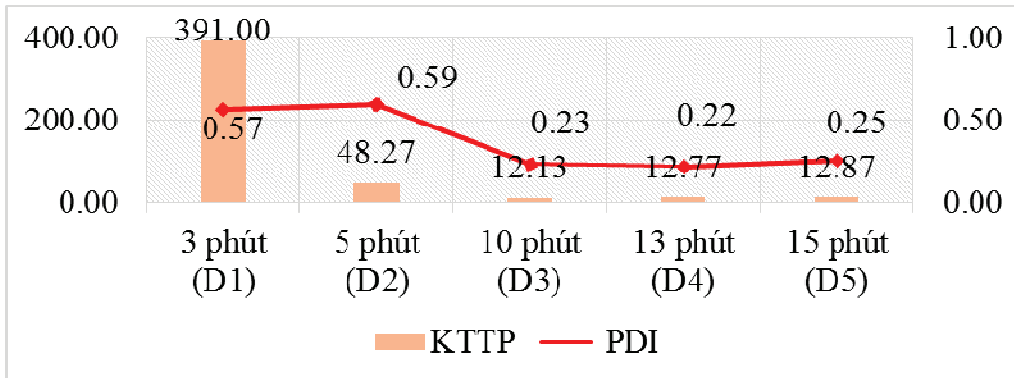


**Hình 3.** Kết quả ảnh hưởng của tốc độ đồng nhất hoá đến KTTP và PDI của hệ tiêu phân nano polymer bào chế được.

Kết quả từ hình 3 cho thấy, KTTP và PDI có xu hướng giảm mạnh khi tăng cường độ đồng nhất. Cụ thể, KTTP và PDI cao nhất ở mẫu C1 khi tốc độ đồng nhất là 2000 vòng/phút (1158,1 nm và 0,81) và thấp nhất ở mẫu C5 khi tốc độ đồng nhất là 6000 vòng/phút (12,1 nm và 0,23). Với mẫu C6, KTTP và PDI tăng trở lại (20 nm và 0,27). Điều này có thể do khi tăng cường độ đồng nhất, lực phân cắt tăng, dẫn đến tiểu phân được chia cắt nhỏ hơn, đồng đều hơn, từ đó KTTP và PDI thấp hơn. Tuy nhiên, việc tiếp tục tăng tốc độ đồng nhất lên 7000 vòng/phút sẽ gây tạo bọt trong quá trình đồng nhất làm cản trở lực tác động lên hỗn dịch, đồng thời lưu giữ các tiểu phân của pha phân tán trong bọt khí dẫn đến hạn chế quá trình phân tán. Kết quả nghiên cứu này là phù hợp với kết quả nghiên cứu của Quintanar-Guerrero D. và CS [7]. Vì vậy, lựa chọn tốc độ đồng nhất hoá là 6000 vòng/phút để thực hiện các khảo sát tiếp theo.

\* Kết quả khảo sát ảnh hưởng của thời gian đồng nhất hoá:

Thực hiện như mô tả ở phần lựa chọn tốc độ đồng nhất hoá. Sử dụng máy khuấy cơ (5 phút, tốc độ 800 vòng/phút) để nhũ hóa tạo nhũ tương, sau đó đồng nhất hóa bằng máy đồng nhất hóa với tốc độ 6000 vòng/phút trong các khoảng thời gian khác nhau, cuối cùng bốc hơi dung môi pha nội trong thời gian 3 giờ. Kết quả kiểm tra về KTTP và PDI được trình bày trong hình 4.



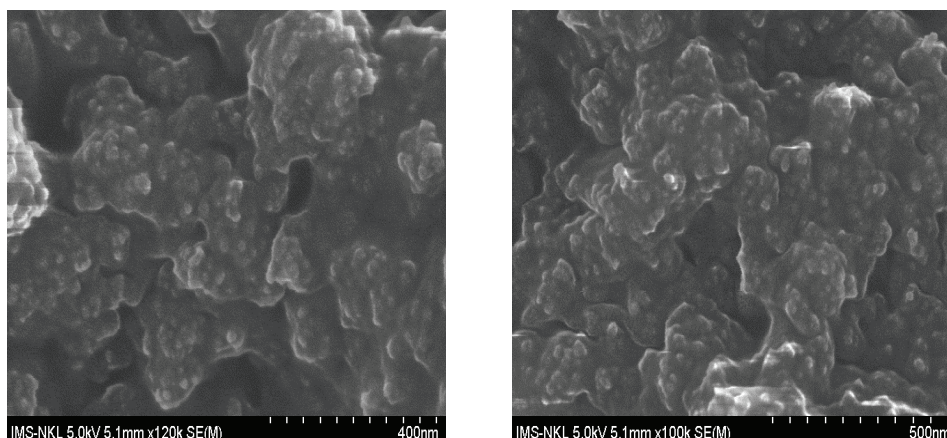
**Hình 4.** Kết quả ảnh hưởng của thời gian đồng nhất hoá đến KTTP và PDI của hệ tiêu phân nano polymer bào chế được.

Kết quả hình 4 cho thấy, khi tăng thời gian đồng nhất từ 3 phút lên 10 phút thì KTTP và PDI có xu hướng giảm dần. Từ 10 phút đến 15 phút, KTTP và PDI có thay đổi, tuy nhiên mức thay đổi này không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này là phù hợp với nghiên cứu của Mora-Huertas và CS [6]. Vì vậy, thời gian đồng nhất hoá 10 phút là phù hợp.

Từ các nghiên cứu trên lựa chọn được công thức bào chế cho hệ tiêu phân nano polymer chứa curcumin gồm: Các thông số cho quá trình bào chế gồm tốc độ khuấy trộn để phân tán pha dầu vào pha nước là 800 vòng/phút

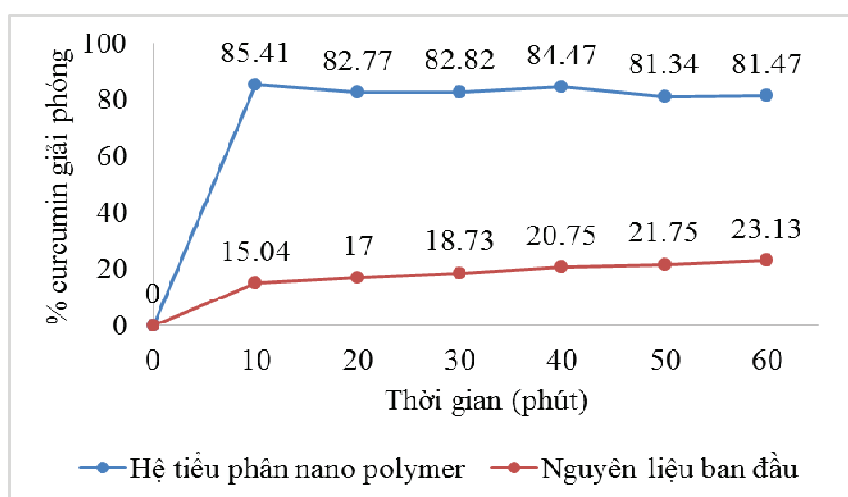
trong 5 phút, tốc độ đồng nhất hoá là 6000 vòng/phút trong 10 phút và thời gian bốc hơi dung môi pha nội là 3 giờ.

Hệ tiêu phân nano polymer chứa curcumin sau khi bào chế được rắn hoá bằng phương pháp phun sấy và xác định một số các đặc tính lý hoá. Kết quả cho thấy bột phun sấy có màu vàng, khô, tơi xốp, độ trơn chảy tốt, đồng nhất; hàm ẩm được xác định là  $2,38 \pm 0,01$  %. Kiểm tra hình thái và kích thước tiêu phân bằng phương pháp chụp SEM cho thấy bề mặt tiêu phân có nhiều nếp gấp, sần sùi, kích thước hạt phun sấy trong khoảng 400 - 500 nm (Hình 5).



**Hình 5.** Hình ảnh chụp SEM của nano polymer curcumin.

Định lượng curcumin trong hệ tiểu phân bào chế được cho thấy hàm lượng curcumin đạt  $9,39 \pm 0,1$  mg/g. Đo khả năng tái phân tán của hệ tiểu phân nanopolymer chứa curcumin dạng bột phun sấy cho thấy KTTP sau phân tán lại là  $102 \pm 10$  nm; chỉ số PDI là  $0,45 \pm 0,04$  và thế zeta của hệ phân tán trong nước là  $4,6 \pm 0,3$ . Kết quả thử độ hoà tan *in-vitro* (Hình 6) cho thấy, mức độ và tốc độ giải phóng curcumin của hệ tiểu phân nano polymer chứa curcumin cao hơn nhiều so với nguyên liệu.



**Hình 6.** Kết quả thử độ hoà tan của curcumin trong hệ tiểu phân nano polymer bào chế được và nguyên liệu ban đầu.

Đo độ tan của curcumin trong hệ tiểu phân nano polymer bào chế được có so sánh với nguyên liệu cho thấy độ tan của curcumin trong hệ tiểu phân nano polymer ( $582,7$   $\mu\text{g/mL}$ ) là cao hơn hẳn so với nguyên liệu ban đầu ( $1,22$   $\mu\text{g/mL}$ ).

## KẾT LUẬN

Đã khảo sát xây dựng được công thức bào chế và một số thông số quy trình bào chế hệ tiểu phân nano polymer curcumin. Công thức bào chế sử dụng tá dược polymer là Eudragit RS 100, tỷ lệ polymer/dược chất 1:1 (kl/kl). Pha nội được pha trong DCM. Pha ngoại sử dụng Tween 80 pha trong nước có nồng độ 2%. Sử dụng máy khuấy cơ để phân tán pha nội vào pha ngoại ở 800 vòng/phút trong 5 phút. Đồng nhất hoá với tốc độ 6000 vòng/phút trong 10 phút. Bốc hơi dung môi trong 3 giờ. Hệ tiểu phân nano polymer chứa curcumin được rắn hoá bằng phun sấy. Bột tạo thành được xác định các đặc tính lý hoá: Độ ẩm, KTTTP, thế zeta, PDI, hàm lượng curcumin. Độ tan của bột khô nano curcumin là 582,6 µg/ml. Đo khả năng giải phóng trên *in-vitro* trong môi trường nước cho thấy sau 10 phút lượng curcumin giải phóng từ hệ tiểu phân nano polymer khoảng 85%, cao hơn nhiều lần so với nguyên liệu curcumin ban đầu (15%).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Thanh Tùng, Nguyễn Thanh Hải, Phan Kế Sơn. Nghiên cứu bào chế curcumin dạng phytosome và dạng

PEG hóa. *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược*. 2018; 34(1): 29-41.

2. Dương Thị Hồng Ánh. Nghiên cứu hệ tiểu phân nano nhằm tăng sinh khả dụng của Curcumin dùng theo đường uống. *Luận án tiến sỹ*. Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội. 2017

3. Dương Thị Hồng Ánh và Nguyễn Thị Tuyết. Nghiên cứu bào chế nhũ tương nano curcumin sử dụng  $\beta$ -cyclodextrin. *Tạp chí Dược học*. 2020; 60(5): 7-11.

4. Dương Thị Hồng Ánh và Nguyễn Xuân Đức. Bào chế nhũ tương nano curcumin bằng phương pháp đảo pha. *Nghiên cứu Dược & Thông tin Thuốc*. 2020; 11(1+2): 29-34.

5. Dương Thị Hồng Ánh và Phạm Thị Hằng. Nghiên cứu bào chế hệ nano chất mang lipid chứa curcumin. *Tạp chí Dược học*. 2018; 58(2): 59-63.

6. Mora-Huertas CE, Fessi H, and Elaissari A. Influence of process and formulation parameters on the formation of submicron particles by solvent displacement and emulsification - diffusion methods: Critical comparison. *Advances in colloid and interface science*. 2011; 163(2): 90-122.

7. Quintanar-Guerrero D, et al. Influence of stabilizing agents and preparative variables on the formation of poly (D, L-lactic acid) nanoparticles by an emulsification-diffusion technique. *International Journal of Pharmaceutics*. 1996; 143(2): 133-141.

8. Rachmawati H, et al. Curcumin-loaded PLA nanoparticles: Formulation and physical evaluation. *Scientia Pharmaceutica*. 2016; 84(1): 191-202.

9. Urošević M, et al. Curcumin: Biological activities and modern pharmaceutical forms. *Antibiotics*. 2022; 11(2): 135.

10. Wahlang B., Pawar Y. B., and Bansal A. K. "Identification of permeability-related hurdles in oral delivery of curcumin using the Caco-2 cell model", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011; 77(2): 275-282.