TẠP CHÍ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ ĐẠI HỌC DUY TÂN
DTU Journal of Science and Technology 04(65) (2024) 117-126

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DUY TÂN
DUYTAN UNIVERSITY

Nghiên cứu bào chế và đánh giá sự giải phóng dược chất của hệ liposomes bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn dẫn curcumin dùng cho đường uống

Preparation and evaluation of the drug release of bacterial cellulose nanofibers coated liposomes containing curcumin using for oral administration

Cao Bá Cường, Nguyễn Thị Bích Ngọc, Trần Thị Đông, Bùi Huy Tùng, Nguyễn Xuân Thành*
Cao Ba Cuong, Nguyen Thi Bich Ngoc, Tran Thi Dong, Bui Huy Tung, Nguyen Xuan Thanh*

Khoa Sinh - Kỹ thuật Nông nghiệp, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội 2, Vĩnh Phúc, Việt Nam
Faculty of Biology and Agricultural Engineering, Hanoi Pedagogical University 2, Vinh Phuc, Viet Nam

(Ngày nhận bài: 13/03/2024, ngày phản biện xong: 06/04/2024, ngày chấp nhận đăng: 27/05/2024)

Tóm tắt

Curcumin (CUR) với các tính chất sinh dược quan trọng nhưng hạn chế về hiệu quả vì sinh khả dụng rất thấp. Bào chế hệ ở dạng liposomes (LIP) được dùng như giải pháp hiệu quả để làm tăng sinh khả dụng đường uống của CUR. Nghiên cứu này nhằm bào chế và đánh giá sự giải phóng dược chất của hệ LIP bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn (NanoBCF) dẫn CUR sử dụng cho đường uống. Hệ LIP-CUR hoặc NanoBCF-LIP-CUR được chuẩn bị thành công bằng cách hydrat hóa màng mỏng. LIP-CUR và NanoBCF-LIP-CUR tạo ra có kích thước cỡ nano (< 200 nm), sự phân bố cỡ hạt khá đồng đều (chỉ số PDI < 0,25) và đạt hiệu suất LIP hóa khá cao (> 70%). Trong 60 phút đầu, CUR được giải phóng nhanh từ LIP-CUR hoặc NanoBCF-LIP-CUR, sau đó chậm dần. Sự giải phóng của CUR từ LIP-CUR kéo dài đến 10 giờ, trong khi ở NanoBCF-LIP-CUR kéo dài đến 12 giờ. CUR giải phóng từ NanoBCF-LIP-CUR chậm hơn từ LIP-CUR. Sự giải phóng của CUR từ LIP-CUR hoặc từ NanoBCF-LIP-CUR đạt giá trị thấp nhất ở pH = 1,2 và cao nhất ở pH = 6,8. Quá trình giải phóng CUR từ LIP-CUR hoặc từ NanoBCF-LIP-CUR theo cơ chế khuếch tán và tuân theo mô hình Higuchi (ở NanoBCF-LIP-CUR) và mô hình Korsmeyer-Peppas (ở LIP-CUR). Kết quả đã chứng minh bào chế thành công hệ NanoBCF-LIP-CUR nhằm tạo ra một hệ thống phân phối CUR giải phóng kéo dài tiềm năng dùng cho đường uống.

Từ khóa: Các sợi nano cellulose vi khuẩn; curcumin; đường uống; giải phóng; liposomes.

Abstract

Curcumin (CUR) has many important biopharmaceutical properties but is limited in effectiveness because of its very low bioavailability. Preparation in the form of liposomes (LIP) is considered an effective solution to increase the oral bioavailability of CUR. This study aims to prepare and evaluate the drug release of the LIP-CUR system coated with bacterial cellulose nanofibers (NanoBCF) for oral administration. The LIP-CUR or NanoBCF-LIP-CUR system was successfully prepared using the hydration method. The obtained LIP-CUR and NanoBCF-LIP-CUR have nano size (< 200 nm), fairly uniform distribution (PDI < 0.25) and quite high encapsultion efficiency (> 70%). During the first 60 minutes, CUR is released rapidly from LIP-CUR or NanoBCF-LIP-CUR, then slowly. The release of CUR from LIP-CUR lasted up to 10 hours, while in NanoBCF-LIP-CUR it lasted up to 12 hours. CUR release from NanoBCF-LIP-CUR was slower than from LIP-CUR. The release of CUR from LIP-CUR or from NanoBCF-LIP-CUR reached the lowest

Tác giả liên hệ: Nguyễn Xuân Thành
Email: nguyenxuanthanh@hpu2.edu.vn

value at pH = 1.2 and the highest at pH = 6.8. The release of CUR from LIP-CUR or from NanoBCF-LIP-CUR follows a diffusion mechanism and follows the Higuchi model (in NanoBCF-LIP-CUR) and the Korsmeyer-Peppas model (in LIP-CUR). The results showed that the NanoBCF-LIP-CUR system was successfully formulated to create a potential extended-release CUR delivery system for oral administration.

Keywords: Bacterial cellulose nanofibers; curcumin; oral administration; release; liposomes.

1. Giới thiệu

Trong điều trị bệnh, đường uống là đường đưa thuốc phổ biến và thông dụng nhất. Đơn giản, tiện lợi, an toàn và sự tuân thủ cao của người bệnh khi dùng thuốc qua đường uống là những ưu điểm chính làm hiệu quả điều trị của thuốc tăng lên [1]. Hơn nữa, đường uống làm nguy cơ lây truyền bệnh giảm, chi phí giảm và tần suất dùng thuốc linh hoạt có thể được kiểm soát [2]. Mặc dù có thể hấp thụ nhiều chất dinh dưỡng trong thức ăn và nước uống một cách an toàn, chọn lọc và hiệu quả, hệ tiêu hóa vẫn tạo ra một rào cản vật lý cho sự hấp thụ thuốc [2]. Do đặc tính hóa lý của thuốc và các rào cản sinh lý như sự mất ổn định trong môi trường của đường tiêu hóa, việc sử dụng nhiều loại thuốc bằng đường uống đặt ra một thách thức đáng kể [1]. Curcumin (CUR) có nhiều tính chất sinh dược học, bao gồm chống nghẽn mạch, chống đông máu, chống tăng sinh, chống oxy hóa, viêm và ung thư,… [3]. Mặc dù vậy, CUR bị chuyển hóa và rất ít tan trong nước, trong phân loại sinh dược học thuộc nhóm IV và khi dùng đường uống bị thải trừ nhanh [3, 4, 5]. Một số công bố đã xem xét nhiều cách để tăng sinh khả dụng đường uống của CUR, chẳng hạn như tăng độ hòa tan và độ tan của CUR, giảm chuyển hóa hoặc tăng tính thấm qua đường tiêu hóa của CUR, và giảm thải trừ CUR,… [4-6]. Chuẩn bị hệ ở dạng liposomes (LIP) được coi là một phương pháp hiệu quả nhằm tăng sinh khả dụng đường uống của CUR trong số các phương pháp trên [4, 5]. Các lớp lipid kép của LIP thường được tạo thành từ các phospholipid tự nhiên. Có thể nạp vào lớp vỏ lipid dược chất thân dầu, trong khi có thể nạp vào phần lõi nước của lớp phospholipid kép dược chất tan trong nước. Hấp thu trực tiếp của LIP chứa CUR (LIP-CUR) qua đường tiêu hóa, chất diện hoạt có thể làm tăng tính thấm, giảm tiếp xúc với enzyme đường tiêu hóa, giảm phân hủy và kéo dài thời gian tiếp xúc với thành ruột là các yếu tố góp phần làm tăng sinh khả dụng của LIP-CUR [5, 7]. Tuy nhiên, bản thân lipid trong LIP bị môi trường pH và các enzyme tiêu hóa ở ruột phân hủy. Sử dụng các polyme để bảo vệ LIP bằng cách chức năng hóa bề mặt của chúng là cách có hiệu quả để cải thiện sự bền vững của tiểu phân này [7, 8]. LIP được bọc chitosan có thể được bảo vệ ở môi trường của ống tiêu hóa. Bảo vệ dược chất khỏi tác động của các enzyme như pepsin, trypsin,... trong đường tiêu hóa và kiểm soát giải phóng thuốc kéo dài đã được chứng minh khi bọc LIP bởi chitosan [4, 7, 8]. Sự tương tác giữa các anion ở bề mặt LIP mang điện tích âm và nhóm amin mang điện tích dương của chitosan làm cho chitosan bao phủ LIP [7, 8]. Kết quả công bố của chúng tôi trước đây [8] cho thấy các nanoLIP bọc chitosan dẫn berberine thể hiện tính ổn định và giải phóng thuốc chậm hơn so với các nanoLIP không bọc chitosan trong môi trường mô phỏng đường tiêu hóa. Hơn nữa, cellulose vi khuẩn (BC) là một polyme tự hủy sinh học được tạo thành bằng con đường sinh học trong môi trường có các chất dinh dưỡng khác nhau [9, 10]. BC có cấu tạo không gian theo kiểu mạng lưới bao gồm nhiều sợi nhỏ siêu mịn ở kích thước nanomet, có độ tinh khiết khá cao và có tính xốp chọn lọc, có khả năng thấm và hút nước tốt, giữ nước cao,… [9, 11]. BC hấp phụ tốt một số hoạt chất để tạo ra bao bì an toàn cho sức khỏe và kháng khuẩn [12], BC tạo thành bao bì có chức năng cảm biến thông minh bằng cách hấp thụ CUR [13],… Trong y học, BC được quan tâm và sử dụng làm mặt nạ để nuôi dưỡng da, tá dược,

mạch máu nhân tạo dùng trong cấy ghép, hệ dẫn và phân phối dược chất, màng trị bỏng và tá dược,… [9, 14]. BC được dùng làm vật dẫn và phân phối berberine *in vitro* qua đường uống [9]. Đặc biệt, BC còn là nguồn tạo sợi nano cellulose tự nhiên [11]. Các sợi nano cellulose vi khuẩn có thể dùng để chức năng hóa bề mặt của LIP và có thể giúp bảo vệ LIP ở môi trường có chứa emzyme và pH ở đường dạ dày ruột. Nghiên cứu này nhằm bào chế và đánh giá sự giải phóng dược chất của hệ liposomes bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn dẫn curcumin định hướng dùng cho đường uống.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Vật liệu và trang thiết bị

Vật liệu: BC tinh khiết (dạng màng) được cấp từ sản phẩm trong nghiên cứu khác [15]. Curcumin, cholesterol, lecithin, stearylamine được cấp bởi Công ty Glentham Life Sciences (Anh). Các hóa chất còn lại đều đạt tiêu chuẩn dùng trong phân tích.

Trang thiết bị: Túi thẩm tích Spectrumlab/Por 4, MWCO: 12-14 kD (Spectrum Labs, Mỹ); cân phân tích (Sartorius, Thụy Sỹ); thiết bị giảm kích thước bằng cách đẩy qua màng (Estern Scientific, Mỹ); bể siêu âm Ultrasound CB S-100H (Elma, Đức); máy phân tích kích thước hạt nano SZ-100Z (Horiba Scientific, Nhật Bản); máy cô quay chân không WEV-101V (Daihan, Hàn Quốc); máy khuấy từ gia nhiệt HS15-26P (Misung, Hàn Quốc); bộ Micropipette đơn kênh (Capp, Đan Mạch); máy thử độ hòa tan Agilent 708-DS (Agilent Technologies, Malaysia); máy đo quang phổ UV-Vis 2450 (Shimadru, Nhật Bản); kính hiển vi điện tử truyền qua TEM (JEM-1001, Nhật Bản); máy đo pH, mV, nhiệt độ để bàn Lab 855 (SI Analytic, Đức) và một số thiết bị khác đạt tiêu chuẩn thí nghiệm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp chuẩn bị hệ liposomes dẫn curcumin

LIP được bào chế từ lecithin, cholesterol và stearylamine (1: 0,242: 0,036) theo phương pháp hydrat hóa màng mỏng và giảm kích thước tiểu phân bằng phương pháp đùn/ép [7, 16]. Hòa tan lecithin, cholesterol và stearylamine trong 20 mL ethanol trong bình cầu của hệ thống cất quay (ở nhiệt độ phòng). Cất quay trong khoảng 2 đến 3 giờ với tốc độ 50 vòng/phút và ở 40^{o}C. Sau đó, dung dịch đệm phosphat pH = 7,4 hòa tan CUR được sử dụng để hydrat hóa màng mỏng. Điều này được thực hiện với 50 mL dung dịch CUR có nồng độ 1 mg/mL trong điều kiện 80 vòng/phút, ở 60^{o}C và trong khoảng hai giờ. Sử dụng thiết bị giảm kích thước bằng cách đẩy qua màng (Estern Scientific, Mỹ) để giảm kích thước của LIP-CUR (hỗn dịch được đưa vào thiết bị, đẩy lần lượt qua màng polycarbonat có kích thước giảm dần là 400, 200, 100 nm; mỗi loại màng đẩy 10 lần).

2.2.2. Phương pháp chế tạo các sợi nano cellulose vi khuẩn

Từ kết quả của các công bố khác [11, 16], các sợi nano cellulose vi khuẩn (nanoBCF) được tạo ra như sau: Sử dụng máy xay BC với vận tốc 1500 v/p trong thời gian ba phút để tạo ra bột cellulose từ BC, sau đó loại bỏ nước. Cân 50 g bột cellulose cho vào một cốc thủy tinh 1000 mL, sau đó thêm 400 mL dung dịch axit H_2SO_4 60%, tiến hành thủy phân trên máy khuấy từ với tốc độ 300 v/p trong thời gian 120 phút ở 60^{o}C. Sau đó, cho 450 mL nước cất vào hỗn hợp để pha loãng. Để loại bỏ axit từ hỗn hợp, sử dụng máy ly tâm ở 6000 v/p trong 15 phút cho đến khi phần nổi phía trên trở nên đục. Phần lắng đọng ở phía dưới là NanoBCF.

2.2.3. Phương pháp chế tạo hệ liposomes dẫn curcumin bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn

Hỗn dịch NanoBCF được tạo thành bằng cách hòa tan trong nước nguyên chất có khuấy qua đêm với tỷ lệ 0,1% (w/v) lượng NanoBCF [16]. Thêm hỗn dịch LIP-CUR vào hỗn dịch có thể tích tương đương của NanoBCF ở nhiệt độ phòng và ủ trong 1 giờ trong điều kiện dùng khuấy từ liên tục.

2.2.4. Phương pháp chuẩn bị các dung dịch đệm

Các dung dịch đệm có pH là 1,2; 6,8; 7,4 được chuẩn bị theo Dược điển Việt Nam V [18] và nghiên cứu khác [8]. Hòa tan 6,57 g kali clorid trong nước, thêm 119 mL dung dịch acid hydrocloric 0,1 M và thêm nước vừa đủ 1000 mL, đo pH và hiệu chỉnh pH nếu cần thu được dung dịch đệm pH = 1,2. Hòa tan 28,80 g dinatri hydrophosphat và 11,45 g kali dihydrophosphat trong nước vừa đủ 1000 mL, đo pH và hiệu chỉnh pH nếu cần thu được dung dịch đệm phosphat pH = 6,8. Hòa tan 0,6 g kali dihydrophosphat; 6,4 g dinatri hydrophosphat và 5,85 g natri clorid trong nước vừa đủ 1000 mL, đo pH và hiệu chỉnh pH nếu cần thu được dung dịch đệm phosphat pH = 7,4.

2.2.5. Phương pháp phân tích các tính chất của hệ nano

Sử dụng hệ thống phân tích kích thước hạt cỡ nano SZ-100Z [5, 6, 8] để đo kích thước hạt (KTTP), thế zeta (Zeta) và chỉ số đa phân tán (PDI) của hệ nano. Thế zeta được đo ở nhiệt độ buồng đo 25^{o}C, sử dụng cuvet nhựa với điện cực carbon. KTTP và PDI được đo ở nhiệt độ buồng đo 25^{o}C, góc đo 90^{o}, số lần đo trên 1 lần đưa mẫu là 01 lần, sử dụng cuvet thạch anh. Sử dụng kính hiển vi điện tử truyền qua TEM [5, 8] để phân tích hình dạng và kích thước hạt của hệ nano.

Hiệu suất LIP hóa [6, 8] là phần trăm dược chất gắn vào bên trong LIP. Đánh giá hiệu suất bằng phương pháp thẩm tích: Tiến hành tách CUR tự do bằng túi thẩm tích, sau đó định lượng CUR trong LIP còn lại trong túi, so sánh với lượng CUR ban đầu (toàn phần) để tính hiệu suất LIP hóa theo công thức 1: $H(\%) = \frac{(Qt - Qd)}{Qt} \times 100\%$ (1). Trong đó: Qt là lượng CUR được thêm vào theo lý thuyết, H là suất LIP hóa, Qd là lượng CUR được thẩm tách.

Tiến hành cụ thể như sau: Cho vào trong túi thẩm tích 1 thể tích chính xác chế phẩm. Túi thẩm tích chứa chế phẩm được buộc kín miệng bằng sợi dây treo trên giá và đảm bảo túi được đặt chìm trong dung dịch đệm phosphat pH = 7,4. Thể tích dung dịch đệm gấp 100 lần thể tích chế phẩm trong túi. Để yên 24 giờ ở nhiệt độ từ 5 đến 10^{o}C. Định lượng CUR trong môi trường ngoài túi thẩm tích bằng máy đo quang phổ UV-Vis 2450 ở bước sóng 427 nm. Phương trình đường chuẩn của CUR đo ở bước sóng 427 nm: $y = 0,1566x + 0,0035$ với hệ số tương quan $R^2 = 0,9994$; y là giá trị OD (optical density: mật độ quang học) tương ứng; x là nồng độ CUR.

2.2.6. Đánh giá sự giải phóng CUR của hệ nano trong môi trường dịch tiêu hóa mô phỏng

Thí nghiệm đánh giá khả năng giải phóng CUR từ hệ nano (LIP-CUR hoặc NanoBCF-LIP-CUR) và từ dung dịch CUR được thực hiện theo phương pháp màng thẩm tích và sử dụng máy thử độ hòa tan Agilent 708-DS (Agilent Technologies, Malaysia) trong môi trường dịch dạ dày mô phỏng (dung dịch đệm có pH là 1,2) và môi trường dịch ruột mô phỏng (dung dịch đệm có pH là 6,8) ở 37^{o}C [8]. Lấy 2 mL của mỗi mẫu (LIP-CUR hoặc NanoBCF-LIP-CUR) được trộn với 2 mL của mỗi môi trường dịch tiêu hóa mô phỏng (dạ dày hay pH = 1,2 hoặc ruột hay pH = 6,8) được đặt trong túi thẩm tích Spectrumlab/Por 4, MWCO: 12-14 kD (Spectrum Labs, Mỹ), túi này được buộc kín và đặt vào 900 mL môi trường dịch tiêu hóa mô phỏng tương ứng, giữ ở nhiệt độ 37 ± 0,5^{o}C với tốc độ khuấy của 100 vòng/phút. Sau các khoảng thời gian 0 giờ, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ, 12 giờ, 24 giờ, tiến hành rút mẫu để đo

mật độ quang phổ của các mẫu đó. Số lượng mẫu được rút ra sau mỗi khoảng thời gian là 5 mL và được bổ sung lại 5 mL dung dịch đệm tương ứng. Tất cả các thí nghiệm được thực hiện 3 lần để tính toán lấy giá trị trung bình. Tỷ lệ giải phóng CUR được tính theo công thức 2: $R(\%) = \frac{C_t x V_1 + \sum_{i=1}^{i=n-1} C_i x V_2}{m}$ x 100% (2). Trong công thức (2): R là tỷ lệ giải phóng CUR; C_t là nồng độ của dung dịch CUR trong dung dịch tại thời điểm t; V_1 là thể tích của dung dịch đệm tại các giá trị pH khác nhau; n là số lượng mẫu lấy ra từ dung dịch giải phóng; V_2 là thể tích dung dịch đệm thêm vào; m là khối lượng thuốc nạp vào các hệ nano.

2.2.7. Đánh giá động học và cơ chế giải phóng dược chất

Mô hình động học giải phóng dược chất của các hệ chất dẫn dược chất là các mô hình được mô tả bằng toán học cho phép dự đoán lượng dược chất giải phóng ra khỏi dạng bào chế sau khoảng thời gian nhất định trong điều kiện thử nghiệm. Việc nghiên cứu động học giải phóng dược chất nhằm biết được bản chất của việc giải phóng dược chất ra khỏi dạng bào chế. DDSolver, một phần mở rộng bổ trợ của Excel, được sử dụng để xác định giá trị của các mô hình động học khác nhau [17]. Các mô hình khác nhau mô tả động học giải phóng dược chất bao gồm: Bậc không (Zero order); Bậc nhất (First order); Higuchi; Hixson-Crowell; Korsmeyer-Peppas.

2.3. Xử lý số liệu

Phân tích xử lý các số liệu thông qua phần mềm Microsoft Excel 2016 và được trình bày dưới dạng "số trung bình ± độ lệch chuẩn" ($\overline{X}$ ± SD). DDSolver (tiện ích mở rộng bổ trợ cho Microsoft Excel) [17] và Analysis ToolPak (trong Microsoft Excel 2016) được dùng để phân tích dữ liệu. Khi giá trị p nhỏ hơn 0,05 thì những khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê. Mỗi công thức được đo lặp lại ít nhất 3 lần.

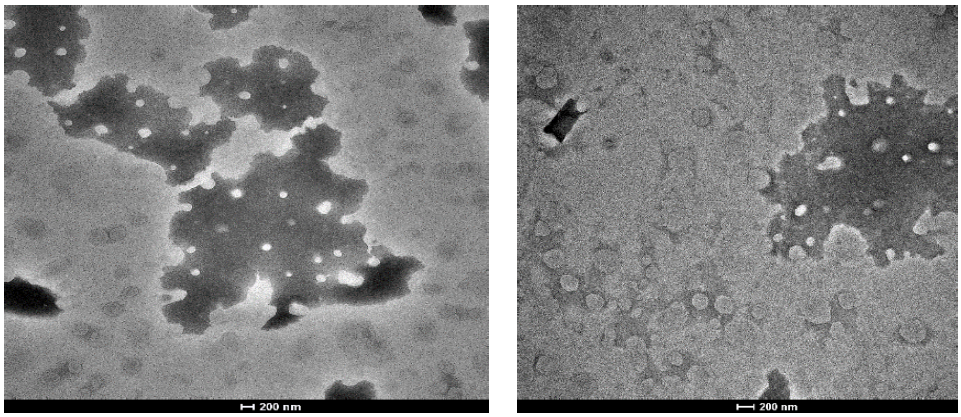
3. Kết quả và thảo luận

3.1. Chuẩn bị hệ LIP-CUR bọc và không bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn

Kết quả nghiên cứu thu được ở Bảng 1 cho thấy, LIP-CUR và NanoBCF-LIP-CUR được tạo thành với kích thước cỡ nano (< 200 nm), sự phân bố cỡ hạt khá đồng đều (chỉ số PDI < 0,25) và với hiệu suất LIP hóa thu được khá cao (> 70%). Hệ LIP-CUR sau khi được bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn (NanoBCF) có sự giảm điện thế zeta từ 51,8 (ở LIP-CUR) xuống còn 35,3 (ở NanoBCF-LIP-CUR) và hiệu suất LIP tăng nhẹ (80,6% ở NanoBCF-LIP-CUR). Kết quả này cho thấy có sự tương đồng với kết quả ở một số công bố khác khi LIP được bọc bằng các polyme khác [4, 6, 8] hoặc LIP được bọc NanoBCF dẫn paclitaxel [16].

Bảng 1. Tính chất của hệ LIP-CUR bọc và không bọc NanoBCF ($\overline{X}$ ± SD, n = 3)

Công thức	KTTP (nm)	PDI	Zeta (mV)	Hiệu suất (%)
LIP-CUR	122,0 ± 4,6	0,23 ± 0,06	51,8 ± 3,1	72,5 ± 2,3
NanoBCF-LIP-CUR	188,9 ± 5,4	0,24 ± 0,02	35,3 ± 3,2	80,6 ± 5,3

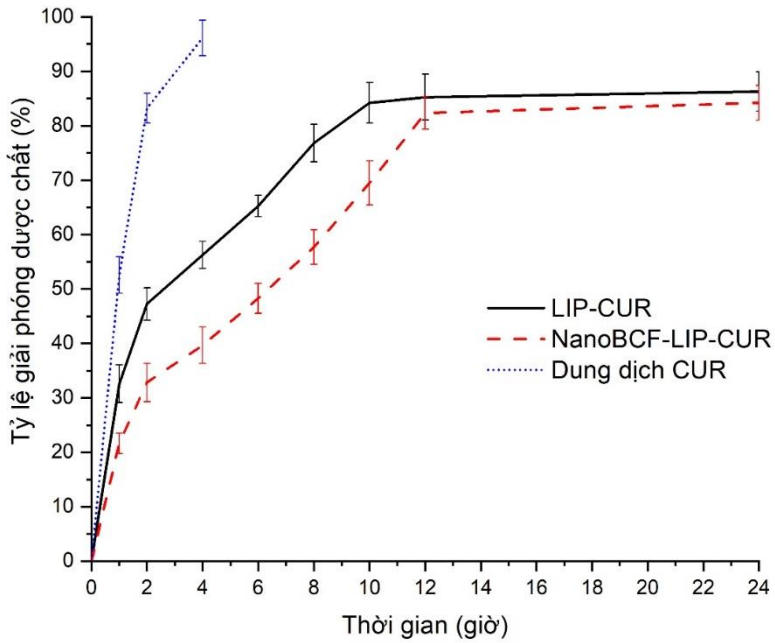


Hình 1. Ảnh chụp TEM của LIP-CUR (A) và NanoBCF-LIP-CUR (B)

Kết quả chụp TEM ở Hình 1 cho thấy, LIP-CUR và NanoBCF-LIP-CUR thu được có dạng hình cầu điển hình với kích thước dao động trong khoảng 120-190 nm, phân bố cỡ hạt khá đồng đều. Như vậy, kết quả chụp TEM tương đồng với kết quả đo KTTP và chỉ số PDI ở Bảng 1.

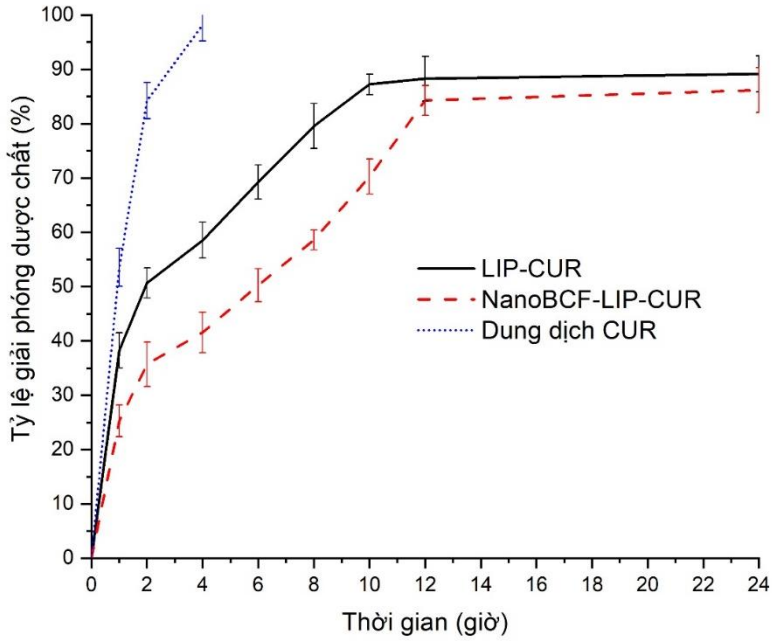
3.2. Đánh giá sự giải phóng CUR của hệ nano trong môi trường dịch dạ dày mô phỏng

Kết quả nghiên cứu ở Hình 2 về tỷ lệ CUR được giải phóng từ dung dịch CUR, LIP-CUR, NanoBCF-LIP-CUR trong môi trường mô phỏng dịch dạ dày (pH = 1,2) cho thấy, tốc độ giải phóng CUR (từ dung dịch CUR, LIP-CUR, NanoBCF-LIP-CUR) xảy ra nhanh trong 60 phút đầu tiên, đạt 21,63-52,57% (21,63% từ NanoBCF-LIP-CUR; 32,59% từ LIP-CUR; 52,57% từ dung dịch CUR). Sự giải phóng của CUR được kéo dài đến 10 giờ ở LIP-CUR và đạt 84,22%; trong khi CUR được giải phóng kéo dài đến 12 giờ ở NanoBCF-LIP-CUR và đạt 82,34%. Hơn nữa, kết quả nghiên cứu còn cho thấy sự giải phóng CUR từ NanoBCF-LIP-CUR chậm và kéo dài hơn so với từ LIP-CUR hay từ dung dịch CUR. Kết quả nghiên cứu này cho thấy hàm lượng thuốc giải phóng trong 60 phút đầu ít hơn nhưng thời gian giải phóng kéo dài hơn so với các nghiên cứu khác [4, 8, 16].



Hình 2. Tỷ lệ CUR giải phóng từ hệ nano trong môi trường dịch dạ dày mô phỏng ($\overline{X}$ ± SD, n = 3)

3.3. Đánh giá sự giải phóng CUR của hệ nano trong môi trường dịch ruột mô phỏng



Hình 3. Tỷ lệ CUR giải phóng từ hệ nano trong môi trường dịch ruột mô phỏng ($\overline{X}$ ± SD, n = 3)

Kết quả trình bày ở Hình 3 về tỷ lệ CUR được giải phóng từ dung dịch CUR, LIP-CUR, NanoBCF-LIP-CUR trong môi trường mô phỏng dịch ruột (pH = 6,8) cho thấy, tốc độ giải phóng của CUR từ dung dịch CUR, LIP-CUR, NanoBCF-LIP-CUR xảy ra nhanh trong 60 phút đầu tiên, đạt 25,27-53,54% (25,27% từ NanoBCF-LIP-CUR; 38,25% từ LIP-CUR; 53,54% từ dung dịch CUR). Sự giải phóng của CUR được kéo dài đến 10 giờ ở LIP-CUR và đạt 87,25%; trong khi CUR được giải phóng kéo dài đến 12 giờ ở NanoBCF-LIP-CUR và đạt 84,29%. Hơn nữa, kết quả nghiên cứu còn cho thấy sự giải phóng CUR từ NanoBCF-LIP-CUR chậm và kéo dài hơn so với từ LIP-CUR hay từ dung dịch CUR. Kết quả nghiên cứu này cho thấy hàm lượng thuốc giải phóng trong 60 phút đầu ít hơn nhưng thời gian giải phóng kéo dài hơn so với các nghiên cứu khác [4, 8, 16].

3.4. Đánh giá động học và cơ chế giải phóng CUR của hệ nano trong môi trường dịch tiêu hóa mô phỏng

Động học giải phóng CUR (từ LIP-CUR, NanoBCF-LIP-CUR) trong môi trường dung dịch pH = 1,2 và pH = 6,8 được thực hiện theo phân tích và đánh giá của quá trình giải phóng CUR theo các mô hình như: Bậc không (Zero order); Bậc nhất (First order); Higuchi; Hixson-Crowell; Korsmeyer-Peppas. Hàm lượng CUR được giải phóng (từ LIP-CUR, NanoBCF-LIP-CUR) trong môi trường của các dung dịch pH = 1,2 và pH = 6,8 theo thời gian từ 0 đến 24 giờ được tính dựa theo các mô hình động học nêu trên, dùng công cụ xử lý thống kê để phân tích hồi quy. Dựa trên kết quả phân tích này có thể xác định được động học quá trình giải phóng CUR của LIP-CUR, NanoBCF-LIP-CUR, nhằm tìm ra cơ chế giải phóng CUR của LIP-CUR, NanoBCF-LIP-CUR. Kết quả trình bày ở Bảng 2 và Bảng 3 cho biết các thông số động học của quá trình giải phóng CUR từ LIP-CUR, NanoBCF-LIP-CUR trong dung dịch pH = 1,2 và pH = 6,8.

Phân tích động học giải phóng CUR từ LIP-CUR, NanoBCF-LIP-CUR trong dung dịch pH = 1,2 theo thời gian như được nêu ở Bảng 2 cho thấy, CUR được giải phóng từ LIP-CUR tuân theo mô hình Korsmeyer-Pepas vì phương trình

hồi quy tuyến tính theo mô hình này có hệ số tương quan R^2 lớn nhất (R^2 = 0,9551) và với hệ số giải phóng n cao (n > 0,45) nên cơ chế giải phóng của CUR theo cơ chế khuếch tán không theo định luật Fick (khuếch tán kèm theo sự bào mòn). Trong khi, quá trình giải phóng CUR từ NanoBCF-LIP-CUR tuân theo mô hình Higuchi vì phương trình hồi quy tuyến tính theo mô hình này có hệ số tương quan R^2 lớn nhất (R^2 = 0,9694) và với hệ số giải phóng n thấp (n < 0,45) nên CUR giải phóng theo cơ chế khuếch tán theo định luật Fick. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu khác [16].

Bảng 2. Giá trị về hệ số tương quan (R^2) và hệ số giải phóng (n) của LIP-CUR và NanoBCF-LIP-CUR trong môi trường dịch dạ dày mô phỏng ở 37^{o}C

Công thức	Hệ số tương quan (R^2)					(n)	Cơ chế giải phóng
	Bậc không	Bậc nhất	Higuchi	Hixson-Crowell	Korsmeyer-Peppas		
LIP-CUR	0,2799	0,9048	0,7813	0,8402	0,9551	0,479	Khuếch tán không theo định luật Fick
NanoBCF-LIP-CUR	0,3706	0,9364	0,9694	0,9056	0,9517	0,413	Khuếch tán theo định luật Fick

Phân tích động học giải phóng CUR từ LIP-CUR, NanoBCF-LIP-CUR trong dung dịch pH = 6,8 theo thời gian như được nêu ở Bảng 3 cho thấy, CUR được giải phóng từ LIP-CUR tuân theo mô hình Korsmeyer-Pepas vì phương trình hồi quy tuyến tính theo mô hình này có hệ số tương quan R^2 lớn nhất (R^2 = 0,9620) và với hệ số giải phóng n cao (n > 0,45) nên cơ chế giải phóng của CUR theo cơ chế khuếch tán không theo định luật Fick (khuếch tán kèm theo sự bào mòn). Trong khi, quá trình giải phóng CUR từ NanoBCF-LIP-CUR tuân theo mô hình Higuchi vì phương trình hồi quy tuyến tính theo mô hình này có hệ số tương quan R^2 lớn nhất (R^2 = 0,9687) và với hệ số giải phóng n thấp (n < 0,45) nên CUR giải phóng theo cơ chế khuếch tán theo định luật Fick. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu khác [16].

Bảng 3. Giá trị về hệ số tương quan (R^2) và hệ số giải phóng (n) của LIP-CUR và NanoBCF-LIP-CUR trong môi trường dịch ruột mô phỏng ở 37^{o}C

Công thức	Hệ số tương quan (R^2)					(n)	Cơ chế giải phóng
	Bậc không	Bậc nhất	Higuchi	Hixson-Crowell	Korsmeyer-Peppas		
LIP-CUR	0,4080	0,8999	0,7439	0,8168	0,9620	0,468	Khuếch tán không theo định luật Fick
NanoBCF-LIP-CUR	0,3043	0,9198	0,9687	0,8879	0,9552	0,392	Khuếch tán theo định luật Fick

4. Kết luận

Nghiên cứu đã chuẩn bị và đánh giá được sự giải phóng curcumin (CUR) của hệ liposomes (LIP) bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn (NanoBCF) dẫn CUR sử dụng cho đường uống. Hệ LIP-CUR hoặc NanoBCF-LIP-CUR được chế tạo thành công bằng cách hydrat hóa. LIP-CUR và NanoBCF-LIP-CUR tạo thành với kích thước cỡ nano (< 200 nm), sự phân bố cỡ hạt khá đồng đều (chỉ số PDI < 0,25) và với hiệu suất LIP hóa thu được khá cao (> 70%). Trong 60 phút đầu, CUR được giải phóng nhanh từ LIP-CUR hoặc NanoBCF-LIP-CUR, sau đó chậm dần. Sự giải phóng của CUR từ LIP-CUR kéo dài đến 10 giờ, trong khi ở NanoBCF-LIP-CUR kéo dài đến 12 giờ. CUR giải phóng từ NanoBCF-LIP-CUR chậm hơn từ LIP-CUR. Sự giải phóng của CUR từ LIP-CUR hoặc từ NanoBCF-LIP-CUR đạt giá trị thấp nhất ở pH = 1,2 và cao nhất ở pH = 6,8. Quá trình giải phóng CUR từ LIP-CUR hoặc từ NanoBCF-LIP-CUR theo cơ chế khuếch tán và tuân theo mô hình Higuchi (ở NanoBCF-LIP-CUR) và mô hình Korsmeyer-Peppas (ở LIP-CUR). Kết quả chứng minh bào chế thành công hệ NanoBCF-LIP-CUR tạo ra một hệ thống phân phối CUR giải phóng kéo dài tiềm năng dùng cho đường uống.

Lời cảm ơn

Xin chân thành cảm ơn Bộ Giáo dục và Đào tạo đã hỗ trợ tài chính cho nghiên cứu này (đề tài KH&CN cấp Bộ, mã số B.2022-SP2-06) và xin cảm ơn các đồng tác giả.

Tài liệu tham khảo

[1] Thanki, K., Gangwal, R. P., Sangamwar, A. T., Jain, S. (2013). "Oral delivery of anticancer drugs: challenges and opportunities". *J Control Release*, *170*(1), 15-40. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.04.020.

[2] Mei, L., Zhang, Z., Zhao, L., Huang, L., Yang, X. L., Tang, J, Feng, S. S. (2013). "Pharmaceutical nanotechnology for oral delivery of anticancer drugs". *Adv Drug Deliv Rev*, *65*(6), 880-890. DOI: 10.1016/j.addr.2012.11.005.

[3] Feng, T., Wei, Y., Lee, R. J., Zhao, L. (2017). "Liposomal curcumin and its application in cancer". *Int J Nanomedicine*, 12, 6027-6044. DOI: 10.2147/IJN.S132434.

[4] Zhou, W., Cheng, C., Ma, L., Zou, L., Liu, W., Li, R., Cao, Y., Liu, Y., Ruan, R., Li, J. (2021). "The formation of chitosan-coated rhamnolipid liposomes containing curcumin: Stability and *in vitro* digestion". *Molecules*, *26*(3), 560-573. DOI: 10.3390/molecules26030560.

[5] Cheng, C., Peng, S., Li, Z., Zou, L., Liua, W., Liu, C. (2017). "Improved bioavailability of curcumin in liposomes prepared using a pH-driven, organic solvent-free, easily scalable process". *RSC Adv*, 7, 25978-25986. DOI: 10.1039/C7RA02861J.

[6] Chen, W., Kuo, Y., Chen, C., Wu, H., Chen, H., Fang, W. (2022). "Improving the stability and bioactivity of curcumin using chitosan-coated liposomes through a combination mode of high-pressure processing". *LWT*, 168, 113946-113955. DOI: 10.1016/j.lwt.2022.113946.

[7] Nguyen, T. X., Huang, L., Gauthier, M., Yang, G., Wang, Q. (2016). "Recent advances in liposome surface modification for oral drug delivery". *Nanomedicine (Lond)*, *11*(9), 1169-1185. DOI: 10.2217/nnm.16.9.

[8] Nguyen, T. X., Huang, L., Liu, L., Abdalla, A. M. E., Gauthier, M., Yang, G. (2014). "Chitosan-coated nano-liposomes for the oral delivery of berberine hydrochloride". *J Mater Chem B*, *2*(41), 7149-7159. DOI: 10.1039/c4tb00876f.

[9] Huang, L., Chen, X., Nguyen, T. X., Tang, H., Zhang, L., Yang, G. (2013). "Nano-cellulose 3D-networks as controlled-release drug carriers". *J Mater Chem B*, 1, 2976-2984. DOI: 10.1039/C3TB20149J.

[10] Islam, M. U., Ullah, M. W., Khan, S., Shah, N., Park, J. K. (2017). "Strategies for cost-effective and enhanced production of bacterial cellulose". *Int J Biol Macromol*, 102, 1166-1173. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.04.110.

[11] Singhsa, P., Narain, R., Manuspiya, H. (2018). "Bacterial cellulose nanocrystals (BCNC) preparation and characterization from three bacterial cellulose sources and development of functionalized BCNCs as nucleic acid delivery systems". *ACS Appl Nano Mater*, 1, 209-221. DOI: 10.1021/acsanm.7b00105.

[12] Padrao, J., Goncalves, S., Silva, J. P., Sencadas, V., Lanceros, M. S., Pinheiro, A. C., Vicente, A. A., Rodrigues, L. R., Dourado, F. (2016). "Bacterial cellulose-lactoferrin as an antimicrobial edible packaging". *Food Hydrocoll*, 58, 126-140. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2016.02.019.

[13] Kuswandi, B., Jayus, Larasati, T. S., Abdullah, A., Heng, L. Y. (2012). "Real-time monitoring of shrimp spoilage using on-package sticker sensor based on natural dye of curcumin". *Food Anal Methods*, *5*(4), 881-889. DOI: 10.1007/s12161-011-9326-x.

[14] Badshah, M., Ullah, H., Khan, S. A., Park, J. K., Khan, T. (2017). "Preparation, characterization and *in-vitro* evaluation of bacterial cellulose matrices for oral drug delivery". *Cellulose*, *24*(11), 5041-5052. DOI: 10.1007/s10570-017-1474-8.

[15] Nguyen, T. X., Pham, M. V., Cao, C. B. (2020). "Development and evaluation of oral sustained-release ranitidine delivery system based on bacterial nanocellulose material produced by *Komagataeibacter xylinus"*. *Int J App Pharm*, *12*(3), 48-55. DOI: 10.22159/ijap.2020v12i3.37218.

[16] Cao, C. B., Ong, P. X., Nguyen, T. X. (2024). "Study on formulation of bacterial cellulose nanofibers-coated nanoliposomes containing paclitaxel for oral administration". *Int J App Pharm*, *16*(2), 202-208. DOI: 10.22159/ijap.2024v16i2.50056.

[17] Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Zou, A., Li, W., Yao, C., Xie, S. (2010). "DDSolver: An add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles". AAPS J, 12(3), 263-271. DOI: 10.1208/s12248-010-9185-1.

[18] Bộ Y tế. (2017). *Dược điển Việt Nam* V. Hà Nội: Nxb Y học.