

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ HỆ NANO LIPID RẮN CHỨA CELECOXIB
VÀ ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG ỨC CHẾ MỘT SỐ DÒNG TẾ BÀO
UNG THƯ VÚ *IN VITRO*

Trần Thị Phụng^{1*}, Chữ Văn Mến²

Tóm tắt

Mục tiêu: Bào chế và đánh giá tác dụng ức chế một số dòng tế bào ung thư vú *in vitro* của hệ nano lipid rắn chứa celecoxib (CXB). **Phương pháp nghiên cứu:** Hệ nano lipid rắn chứa celecoxib được bào chế bằng phương pháp đồng nhất hóa kết hợp với siêu âm. Các công thức khảo sát được đánh giá các đặc tính như kích thước hạt nano, điện thế zeta, nhiệt lượng quét vi sai (DSC)... và công thức lựa chọn được đánh giá tác dụng chống ung thư trên một số dòng tế bào ung thư vú *in vitro*. **Kết quả:** Công thức nano lipid rắn thích hợp chứa 10mg CXB, 50mg acid stearic, 50mg Compritol ATO 888 và 20mL nước chứa 1% soluplus. Hệ nano lipid rắn được lựa chọn có kích thước tiểu phân $75,1 \pm 0,97\text{nm}$, chỉ số đa phân tán (polydisperse index - PDI) $< 0,3$, hiệu suất nano hóa đạt $83,5\% \pm 0,03$. Tác dụng ức chế ung thư thu được trên một số dòng ung thư vú: MDA-MB-231, MCF-7, và SK-BR-3. Hệ nano lipid đạt độ ổn định sau 3 tháng bảo quản ở nhiệt độ 4°C. **Kết luận:** Đã bào chế và đánh giá được một số đặc tính của hệ nano lipid rắn chứa CXB. Đồng thời nghiên cứu cũng bước đầu đánh giá tác dụng ức chế một số dòng tế bào ung thư vú *in vitro* của hệ nano lipid rắn chứa CXB.

Từ khóa: Celecoxib; Hệ nano lipid rắn; Đồng nhất hóa; Ung thư vú.

PREPARATION OF SOLID LIPID NANOPARTICLE CONTAINING
CELECOXIB AND EVALUATION OF *IN VITRO*
ANTI-BREAST CANCER ACTIVITY

Abstract

Objectives: To prepare and evaluate the anti-cancer effect on cells of a solid lipid nanoparticle containing celecoxib (CXB). **Methods:** A solid lipid nanoparticle

¹Khoa Dược, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Trần Thị Phụng (phuongtran24288@gmail.com)

Ngày nhận bài: 07/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 26/01/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i2.662>

containing CXB was prepared using the homogenization method combined with ultrasonication. The obtained formulations were evaluated for properties such as nanoparticle size, zeta potential, differential scanning calorimetry (DSC), etc., and evaluated for anti-cancer effects on some breast cancer cell lines. **Results:** The final solid lipid nanoparticle contained 10mg CXB, 50mg stearic acid, and 50mg Compritol ATO 888 in 20mL water containing 1% soluplus. The selected formulation had a particle size of $75.1 \pm 0.97\text{nm}$, polydisperse index (PDI) < 0.3 , and encapsulation efficiency of $83.5\% \pm 0.03$. The anticancer effect effects were obtained on some breast cancer lines: MDA-MB-231, MCF-7, and SK-BR-3. The formulation was stable after 3 months of storage at 4°C . **Conclusion:** The study developed and evaluated properties and parameters of a solid lipid nanoparticle containing CXB. In addition, the *in vitro* anticancer effects on some breast cancer cell lines were also evaluated.

Keywords: Celecoxib; Solid lipid nanoparticle; Homogenization; Breast cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Celecoxib là thuốc chống viêm không steroid thuộc nhóm ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2) được chỉ định trong điều trị viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, và đau cấp tính [1, 2, 3]. Những năm gần đây, nhiều bằng chứng lâm sàng cho thấy CXB có thể mang lại tác dụng ngăn ngừa ung thư chống lại ung thư vú; ngoài ra, di căn đến phổi và não cũng có thể được ngăn chặn [4]. Tuy nhiên, do thuộc nhóm II của hệ thống phân loại sinh dược học (Biopharmaceutics Classification System - BSC), thuốc có độ hòa tan kém trong nước là nguyên nhân dẫn tới sinh khả dụng đường

uống thấp, làm giảm hiệu quả điều trị [5, 6]. Hiện nay, một số phương pháp bào chế đã được áp dụng để cải thiện sinh khả dụng cũng như hiệu quả điều trị của thuốc theo đường uống như bào chế dạng phân tán rắn [5], tạo phức hợp β -cyclodextrin [7], hay dạng nano lipid rắn [8]. Trong đó, dạng nano lipid rắn (solid lipid nanoparticles - SLN) nhận được nhiều sự quan tâm với các ưu điểm như sử dụng chất mang là lipid giúp tăng độ hòa tan, hấp thu của CXB đồng thời giúp kiểm soát lượng CXB giải phóng trong quá trình điều trị. Ngoài ra, hệ nano lipid rắn cũng có độ ổn định tốt giúp cho quá trình bảo quản được dễ dàng.

Nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng tình trạng viêm có liên quan đến ung thư và có mối tương quan chặt chẽ giữa biểu hiện của tình trạng viêm và sự tiến triển của các tổn thương tiền ung thư ở một số vị trí giải phẫu [9]. Một số nghiên cứu khác cũng chỉ ra khả năng ức chế một số tế bào ung thư của CXB như ung thư vú, ung thư đại trực tràng [4, 10]. Do đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Bào chế và đánh giá tác dụng ức chế một số dòng tế bào ung thư vú in vitro của hệ nano lipid rắn chứa CXB.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Nguyên liệu:* CXB và Tween 80 (công ty Sigma Aldrich, Mỹ). Poloxamer 407 (pol407) và soluplus (công ty BASF, Đức); Compritol ATO 888 (công ty Gattefosse); Tristearin (công ty Fluka, Hàn Quốc); Acid stearic (công ty Daejung, Hàn Quốc); Tế bào ung thư vú MCF-7, MDA-MB-231, và SK-BR-3 (ngân hàng tế bào Hàn Quốc - Seoul); nhau thai bò, thuốc kháng sinh, môi trường nuôi cấy tế bào RPMI 1640 (công ty Hyclone, Mỹ); các nguyên liệu, hóa chất khác đạt tiêu chuẩn được dùng.

* *Thiết bị và dụng cụ:* Máy đo kích thước tiểu phân Zetasizer Nano-90 và máy đo điện thế Zetasizer Nano-Z (công ty thiết bị Malvern, Anh), máy đo nhiệt quét vi sai TGA/DSC1 (công ty Mettler-Toledo, Thụy sĩ). Cột CAPCELL PAK C18 (kích thước 150 × 4,6mm, 5μm, OSAKA SODA). Máy đọc kết quả trên tế bào microplate reader (Infinite M200 PRO; Tecan, Thụy sĩ). Máy đồng hóa HG-15A-Set-B (Daihan Scientific, Hàn Quốc), máy khuấy từ 01-310X (Biologix, Mỹ), cân phân tích GR-200 (AND, Nhật Bản), máy siêu âm phá mẫu tế bào Q700 (Qsonica, Mỹ), máy thử độ hòa tan DIS 6000 (Copley Scientific, Anh), và các dụng cụ thông dụng khác.

* *Địa điểm nghiên cứu:* Đại học quốc gia Chungnam, Hàn Quốc.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Xây dựng công thức và quy trình bào chế hệ nano lipid rắn chứa CXB:*

Phương pháp bào chế hệ nano lipid rắn chứa CXB: Hệ nano lipid rắn được bào chế theo phương pháp đồng nhất hóa ở tốc độ cao và theo sau là siêu âm. Hệ nano gồm 2 pha: Pha nước chứa chất hoạt động bề mặt và pha lipid chứa thuốc và lipid. Nghiên cứu được sàng lọc nhằm tìm ra lipid rắn và

chất hoạt động bề mặt phù hợp cho hệ nano lipid rắn. Pha lipid được chuẩn bị bằng cách hòa tan 10mg CXB và 100mg lipid khảo sát (acid stearic, Compritol ATO 888 và Tristearin) trong dung môi thích hợp. Pha nước được chuẩn bị ở nồng độ 1% các chất hoạt động bề mặt khảo sát (poloxamer 407, soluplus và Tween 80), tổng 20mL và được làm nóng trên máy khuấy từ gia nhiệt ở 80°C. Pha lipid sau đó được nhỏ giọt vào pha nước ở cùng nhiệt độ trong khi khuấy từ ở tốc độ 500 vòng/phút và tiếp tục khuấy thêm 4 giờ để bốc hơi hoàn toàn dung môi từ pha lipid. Dung dịch sau đó được đồng nhất ở tốc độ cao 15.000 vòng/phút trong 5 phút và sau đó là siêu âm trong 2 phút. Hệ nano lipid rắn

thu được sau đó được để nguội tự nhiên ở nhiệt độ phòng.

Chỉ tiêu đánh giá cho công thức bao gồm đánh các đặc tính của hệ như kích thước tiểu phân, điện thế zeta, PDI, nhiệt lượng quét vi sai, hiệu suất nano hóa.

** Đánh giá đặc tính của công thức:*

- Kích thước tiểu phân, điện thế zeta, và PDI: Kích thước tiểu phân và điện thế zeta được đo bằng máy Zetasizer Nano-90 và Zetasizer Nano-Z.

- Phân tích nhiệt quét vi sai: Máy đo nhiệt lượng quét vi sai được dùng để đo nhiệt độ chảy của công thức và các thành phần có trong công thức: CXB, acid stearic, compritol ATO 888, soluplus, mẫu trắng SLN và SLN. Mẫu được quét ở tốc độ 10°C/phút và ở nhiệt độ từ 20 - 250°C.

- Hiệu suất nano hóa: Mẫu được ly tâm ở tốc độ 12.000 vòng/phút trong 10 phút. Sau đó thu lấy phần dịch phía trên và tiến hành phân tích bằng hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) để xác định lượng thuốc tự do. Hiệu suất nano hóa được tính theo công thức sau:

$$EE(\%) = \frac{\text{Lượng CXB toàn phần} - \text{Lượng CXB tự do}}{\text{Lượng CXB toàn phần}} \times 100$$

Lượng CXB tự do và toàn phần được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao với các điều kiện sắc ký: Cột C18, dung môi pha động: acetonitril: nước (60:40, tt/tt), thể tích tiêm vào là 20μL, tốc độ dòng 1 mL/phút, detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254nm.

CHÀO MỪNG 75 NĂM NGÀY TRUYỀN THỐNG HỌC VIỆN QUÂN Y

- Đánh giá khả năng giải phóng dược chất *in vitro*: Khả năng giải phóng dược chất của CXB từ công thức được tiến hành ở pH 6,8 chứa 0,5% Tween 80, nhiệt độ $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. SLN (chứa 1mg CXB tương ứng) được đưa vào một túi màng lọc thẩm tách (dialysis bag) và ngâm vào trong môi trường pH 6.8 ở trên mẫu được lấy tại các thời điểm 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, và 24 giờ. Nồng độ CXB được xác định bằng phương pháp HPLC (điều kiện phân tích tương tự như trong mục hiệu suất nano hóa).

- Đánh giá khả năng ức chế của công thức trên một số dòng tế bào ung thư: Khả năng ức chế một số dòng tế bào ung thư được tiến hành bằng phương pháp thử độc tính trên tế bào MTT. Dòng tế bào ung thư vú (MDA-

MB-231, MCF-7, và SK-BR-3) được sử dụng. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường RPMI chứa 10% (tt/tt) huyết thanh thai bò (FBS) và 1% kháng sinh (penicillin, tt/tt) trong tủ ủ $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ và 5% CO_2 . Các tế bào được đếm và phân chia đồng đều vào các giếng trên đĩa 96 giếng với mật độ 1×10^4 tế bào mỗi giếng và ủ qua đêm. Tế bào sau đó được ủ với CXB và SLN tại các nồng độ khác nhau: 0,5, 1, 5, 10, 20, và 50 μL . Sau khi ủ 24 giờ, môi trường được loại bỏ và được thay thế bằng dung dịch môi trường mới chứa MTT, tiếp tục ủ thêm 3 tiếng. Sau 3 giờ, môi trường được loại bỏ và thay thế bằng 100 μL DMSO. Độ hấp thụ được đo ở bước sóng 570nm sử dụng máy microplate reader.

Tỷ lệ phần trăm các tế bào sống sót được tính theo công thức sau:

$$\text{Tỷ lệ tế bào sống sót (\%)} = \frac{\text{Mật độ quang của giếng thử nghiệm}}{\text{Mật độ quang của giếng chứng}} \times 100$$

- Đánh giá độ ổn định của công thức: Công thức được bảo quản trong tủ lạnh 4°C và đánh giá độ ổn định sau 3 tháng về kích thước tiểu phân, điện thế zeta và hiệu suất nhũ hóa.

** Xử lý số liệu:*

Các kết quả thực nghiệm được xử lý thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 2019

3. Đạo đức nghiên cứu

Bài báo tuân thủ đầy đủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Kết quả xây dựng công thức bào chế hệ nano lipid rắn chứa celecoxib

Các công thức nano lipid rắn chứa CXB với các lipid rắn khác nhau và chất hoạt động bề mặt khác nhau được tiến hành kiểm tra để có được công thức nano lipid rắn phù hợp nhất.

Bảng 1. Tỷ lệ các thành phần trong công thức SLN.

Công thức	CXB (mg)	Stearic acid (mg)	Compritol 888 ATO (mg)	Tristearin (mg)	1% chất hoạt động bề mặt (20mL)
SLN1	10	100	-	-	Pol407
SLN2	10	100	-	-	Soluplus
SLN3	10	100	-	-	Tween 80
SLN4	10	-	100	-	Pol407
SLN5	10	-	100	-	Soluplus
SLN6	10	-	100	-	Tween 80
SLN7	10	-	-	100	Pol407
SLN8	10	-	-	100	Soluplus
SLN9	10	-	-	100	Tween 80
SLN10	10	50	50	-	Soluplus

Các công thức nano lipid rắn được tiến hành kiểm tra kích thước tiểu phân, PDI, điện thế zeta, và hiệu suất nano hóa. Kết quả được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2. Đặc tính của công thức nano lipid rắn (n = 3).

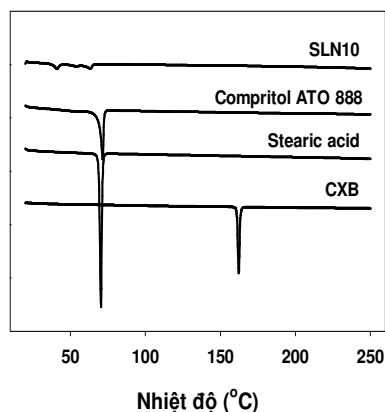
Công thức	Kích thước tiểu phân (nm)	PDI	Điện thế Zeta (mV)	EE (%)
SLN1	362 ± 26,0	0,33 ± 0,06	-21,8 ± 0,45	69,8 ± 2,14
SLN2	95,3 ± 1,58	0,19 ± 0,02	-11,9 ± 0,99	79,0 ± 1,51
SLN3	575 ± 7,28	0,28 ± 0,00	-23,0 ± 1,87	73,5 ± 2,50
SLN4	469 ± 18,0	0,32 ± 0,04	-14,8 ± 0,36	67,0 ± 0,06
SLN5	113 ± 4,50	0,19 ± 0,10	-14,3 ± 0,46	71,5 ± 2,10
SLN6	416 ± 28,7	0,16 ± 0,03	-16,5 ± 1,31	62,5 ± 0,51
SLN7	225 ± 4,38	0,21 ± 0,00	-4,09 ± 0,29	54,9 ± 10,7
SLN8	98,1 ± 1,68	0,26 ± 0,03	-27,1 ± 0,97	65,8 ± 1,12
SLN9	249 ± 6,35	0,32 ± 0,01	-14,6 ± 0,26	56,7 ± 0,77
SLN10	75,1 ± 0,97	0,24 ± 0,01	-15,8 ± 1,26	83,5 ± 0,03

Kết quả kiểm tra cho thấy trong 3 loại lipid rắn khác nhau và 3 loại chất hoạt động bề mặt khác nhau được sử dụng, công thức chứa lipid rắn acid stearic, compritol ATO 888 và soluplus đạt kích thước tiểu phân nhỏ nhất (SLN2, SLN5), PDI < 0,3 và hiệu suất nano lớn nhất (79% và 71,5%). Công thức chứa lipid rắn chứa tristearin và soluplus cũng có kích thước tiểu phân nhỏ nhưng hiệu suất nano hóa thấp hơn (< 70%). Do đó, chất diện hoạt được lựa chọn cho công thức là soluplus. 2 lipid rắn được lựa chọn cho công thức là acid stearic và compritol ATO

888. Để kiểm tra kích thước tiểu phân và hiệu suất nano hóa ở công thức chứa cả 2 lipid rắn so với chứa chỉ 1 lipid rắn, công thức nano SLN10 với tỷ lệ chất hoạt động bề mặt được giữ nguyên và tỷ lệ lipid rắn được chia đôi cho 2 lipid rắn.

Kết quả kiểm tra cho thấy cả kích thước tiểu phân (75,1nm) và hiệu suất nano hóa (83,5%) của công thức đều tốt hơn so với công thức nano lipid rắn chỉ chứa thành phần là 1 lipid rắn (SLN2 và SLN5); PDI < 0,3. Do đó, công thức cuối cùng được lựa chọn là công thức SLN10.

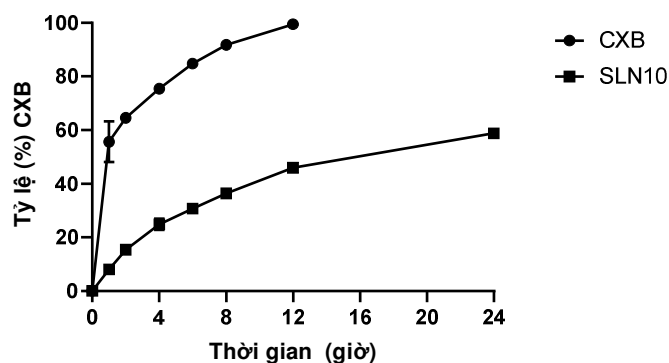
2. Kết quả phân tích nhiệt quét vi sai



Hình 1. Biểu đồ nhiệt.

Kết quả từ hình 1 cho thấy, nhiệt độ nóng chảy của CXB đo được ở 161,63°C, nhiệt độ nóng chảy của acid stearic đo được ở 69,7°C, nhiệt độ nóng chảy của compritol ATO 888 đo được ở 71,24°C. Ở công thức nano lipid SLN10, nhiệt độ nóng chảy của cả 3 chất trên đều không được tìm thấy. Điều này cho thấy đã có sự liên kết của thuốc CXB với các lipid và chất hoạt động bề mặt có trong công thức tạo nên hệ nano lipid.

3. Kết quả giải phóng dược chất in vitro



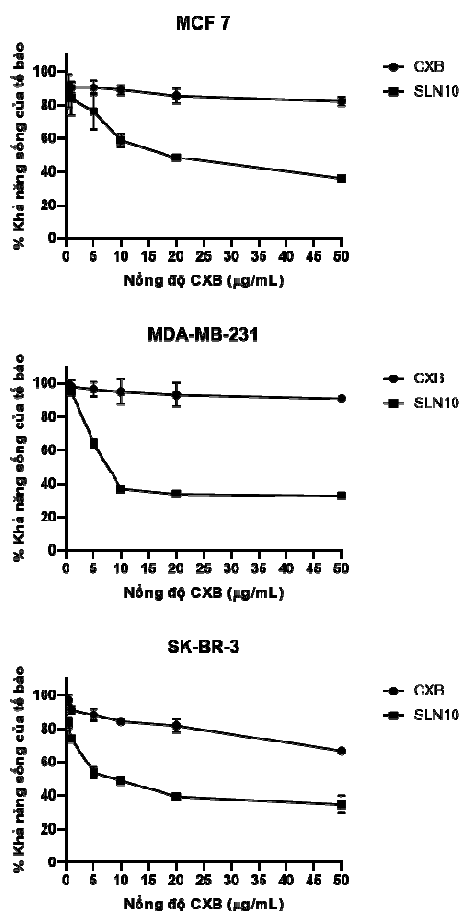
Hình 2. Đồ thị khả năng giải phóng dược chất của hệ SLN10 và nguyên liệu.

Kết quả cho thấy, trong môi trường pH 6,8 hệ nano lipid SLN10 có khả năng kéo dài thời gian giải phóng hoạt chất sau 24 giờ khảo sát. Tỷ lệ CXB giải phóng từ hệ SLN10 sau 1 giờ đầu khoảng 8% và đến 24 giờ là 58,8%. Trong khi nguyên liệu CXB đã giải phóng khoảng 55,6% sau 1 giờ đầu và giải phóng gần như hoàn toàn dược chất sau 12 giờ (99,5%). Điều này có thể do CXB được nạp vào cấu

trúc nano lipid rắn, có sự liên kết giữa thuốc và các lipid, chất hoạt động bề mặt bên trong công thức làm cho quá trình giải phóng hoạt chất bị chậm hơn, đây là đặc điểm chung của các hệ nano lipid rắn. Nhờ có sự giải phóng chậm thuốc từ hệ nano lipid rắn, sinh khả dụng của hoạt chất theo đường uống có thể được tăng lên.

4. Đánh giá khả năng ức chế một số dòng tế bào ung thư vú

Kết quả đánh giá khả năng ức chế 1 số dòng tế bào ung thư vú được tiến hành bằng phương pháp MTT và được thể hiện qua hình 3.



Hình 3. Độc tính tế bào của hệ SLN10 và nguyên liệu trên tế bào ung thư vú.

Kết quả hình 3 cho thấy khả năng sống sót của các tế bào ung thư vú với hệ nano lipid kém hơn so với nguyên liệu. Khả năng sống sót của các tế bào ung thư tại nồng độ 50 µg/mL và 20 µg/mL khác nhau không đáng kể. Tại nồng độ 20 µg/mL thì khả năng sống sót của cả 3 dòng tế bào ung thư vú là < 50%. Điều này cho thấy khả năng ức chế một số dòng tế bào ung thư vú của hệ nano lipid rắn chứa CXB.

5. Kết quả đánh giá độ ổn định của công thức

Kết quả đánh giá độ ổn định của hệ nano lipid SLN10 (kích thước tiểu phân, PDI, điện thế zeta, hiệu suất nano hóa) ở 4°C sau 3 tháng được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Độ ổn định của SLN10 sau 3 tháng (n = 3).

Thời gian	Kích thước tiểu phân (nm)	PDI	Điện thế zeta (mV)	EE (%)
-	75,1 ± 0,97	0,24± 0,01	-15,8 ± 1,26	83,5 ± 0,03
1 tháng	76,7 ± 2,39	0,25 ± 0,02	-15,6 ± 0,23	82,0 ± 0,22
2 tháng	75,5 ± 1,28	0,25 ± 0,02	-17,9 ± 0,65	82,3 ± 0,35
3 tháng	76,2 ± 3,53	0,26 ± 0,01	-15,4 ± 0,82	82,0 ± 0,53

Kết quả từ bảng 3 cho thấy kích thước tiểu phân, PDI, điện thế zeta, hiệu suất nano hóa không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng bảo quản, chứng minh hệ nano lipid rắn bền vững sau ít nhất 3 tháng bảo quản ở 4°C.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu bào chế thành công hệ nano lipid rắn chứa CXB với sự khảo sát ảnh hưởng của các lipid rắn và chất hoạt động bề mặt lên kích thước tiểu phân, PDI, điện thế zeta, và hiệu suất nano hóa của công thức, từ đó lựa chọn công thức nano lipid rắn phù hợp nhất gồm 10mg CXB, 50mg acid stearic, 50mg compritol ATO 888 và 1% dung dịch chất hoạt động bề mặt soluplus. Hệ nano lipid rắn có kích thước tiểu phân 75,1 ± 0,9 nm, PDI 0,24 ± 0,01, điện thế zeta -15,8 ± 1,26mV, EE(%) 83,5% ± 0,03. Hệ có khả năng kéo dài

giải phóng dược chất *in vitro* 24 giờ và khả năng ức chế một số dòng tế bào ung thư vú MDA-MB-231, MCF-7, và SK-BR-3.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Clemett D and Goa KL. Celecoxib: A review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs*. 2000; 59(4):957-980.

2. Hamed R and Omran H. Development of dual-release pellets of the non-steroidal anti-inflammatory drug celecoxib. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020; 55:101419.

3. Tellegen AR, Rudnik-Jansen I, Utomo L, Versteeg S, Beukers M, Maarschalkerweerd R, Tryfonidou MA. Sustained release of locally delivered celecoxib provides pain relief for osteoarthritis: A proof of concept in dog patients. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2023; 31(3):351-362.
4. Li J, Hao Q, Cao W, Vadgama JV and Wu Y. Celecoxib in breast cancer prevention and therapy. *Cancer Management and Research*. 2018; 10:4653-4667.
5. Ghanavati R, Taheri A, and Homayouni A. Anomalous dissolution behavior of celecoxib in PVP/Isomalt solid dispersions prepared using spray drier. *Materials Science and Engineering*. 2017; C(72):501-511.
6. Davies NM, McLachlan AJ, Day RO and Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib. *Clinical Pharmacokinetics*. 2000; 38(3):225-242.
7. Rawat S and Jain SK. Solubility enhancement of celecoxib using β -cyclodextrin inclusion complexes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2004; 57(2): 263-267.
8. Ibrahim EI, Abou-El-Naga IF, El-Temsahy MM, Elsayy ESA, Makled S, and Mogahed NMFH. A single oral dose of celecoxib-loaded solid lipid nanoparticles for treatment of different developmental stages of experimental schistosomiasis mansoni. *Acta Tropica*. 2022; 229:106342.
9. Rayburn E. Anti-inflammatory agents for cancer therapy. *Molecular and Cellular Pharmacology*. 2009; 1(1):29-43.
10. Zhou X, Wang X, Zhao Y and Yi C. The role of celecoxib for colorectal cancer treatment: A systematic review. *Translational Cancer Research*. 2018; 7(6):1527-1536.