

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG CÔNG THỨC HỆ NANO TỰ NHũ HÓA CHỨA CURCUMIN

Nguyễn Trọng Điệp¹, Lục Thị Nguyệt¹, Phan Thị Thu Hằng^{1*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng công thức hệ nano tự nhũ hóa chứa curcumin. **Phương pháp nghiên cứu:** Xác định độ tan của curcumin (CUR) trong các tá dược. Lựa chọn pha dầu, chất diện hoạt, đồng diện hoạt trên cơ sở xây dựng giản đồ pha, khảo sát tỷ lệ CUR nạp vào hệ. Hệ nano tự nhũ hóa được đánh giá về: Độ ổn định, mức độ và thời gian phân tán, độ truyền qua, kích thước tiểu phân (KTTP), chỉ số đa phân tán (PDI), thế zeta, hàm lượng CUR, khả năng giải phóng *in vitro*. **Kết quả:** Đã khảo sát được độ tan của CUR trong các loại tá dược; ảnh hưởng của chất diện hoạt, đồng diện hoạt, tỷ lệ của CUR trong hệ. Xây dựng được công thức bào chế hệ nano tự nhũ hóa gồm: CUR 3,5%, dầu thầu dầu 19,3%, cremophore RH40 38,6% và PEG 400 38,6%. Hệ nano tự nhũ hóa sau khi phân tán vào nước có KTTP $36,27 \pm 0,92\text{nm}$, chỉ số PDI là $0,169 \pm 0,04$ và thế zeta $-39,2 \pm 3,01\text{mV}$; khả năng giải phóng *in vitro* của CUR sau 90 phút trong hai môi trường: Dung dịch acid HCl 0,1N và đệm phosphat pH 6,8 tương ứng là 92,42 và 97,75%. **Kết luận:** Đã xây dựng thành công công thức hệ nano tự nhũ hóa chứa CUR.

Từ khóa: Curcumin; Hệ nano tự nhũ hóa; Giản đồ pha.

PREPARATION OF SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM OF CURCUMIN

Abstract

Objectives: To prepare a liquid self-nanoemulsifying drug delivery system containing curcumin. **Methods:** Determining of solubility of curcumin (CUR) in excipients. Selecting the oil phase, surfactant, and co-surfactant based on building a phase diagram and surveying the CUR ratio loaded into the system. The self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDs) were evaluated on stability,

¹Viện Đào tạo Dược, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Phan Thị Thu Hằng (thuhangphanhvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 03/10/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48.515>

degree and dispersion time, transmittance, droplet size, polydispersity index (PDI), zeta potential, CUR content, *in vitro* dissolution studies. **Results:** The solubility of curcumin in excipients was investigated. The influence of successfully surfactants and co-surfactants was investigated on the formation and stability of the self-nanoemulsifying system. Investigate the ratio and effect of curcumin when combined with the liquid system on the droplet size. A formula for preparing a liquid self-nanoemulsifying drug delivery system containing curcumin has been developed, including curcumin 3.5%; castor oil 19.3%; cremophore RH40 38.6% and PEG 400 38.6%. The system has a particle size of $36.27 \pm 0.92\text{nm}$, the polydispersity index is 0.169 ± 0.04 and the zeta potential is $-39.2 \pm 3.01\text{mV}$, the *in vitro* dissolution of SNEDDs-CUR at 90 minutes in media HCl 0.1N and pH 6.8 phosphate buffer are 92.42 and 97.75% respectively. **Conclusion:** The study prepared and evaluated some properties of curcumin self-nanoemulsifying drug delivery system.

Keywords: Curcumin; Self-nanoemulsifying drug delivery system; Phase diagram; Cremophore RH40.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Curcumin là một polyphenol, có nguồn gốc từ củ nghệ *Curcuma longa* L., được sử dụng phổ biến trong điều trị với các tác dụng như chống oxy hóa, chống viêm, kháng khuẩn và ức chế tế bào ung thư... [1]. Theo bảng phân loại sinh dược học (BCS-biopharmaceutical classification system), CUR thuộc nhóm IV, có độ tan và tính thấm kém. Chính độ hòa tan kém trong nước, hấp thu kém ở đường tiêu hóa, kém ổn định trong môi trường kiềm và chuyển hóa nhanh là những cản trở lớn làm hạn chế sinh khả dụng (SKD) của CUR theo đường uống [2]. Một số nghiên cứu gần đây đã được tiến hành nhằm cải thiện SKD cho CUR, trong đó tập trung chủ yếu vào biện pháp

làm tăng độ tan cho CUR như kết hợp với piperin, tạo hệ phân tán rắn, hệ tiểu phân nano, hệ tự vi nhũ hóa,... [3]. Trong các kỹ thuật đó, hệ nano tự nhũ hóa (NTNH) được xem là hướng nghiên cứu hiện đại, có tính khả thi để cải thiện SKD cho thuốc theo đường uống. Do hệ NTNH là hỗn hợp đồng nhất của dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt và hoạt chất nên có tính ổn định tốt, làm tăng độ tan cho hoạt chất, bảo vệ hoạt chất tránh được các tác động của các enzyme trong đường tiêu hóa. Khi tiếp xúc với môi trường hòa tan cùng với sự tác động của khuấy trộn hoặc nhu động đường tiêu hóa, hệ NTNH có khả năng tự nhũ hóa để tạo thành nhũ tương dầu trong nước có kích thước nano, làm tăng diện tích tiếp xúc

với niêm mạc đường tiêu hóa, do đó làm tăng SKD [4]. Mặt khác, các giọt dầu kích thước nano còn được hấp thu qua đường bạch huyết nên tránh được chuyển hóa lần đầu qua gan. Tuy nhiên, các nghiên cứu về hệ NTNH chứa CUR còn hạn chế. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: Xây dựng công thức hệ nano tự nhũ hóa chứa CUR.

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 dầu thầu dầu, Cremophor RH40, Tween 80, PEG 400, transcitol P, ethanol 96%... đạt tiêu chuẩn dược dụng.

* Thiết bị, dụng cụ thiết bị:

Máy khuấy từ IK 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 KTTP, thế zeta, chỉ số PDI Nanosizer SZ 100 (Nhật Bản), máy lắc IKA Vortex GENIUS 3 (Đức), 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

* Xác định độ tan của curcumin trong các loại tá dược:

Cho một lượng dư CUR vào 5,0g tá dược trong cốc có mỏ dung tích 50mL, khuấy từ liên tục 650 vòng/phút trong 8 giờ, để ổn định ở 25°C trong 72 giờ, sau đó ly tâm 10.000 vòng/15 phút. Hút lớp dịch trong phía trên rồi hòa tan trong ethanol 96% đến nồng độ thích hợp. Định lượng CUR bằng phương pháp UV-Vis tại bước sóng 427nm, mẫu trắng là tá dược khảo sát pha loãng cùng điều kiện. Thử nghiệm được tiến hành 3 lần, lấy kết quả trung bình [5].

* Khảo sát lựa chọn chất diện hoạt:

Tiến hành trộn pha dầu và chất diện hoạt theo tỷ lệ 1:1 (kl/kl) trên máy Vortex trong 5 phút rồi pha loãng 50mg hỗn hợp này với 50mL nước cất, khuấy từ trong 2 phút với tốc độ 50 vòng/phút để tạo thành nhũ tương, để ổn định ở nhiệt độ 25 ± 2°C trong 12 giờ. Sau đó đo độ truyền qua trên máy quang phổ UV-Vis, đo KTTP và PDI trên máy Zetasizer Nano [6]. Căn cứ vào kết quả đo độ truyền qua, KTTP và PDI để lựa chọn chất diện hoạt phù hợp.

* Khảo sát lựa chọn chất đồng diện hoạt:

Chuẩn bị pha dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt theo tỷ lệ 1:2:1 (kl/kl). Hỗn hợp này được trộn trên máy Vortex trong 5 phút. Cân 50mg hỗn hợp trên, pha loãng với 50mL nước cất để tạo thành nhũ tương, để ổn

định ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ trong 12 giờ. Sau đó đo độ truyền qua trên máy quang phổ UV-Vis, đo KTTP và PDI trên máy Zetasizer Nano [6]. Căn cứ vào kết quả đo độ truyền qua, KTTP và PDI để lựa chọn được các chất đồng diện hoạt phù hợp.

** Xây dựng giản đồ pha:*

Từ các loại dầu, các chất diện hoạt và đồng diện hoạt khác nhau lựa chọn ở trên, tiến hành phối hợp theo thứ tự sau: Hỗn hợp chất diện hoạt/chất đồng diện hoạt (Smix) được phối hợp theo các tỷ lệ (kl/kl) sau: 3:1, 2:1, 1:1, 1:2 và 1:3. Với mỗi tỷ lệ Smix, tiến hành trộn với pha dầu (O) theo các tỷ lệ là 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 và 9:1 trên máy Vortex tốc độ 500 vòng/phút. Với mỗi hỗn hợp trên, cân 50mg phối hợp với 50mL nước cất, khuấy từ liên tục 50 vòng/phút trong 10 phút để tạo thành nhũ tương, để ổn định trong 48 giờ. Lựa chọn các công thức nhũ tương không bị kết tụ và tách pha để đo KTTP. Sử dụng phần mềm Chemix School 7.0 lập giản đồ pha, trong đó mỗi trục tượng trưng cho dầu, chất diện hoạt và đồng diện hoạt. Vùng hình thành nano nhũ tương là vùng có các công thức cho KTTP nhỏ hơn 200nm. Căn cứ vào giản đồ pha để lựa chọn thành phần của hệ nano tự nhũ hóa [6, 7].

** Khảo sát tỷ lệ curcumin nạp vào hệ nano tự nhũ hóa:*

Phối hợp CUR vào các công thức lựa chọn được từ giản đồ pha theo các

tỷ lệ 3%, 3,5%, 4% (kl/kl), khuấy từ 2 giờ, tốc độ 3000 vòng/phút. Mỗi tỷ lệ khảo sát được chia làm 2 mẫu để thực hiện các thử nghiệm sau:

Mẫu 1: Bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ $4 \pm 2^\circ\text{C}$.

Mẫu 2: Bảo quản ở nhiệt độ phòng ($25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$).

Sau 24 giờ, các mẫu không xuất hiện kết tinh hoặc kết tủa được chất được chọn để đánh giá KTTP, PDI nhằm lựa chọn tỷ lệ CUR phù hợp nhất [6].

** Đánh giá độ ổn định nhiệt động học:*

Các công thức hệ NTNH được ly tâm ở 3500 vòng/phút trong 30 phút, sau đó quan sát sự tách pha, tách lớp. Những công thức ổn định được lựa chọn để đánh giá độ ổn định theo chu kỳ đông rã ở -5°C và 40°C , mỗi nhiệt độ trong 48 giờ [8].

** Đánh giá độ ổn định của hệ nano tự nhũ hóa trong các môi trường:*

Phân tán hệ NTNH trong nước, dung dịch HCl 0,1 N và đệm phosphat pH 6,8 với tỷ lệ pha loãng 50, 100, 1000 lần, khuấy trộn với tốc độ 100 vòng/phút. Để ổn định trong 12 giờ ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ và quan sát độ ổn định của nhũ tương [8].

** Đánh giá mức độ và thời gian phân tán:*

Cho 1mL hệ tự nhũ hóa vào 500mL nước cất ở nhiệt độ phòng, khuấy từ với tốc độ 50 vòng/phút. Độ phân tán

của các công thức được đánh giá cảm quan theo hệ thống phân loại sau:

Mức A: Hình thành nhũ tương nhanh (< 1 phút), trong suốt hoặc có màu hơi xanh xuất hiện.

Mức B: Thời gian hình thành nhũ tương ngắn, màu hơi đục, trắng xanh.

Mức C: Tạo nhũ tương trắng sữa trong khoảng 2 phút.

Mức D: Thời gian hình thành nhũ tương dài hơn 2 phút, mờ đục, trắng xám, có xuất hiện một lượng dầu nhỏ.

Mức E: Khả năng tạo nhũ tương kém, tách pha và có lớp dầu nổi trên bề mặt.

Các công thức đáp ứng yêu cầu của mức A và B được đo KTTTP và PDI [8].

** Độ truyền qua:*

Độ truyền qua là thông số dùng để đánh giá tính đẳng hướng của nano nhũ tương, đồng thời có thể dự đoán KTTTP của hệ NTNH, độ truyền qua càng cao chứng tỏ KTTTP càng nhỏ. Cân 50mg hệ tự nhũ hóa, pha loãng với 50mL nước cất 2 lần. Độ truyền qua T được xác định bằng máy quang phổ UV-Vis ở bước sóng 650nm [8].

** Kích thước tiểu phân, chỉ số đa phân tán, thế zeta:*

Sử dụng phương pháp tán xạ ánh sáng động trên thiết bị đo KTTTP Zetasizer Nano. Hệ được pha loãng với nước cất 2 lần theo tỷ lệ 1:200 (tt/tt), khuấy từ với tốc độ 50 vòng/phút trong 2 phút để tạo thành nhũ tương. Sử dụng cuvet nhựa, chỉ số khúc xạ RI là 1,4155 -

1,4175 [7]. Hệ đạt yêu cầu khi KTTTP < 200nm, PDI ≤ 0,3, thế zeta > ± 30mV.

** Hàm lượng curcumin trong hệ nano tự nhũ hóa:*

Cân một lượng hệ NTNH tương đương với 10mg CUR trong bình định mức 100mL, thêm khoảng 70mL ethanol 96%, lắc siêu âm đến khi CUR tan hoàn toàn, bổ sung ethanol 96% vừa đủ đến vạch. Pha loãng dung dịch trên đến nồng độ thích hợp trước khi đo quang ở bước sóng cực đại hấp thụ. Mẫu trắng là hệ tá dược trong môi trường cần đo. Dựa vào phương trình đường chuẩn, tính được hàm lượng CUR thực tế có trong hệ NTNH.

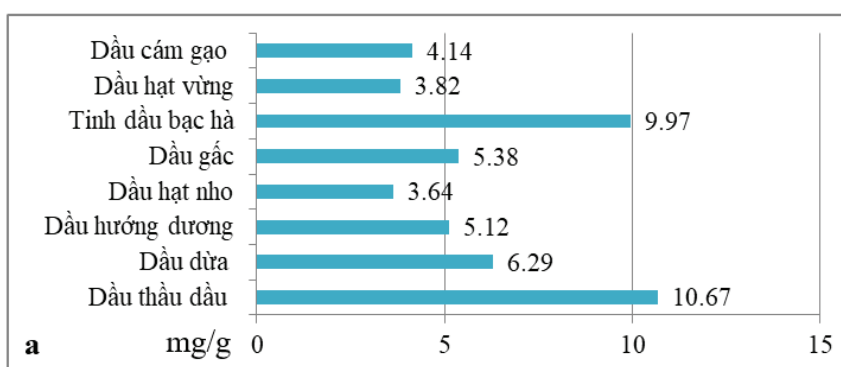
** Đánh giá khả năng giải phóng in vitro của curcumin trong hệ nano tự nhũ hóa:*

Thiết bị: Máy đo độ hòa tan kiểu giỏ quay. Môi trường hòa tan: 900mL dung dịch acid HCl 0,1N hoặc đệm phosphat pH 6,8. Nhiệt độ môi trường hòa tan: 37 ± 0,5°C. Tốc độ khuấy: 50 vòng/phút. Cách tiến hành: cân chính xác khoảng 5,25mg CUR nguyên liệu hoặc hệ NTNH tương đương với 5,25mg CUR rồi đóng vào nang số "0" ngay trước khi thử. Tiến hành thử độ hòa tan với các điều kiện như trên. Tại các thời điểm đo, lấy khoảng 5mL môi trường thử, đồng thời bổ sung 5mL môi trường mới. Dịch thử độ hòa tan được lọc qua màng 0,45µm và tiến hành định lượng bằng phương pháp UV-Vis. Mẫu trắng là dung dịch acid HCl 0,1N hoặc đệm phosphat pH 6,8 [9].

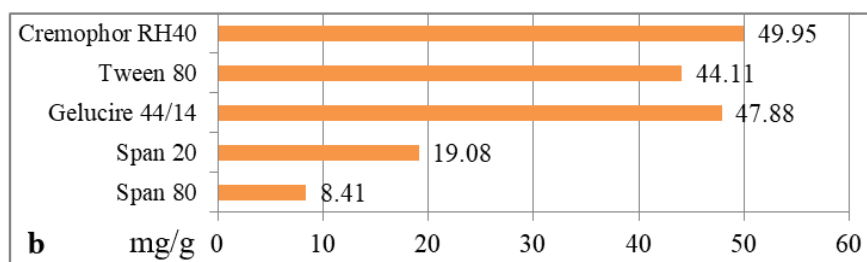
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

* *Độ tan của curcumin trong các tá dược:*

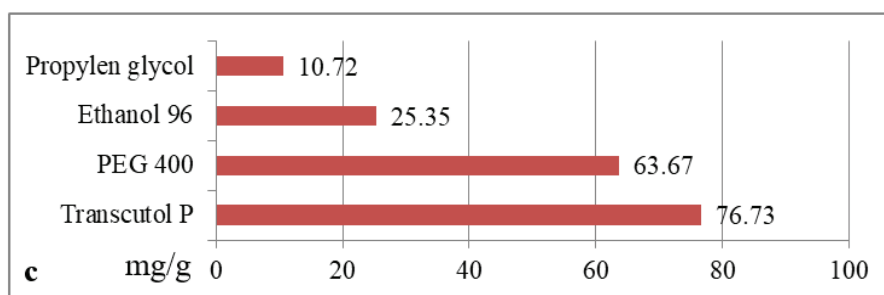
Hỗn hợp các thành phần dược chất, dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt trong hệ tự nhũ hóa cần phải đồng nhất, trong suốt và ổn định ở nhiệt độ thường, do đó các thành phần trong hệ cần hòa tan tối đa dược chất [10]. Kết quả khảo sát độ tan của CUR trong các tá dược được thể hiện trong hình 1.



a: Tá dược pha dầu.



b: Chất diện hoạt.



c: Chất đồng diện hoạt.

Hình 1. Độ tan của curcumin (mg/g) trong các loại tá dược.

Hình 1 cho thấy: Trong các loại dầu, CUR tan tốt nhất trong dầu thầu dầu ($10,67 \pm 0,03$ mg/g). Trong các chất diện hoạt, CUR tan tốt nhất trong Cremophor RH40 ($49,95 \pm 0,12$ mg/g); Tween 80 ($44,11 \pm 0,08$ mg/g) và Gelucire 44/14 ($47,88 \pm 0,11$ mg/g). Trong các chất đồng diện hoạt, CUR tan tốt nhất trong PEG 400 ($63,67 \pm 0,06$ mg/g) và Transcutol P ($76,73 \pm 0,21$ mg/g). Do đó, các tá dược trên được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo. Đây là các tá dược đã được sử dụng trong một số nghiên cứu về hệ tự nhũ hóa như hệ tự nhũ hóa chứa L-tetrahydropalmitin, aceclofenac, lercanidipin [5, 6, 7].

** Kết quả khảo sát lựa chọn chất đồng diện hoạt:*

Phối hợp dầu thầu dầu với ba loại chất diện hoạt là Cremophor RH40, Tween 80, Gelucire 44/14 theo tỷ lệ 1:1. Kết quả cho thấy các công thức đều tạo thành nhũ tương với KTTP từ 96,5 - 233,9nm, PDI xấp xỉ 0,3. Trong

đó, công thức chứa Cremophor RH40 và Tween 80 tạo thành nhũ tương có độ truyền qua cao nhất, lần lượt là 65,09 và 85,11% và có KTTP lần lượt là 96,5nm và 181,2nm (< 200 nm) nên được lựa chọn làm chất diện hoạt cho các khảo sát tiếp theo.

** Kết quả khảo sát lựa chọn chất đồng diện hoạt:*

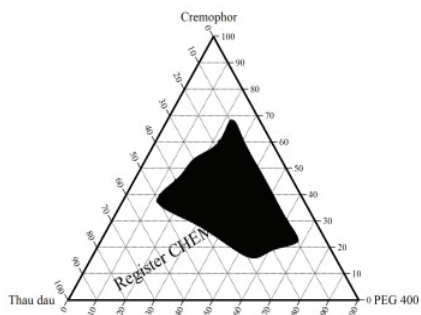
Tiến hành phối hợp dầu thầu dầu với Cremophor RH40 hoặc Tween 80, thêm chất đồng diện hoạt là Transcutol P hoặc PEG 400 theo tỷ lệ 1:2:1 (kl/kl). Kết quả cho thấy các hệ NTNH phân tán vào nước tạo nhũ tương trong hơn (độ truyền qua lớn, từ 50 - 98%) và KTTP nhỏ hơn (39,3 - 205,3nm). Như vậy, chứng tỏ sự có mặt của chất đồng diện hoạt sẽ làm tăng khả năng nhũ hóa của chất diện hoạt, làm giảm năng lượng bề mặt của pha dầu từ đó làm giảm sự phân bố kích thước, nhờ vậy hệ tạo thành ổn định hơn. Do đó, nghiên cứu lựa chọn cả hai chất đồng diện hoạt để xây dựng giản đồ pha.

** Kết quả xây dựng giản đồ pha:*

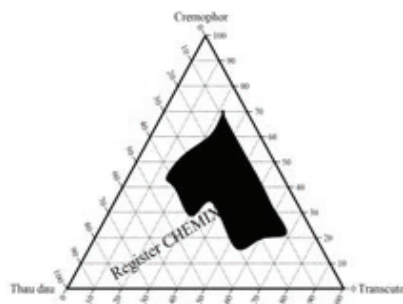
Các hệ NTNH phối hợp từ pha dầu, diện hoạt và đồng diện hoạt được mã hóa từ S1 đến S4 (Bảng 1), kết quả được thể hiện trong hình 2.

Bảng 1. Thành phần của các hệ nano tự nhũ hóa.

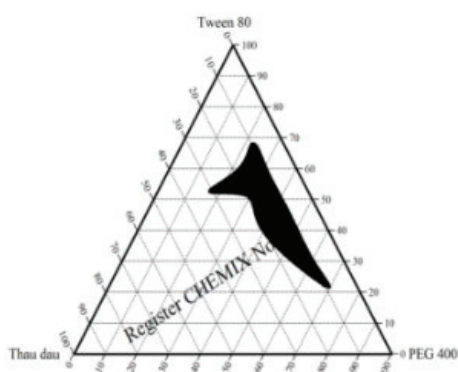
Mã hóa	Dầu	Chất diện hoạt	Chất đồng diện hoạt
S1	Thầu dầu	Cremophor RH40	PEG 400
S2	Thầu dầu	Cremophor RH40	Transcutol P
S3	Thầu dầu	Tween 80	PEG 400
S4	Thầu dầu	Tween 80	Transcutol P



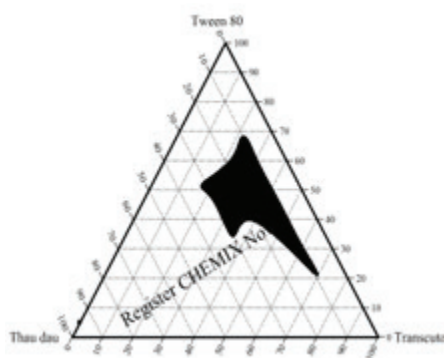
S1



S2



S3



S4

Hình 2. Giản đồ pha của hệ nano tự nhũ hóa.

Hình 2 cho thấy hệ S1 (hỗn hợp của dầu thầu dầu, Cremophor, PEG 400) có vùng hình thành nhũ tương lớn nhất với KTTP < 200nm, độ truyền qua cao và PDI hầu hết nhỏ hơn 0,3. Vì vậy, lựa chọn hệ S1 để khảo sát xây dựng công thức NTNH chứa CUR.

** Kết quả khảo sát tỷ lệ curcumin nạp hệ nano tự nhũ hóa:*

Phối hợp CUR theo các tỷ lệ là 3; 3,5; 4% (kl/kl) vào 19 công thức có thành phần như trong bảng 2. Kết quả cho thấy tỷ lệ CUR 3,5% là tỷ lệ tối đa có thể hòa tan được CUR trong các công thức hệ NTNH do sau 24 giờ các công thức này vẫn ổn định ở $4 \pm 2^\circ\text{C}$ và $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Khi tăng CUR lên tỷ lệ 4% thì xảy ra hiện tượng kết tủa ở các công thức có tỷ lệ dầu và chất đồng diện hoạt cao. Điều này có thể do độ tan CUR trong dầu thấp dẫn tới khả năng hòa tan CUR của hệ giảm đi. Với mục tiêu phối hợp tối đa được chất vào hệ NTNH đề tài lựa chọn 19 công thức với tỷ lệ CUR 3,5% (Bảng 2) cho các đánh giá tiếp theo.

Bảng 2: Mã hóa 19 công thức trong hệ S1.

Tỷ lệ O/Smix	Tỷ lệ chất diện hoạt/ đồng diện hoạt (Smix)				
	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3
1:9	A1	A6	A10	A14	A17
2:8	A2	A7	A11	A15	A18
3:7	A3	A8	A12	A16	A19
4:6	A4	A9	A13		
5:5	A5				

** Độ ổn định nhiệt động học:*

Kết quả đánh giá độ ổn định sau 3 chu trình đông-rã cho thấy cả 19 công thức khảo sát không bị tách lớp, tách pha, không có CUR bị kết tinh, kết tủa. Do vậy, các công thức khảo sát đều ổn định về nhiệt động học.

** Độ ổn định trong các môi trường:*

Kết quả đánh giá độ ổn định trong môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8 cho thấy sau 12 giờ thì cả 19 công thức khảo sát đều không có dấu hiệu tách pha hay kết tủa dược chất. Điều này chứng tỏ môi trường khảo sát không ảnh hưởng đến độ ổn định sau khi hệ tự nhũ hóa.

** Mức độ và thời gian phân tán:*

Kết quả thực nghiệm cho thấy thời gian phân tán của các công thức dao động từ 2 - 43 giây. Trong đó, 6 công thức có tỷ lệ pha dầu cao (gồm A5, A9, A12, A13, A16 và A19) độ phân tán ở mức C (nhũ tương đục và thời gian phân tán dài) nên bị loại bỏ, còn 13 công thức còn lại có độ phân tán đạt mức A, B nên được lựa chọn cho các đánh giá tiếp theo.

** Độ truyền qua:*

Độ truyền qua (T) của 13 công thức khảo sát đều đạt trên 75,5%. Trong đó, có 10 công thức có T > 90% được lựa chọn (loại bỏ các công thức A4, A15, A18) để tiến hành khảo sát tiếp theo.

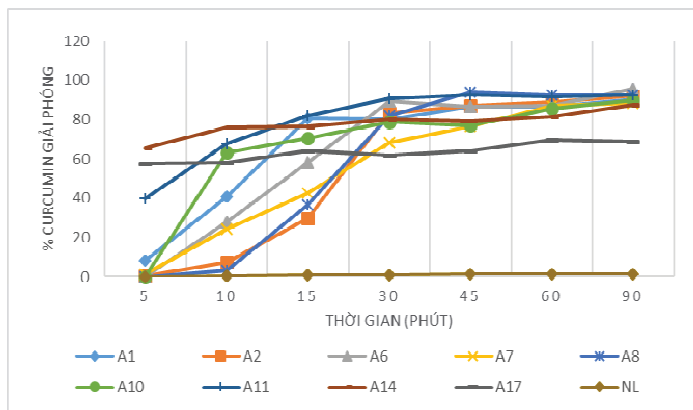
* Kích thước tiểu phân, chỉ số đa phân tán, thế zeta và hàm lượng CUR trong hệ:

Bảng 3. Kích thước tiểu phân, PDI và thế zeta ($\bar{X} \pm SD$, n = 3).

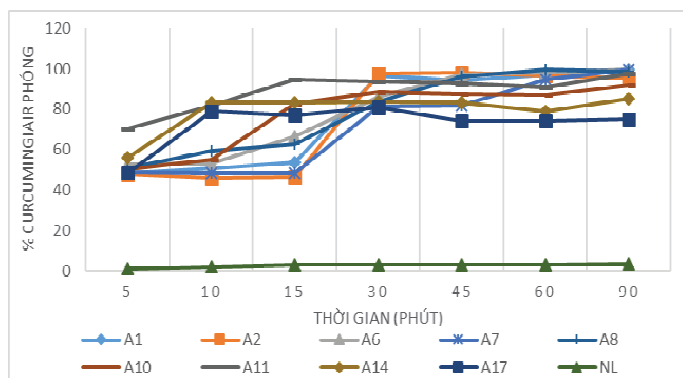
Công thức	KTTP (nm)	PDI	Thế zeta (mV)	Hàm lượng CUR (%)	Tỷ lệ CUR so với lý thuyết (%)
A1	21,97 ± 0,83	0,144 ± 0,02	-38,1 ± 1,10	3,31 ± 0,08	96,04
A2	28,80 ± 0,69	0,143 ± 0,04	-39,4 ± 1,25	3,37 ± 0,05	95,44
A3	55,90 ± 0,34	0,241 ± 0,01	-27,3 ± 2,12	3,46 ± 0,11	98,38
A6	21,97 ± 0,05	0,113 ± 0,04	-40,0 ± 0,47	3,48 ± 0,12	100,62
A7	31,33 ± 0,72	0,126 ± 0,01	-35,6 ± 2,36	3,40 ± 0,08	97,51
A8	60,40 ± 1,60	0,216 ± 0,05	-33,9 ± 1,58	3,33 ± 0,06	95,71
A10	21,30 ± 1,57	0,077 ± 0,03	-35,1 ± 4,22	3,35 ± 0,04	95,83
A11	36,27 ± 0,92	0,169 ± 0,04	-39,2 ± 3,01	3,33 ± 0,04	95,14
A14	30,50 ± 0,45	0,282 ± 0,06	-30,0 ± 1,68	3,47 ± 0,11	97,16
A17	39,87 ± 2,91	0,180 ± 0,02	-37,2 ± 0,83	3,34 ± 0,03	95,98

Bảng 3 cho thấy trừ công thức A3, các công thức khảo sát có KTTP từ 21,30 - 60,40nm, PDI ≤ 0,3, giá trị tuyệt đối thế zeta trong khoảng 30 - 40mV, hàm lượng CUR trong khoảng 3,31 - 3,48%, tương ứng từ 95,14 - 100,62% so với hàm lượng CUR đưa vào hệ. KTTP của các công thức khảo sát đều < 100nm là phù hợp với các nghiên cứu về hệ NTNH chứa CUR của Cui J và CS [9], Yoo J và CS [10]. Như vậy, lựa chọn 9 công thức để thực hiện các đánh giá tiếp theo.

* Đánh giá khả năng giải phóng *in vitro* của hệ nano tự nhũ hóa chứa curcumin:



a. Môi trường acid HCl 0,1N.



b. Môi trường đệm phospat pH 6,8.

Hình 3. Độ hòa tan *in vitro* của hệ NTNH chứa curcumin.

Hình 3 cho thấy: Sau 90 phút độ hòa tan của CUR trong các công thức hệ NTNH đều tăng lên rõ rệt so với CUR nguyên liệu. Trong đó, ở môi trường pH 1,2, các công thức A11, A14, A17 giải phóng nhanh trong 10 phút đầu nhưng sau đó chỉ có công thức A11 tiếp tục duy trì được mức độ giải phóng cao, còn công thức A14 và A17

giải phóng thấp hơn các công thức khác. Trong môi trường đệm pH 6,8 cũng cho kết quả tương tự: Công thức A11, A14, A17 đều đạt độ giải phóng cao ở thời điểm 15 phút đầu nhưng sau đó chỉ có công thức A11 vẫn duy trì được mức độ giải phóng cao. Đối với CUR nguyên liệu, tỷ lệ giải phóng rất thấp trong cả hai môi trường. Kết quả

này phù hợp với nghiên cứu của Cui J và CS, hệ NTNH cho thấy sự cải thiện độ hòa tan rõ ràng (xấp xỉ 100%) so với CUR nguyên liệu (< 5%) [9]. Như vậy, công thức A11 là phù hợp nhất để bào chế hệ NTNH chứa CUR do có khả năng giải phóng dược chất cao trong cả hai môi trường, có KTTT cỡ nano ($36,27 \pm 0,92\text{nm}$), chỉ số PDI ($0,169 \pm 0,04$) và thế zeta ($-39,2 \pm 3,01\text{mV}$). Thành phần công thức A11 gồm: 3,5% CUR, 19,3% dầu thầu dầu, 38,6% Cremophor RH40, 38,6% PEG 400.

KẾT LUẬN

Dựa trên kết quả đánh giá độ tan, giải đồ pha và sự ảnh hưởng của chất diện hoạt và đồng diện hoạt đến sự hình thành và ổn định của hệ NTNH đã lựa chọn được các tá dược cremophore RH40, Tween 80, PEG 400, transcitol P và dầu thầu dầu để xây dựng công thức hệ NTNH. Tỷ lệ CUR tối đa có thể nạp vào hệ NTNH là 3,5%. Từ việc đánh giá các chỉ tiêu chất lượng đã lựa chọn được công thức thích hợp để bào chế hệ NTNH chứa CUR là A11: 3,5% CUR; 19,3% dầu thầu dầu; 38,6% Cremophor RH40; 38,6% PEG 400. Hệ NTNH đã cải thiện rõ rệt độ hòa tan của CUR trong môi trường pH 1,2 và 6,8, sau khi phân tán vào nước có kích thước nano $36,27 \pm 0,92\text{nm}$, $\text{PDI} \leq 0,3$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Beevers CS, Shile H. Pharmacological and clinical properties of curcumin. *Botanics: Targets and Therapy*. 2011:5-18.
2. Ricky AS, William PS, and Andreas JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin: 453-469.
3. Vũ Thị Thu Giang, Trịnh Thị Huế. Bào chế hệ tự vi nhũ hóa curcumin. *Tạp chí Nghiên cứu Dược & Thông tin thuốc*. 2017; 8(3):8-14.
4. Beatriz Z, Marco VC, Maria HAS. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) in Pharmaceutical Development. *Journal of Advanced Chemical Engineering*. 2015; 5.
5. Tung NT, Son CT, Hue PTM., et al. Development of solidified self-microemulsifying drug delivery systems containing L-tetrahydropalmatine: Design of experiment approach and bioavailability comparison. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018; 537:9-21.
6. Anuradha SP, Pratikkumar AP, Drashana H. Peppermint oil base drugs delivery system of Aceclofenac with improved anti-inflammatory activity and reduce ulcerogenecity. *International Journal of Pharma Biocience and Technology*. 2013; 1(2):89-101.

7. Parmar N, Singla N, Amin S, Kohli K. Study of cosurfactant effect on nanoemulsifying area and development of lercanidipine loaded (SNEDDS) self nanoemulsifying drug delivery system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2011; 86:327-338.

8. Kshitija K, Swati M. Self emulsifying drug delivery system: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2013; 4(12):4494-4507.

9. Cui J, et al. Enhancement of oral absorption of curcumin by self-microemulsifying drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009; 371:148-155.

10. Yan DY, et al. Enhanced oral bioavailability of curcumin via a solid lipid-based self emulsifying drug delivery dystem using a spray-drying technique. *Pharmaceutical Society of Japan*. 2011; 34(8):1179-1186.