



Bào chế tiểu phân nano fucoidan bằng phương pháp nhũ hóa bốc hơi dung môi

Preparation of fucoidan nanoparticles by emulsification–solvent evaporation method

Ninh Thị Kim Thu^{a*}, Đào Ngọc Yến Xuân^b

Ninh Thi Kim Thu^a, Dao Ngoc Yen Xuan^b

^aKhoa Dược, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

^aFaculty of Pharmacy, Haiphong University of Medicine and Pharmacy

^bSinh viên Dược K8, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

^bClass of Pharmacy 8, Faculty of Pharmacy, Haiphong University of Medicine and Pharmacy

(Ngày nhận bài: 11/10/2024, ngày phản biện xong: 19/11/2024, ngày chấp nhận đăng: 05/12/2024)

Tóm tắt

Nồng độ tích lũy của Fucoidan bị hạn chế bởi các yếu tố như sinh khả dụng tương đối thấp và tốc độ đào thải nhanh, do đó làm giảm hiệu quả điều trị của nó. Việc bao gói Fucoidan trong tiểu phân nano giúp kéo dài thời gian lưu thông trong máu, tăng tích lũy tại đích tác dụng. Do đó, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: bào chế và đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của nano Fucoidan bằng phương pháp nhũ hóa - bốc hơi dung môi. Phương pháp nghiên cứu: tiểu phân nano Fucoidan (Fu-NPs) được bào chế theo phương pháp nhũ hóa – bốc hơi dung môi. Việc bào chế Fu-NPs được nghiên cứu dựa vào các yếu tố thuộc về công thức (tỷ lệ polyme: Fucoidan, loại và nồng độ chất diện hoạt) và các yếu tố thuộc về quy trình (nhiệt độ phối hợp 2 pha, thời gian siêu âm, công suất siêu âm). Fu-NPs được nghiên cứu độ ổn định ở 2-8°C. Kết quả: Fu-NPs được bào chế với tỷ lệ PLGA: Fucoidan là 1:1; Tween 80 nồng độ 1,5%; Lecithin nồng độ 1,5%, nhiệt độ phối hợp 2 pha là 2 - 8°C; thời gian siêu âm là 5 phút; công suất siêu âm là 100 W. Fu-NPs có kích thước nhỏ (209,8 nm), phân bố kích thước hẹp (PDI = 0,3) và hiệu suất nạp cao (84,02%). Mẫu duy trì ổn định về mặt vật lý sau một tháng bảo quản trong điều kiện 2-8°C.

Từ khóa: Fucoidan; nano; PLGA; nhũ hóa bốc hơi dung môi.

Abstract

The effectiveness of Fucoidan's accumulation has been limited by factors such as the relatively low bioavailability and the fast clearance rate, which has consequently limited its therapeutic efficacy. The coating of Fucoidan on the surface of nanoparticles can significantly prolong its circulation time in the bloodstream, thus providing additional opportunities for the nanomedicines to accumulate in the target sites. Therefore, this study aims to prepare and characterize some properties of fucoidan nanoparticles using the emulsification-solvent evaporation method. Methods: Fucoidan nanoparticles (Fu-NPs) were prepared by emulsification–solvent evaporation method. The preparation of Fu-NPs was examined based on formulation (ratio of polymer: Fucoidan, type and concentration of hydrophilic surfactant, concentration of hydrophobic surfactant) and process (temperature, duration of sonication, ultrasonic power) parameters. The stability study was conducted for the Fu- NPs in 2-8°C. Results: Fu-NPs were prepared using emulsification-solvent evaporation method with parameters as follows: Ratio of PLGA:Fucoidan is 1:1, Tween 80 is chosen as a hydrophilic surfactant and its concentration in aqueous phase is 1.5%, Concentration of Lecithin in the organic phase is 1.5%, Cooling

*Tác giả liên hệ: Ninh Thị Kim Thu

Email: ntkthu@hpmu.edu.vn

process is applied during the preparation process, Duration of sonication is 5 minutes, Ultrasonic power is 100 W. Fu-NPs were formed at small size (209.8 nm), narrow particle size distribution (0.3) and high encapsulation efficiency (84.02%). The sample remains stable physically after a month of storage at 2-8°C.

Keywords: Fucoidan; nano; PLGA; emulsification-solvent evaporation.

1. Đặt vấn đề

Fucoidan là một polysaccharide chứa fucose được chiết xuất từ tảo nâu, có cấu trúc hóa học phức tạp nhờ vào sự đa dạng của các liên kết glycoside và các nhóm sulfate. Thành phần chính của Fucoidan là fucose và sulfate, ngoài ra còn có các monosaccharide khác như mannose, galactose, glucose, xylose, và protein [1,2]. Fucoidan đã và đang được nghiên cứu rộng rãi nhờ các hoạt tính sinh học đa dạng như chống đông máu, chống viêm, kháng virus, và chống ung thư. Hiện nay, hoạt chất này đã phần được bào chế dưới dạng đường uống tuy nhiên sinh khả dụng bị hạn chế và tốc độ đào thải qua thận nhanh do tính tan tốt trong nước của fucoidan [3,4]. Hệ mang thuốc nano giúp kéo dài thời gian tuần hoàn, giảm tốc độ thanh thải, tăng hấp thu vào tế bào và lưu giữ tại khối u. Trên thế giới fucoidan đang được quan tâm với số lượng nghiên cứu lớn, đặc biệt là dạng bào chế dưới hệ nano. Nano Fucoidan sử dụng chất mang là polyme như poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA), chitosan, nhiều loại protein hoặc lipid tạo thành liposome [8]. Tuy nhiên, ở Việt Nam vẫn chưa có nhiều nghiên cứu về hệ nano Fucoidan. Do đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm khảo sát thông số của quy trình bào chế và đánh giá tính chất của nano Fucoidan được bào chế bằng phương pháp nhũ hóa - bốc hơi dung môi.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Nguyên liệu

Fucoidan (hàm lượng 80%) được cung cấp bởi Công ty Cổ phần Fucoidan Việt Nam, Việt Nam. Chuẩn Fucoidan được cung cấp bởi Công ty Nova Matrix, Na Uy. Các nguyên liệu hóa

chất như Natri Lauryl Sulfate (NLS), Tween 80, Chloroform, Lecithin, Polylactic-co-glycolic acid (PLGA), nước cất, Phenol, Axit sulfuric đậm đặc đạt tiêu chuẩn dược dụng.

2.1.2. Thiết bị

Máy khuấy từ và bếp gia nhiệt IKA C-MAG HS 7 (Đức), máy siêu âm Q500 QSONICA (Mỹ), máy đo kích thước hạt Malvern Zetasizer Ultra (Anh), máy ly tâm Hettich Universal-320/320R (Đức), cân phân tích OHAUS PA214 (Mỹ), máy quang phổ UV-Vis Agilent Cary 60 (Mỹ) và các dụng cụ thông dụng khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp xây dựng công thức bào chế tiểu phân nano fucoidan

Cân 5mg Fucoian và một lượng chất diện hoạt pha nước theo các nồng độ khác nhau và hòa tan trong 30 mL nước cất bằng máy khuấy từ trong 1 giờ để thu được pha nước. Pha dầu được chuẩn bị bằng việc hòa tan lượng PLGA theo các tỷ lệ khác nhau và Lecithin theo từng khảo sát khác nhau trong 5ml Chloroform. Đồng nhất hóa bằng cách thêm từ từ từng giọt pha dầu vào pha nước, đồng thời sử dụng máy siêu âm đầu dò và máy khuấy từ với tốc độ và thời gian thích hợp. Sử dụng thiết bị khuấy từ ở điều kiện nhiệt độ phòng trong 4 giờ để bốc hơi hết dung môi pha dầu. Việc lựa chọn PLGA, Lecithin dựa trên nghiên cứu trước đó về bào chế tiểu phân nano Fucoidan bằng phương pháp tương tự của Chih-Sheng Chiang và các cộng sự [8]. Các thông số cần khảo sát liên quan tới quy trình được lựa chọn bao gồm: nhiệt độ, thời gian đồng nhất hóa, cường độ siêu âm. Các thông số cần khảo sát liên quan tới công thức bao gồm: tỷ lệ PLGA: Fucoidan, loại và nồng độ chất diện hoạt pha nước, nồng độ chất diện hoạt pha dầu (nồng độ

Lecithin). Đánh giá qua một số chỉ tiêu: KTTP trung bình, chỉ số đa phân tán (PDI), hiệu suất nạp (EE%).

2.2.2. Phương pháp đánh giá một số đặc tính của tiểu phân nano Fucoidan

Đánh giá một số đặc tính của tiểu phân nano Fucoidan bào chế được gồm: KTTP, chỉ số đa phân tán PDI, hiệu suất nạp EE%.

Hiệu suất nạp (EE%) được tính toán dựa vào định lượng phần Fucoidan chưa được nạp vào tiểu phân nano bào chế được bằng phương pháp Phenol sulfuric acid [5]. Đường chuẩn Fucoidan được xây dựng bằng chuẩn Fucoidan pha trong nước cất với các nồng độ khác nhau 0,2 – 0,7mg/ml, lấy 1ml dung dịch thêm vào 0,5ml thuốc thử phenol 3% lắc đều, thêm tiếp 1ml Axit sulfuric đậm đặc lắc đều rồi đem đun cách thủy trong thời gian 5 phút, lấy ra để nguội ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, đo mật độ quang ở bước sóng 485 nm [6,7]. Mẫu thử thu được bằng cách thu phần dịch trong bên trên sau khi tiến hành ly tâm mẫu bào chế trong 30 phút, tốc độ 5.000 vòng/phút tại 5°C. Thêm dung dịch Fucoidan chuẩn, mẫu thử được pha loãng ở nồng độ thích

hợp bằng nước cất. Lấy 1ml dung dịch đã pha loãng thêm vào 0,5ml thuốc thử phenol 3% lắc đều, thêm tiếp 1ml acid sulfuric đậm đặc lắc đều rồi đem đun cách thủy trong thời gian 5 phút, lấy ra để nguội ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, đo mật độ quang ở bước sóng 485nm.

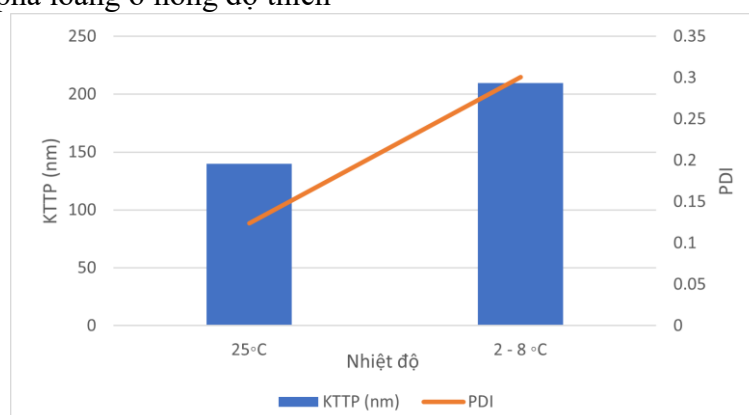
Sử dụng mẫu thử được pha loãng với nước cất ở nồng độ thích hợp để tiến hành đo KTTP và PDI trên máy Malvern Zetasizer Ultra, cuvet nhựa, nhiệt độ buồng đo 25°C.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Kết quả khảo sát các yếu tố thuộc quy trình bào chế

3.1.1. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ

Pha nước gồm Fucoidan và chất diện hoạt pha nước; pha dầu gồm PLGA và Lecithin, tỷ lệ PLGA: Fucoidan là 1:1. Tốc độ đồng nhất hóa là 250 vòng/phút trong 5 phút, công suất siêu âm là 100W. Các nhiệt độ được kiểm soát trước và trong khi đồng nhất hóa bao gồm: nhiệt độ phòng (25°C) và làm lạnh tới 2-8°C. Kết quả được trình bày trong Bảng 1 và Hình 1.



Hình 1. KTTP và PDI của các mẫu tiểu phân nano fucoidan chuẩn bị ở các nhiệt độ khác nhau

Bảng 1. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ đến một số đặc tính của tiểu phân nano fucoidan bào chế được

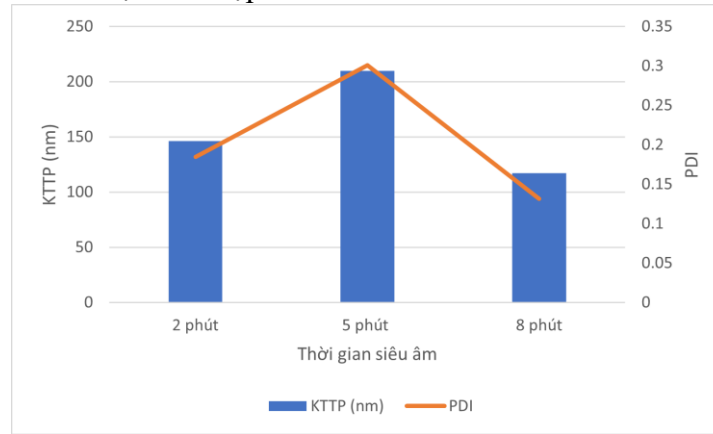
CT	Nhiệt độ	KTTP (nm)	PDI	EE (%)
1	25°C	139.9 ± 4.7	0.1239 ± 0.0117	25.35
2	2 - 8°C	209.8 ± 1.5	0.3006 ± 0.0111	84.02

Ngay sau khi bào chế, cả hai công thức đều cho thấy hỗn dịch đồng nhất và màu nâu nhạt. Sau một tuần bảo quản, hai mẫu vẫn ổn định, có hiện tượng đục ở đáy ống, nhưng khi lắc thì phân tán đều trở lại. Kết quả từ Bảng 1 cho thấy cả hai mẫu đều đạt kích thước nhỏ (<250 nm) và phân bố kích thước hẹp (≤ 0.3). Mặc dù mẫu không được làm lạnh có kích thước tiểu phân nhỏ hơn, nhưng mẫu được làm lạnh cho hiệu suất nạp cao

hơn. Vì vậy, quy trình làm lạnh được áp dụng cho các khảo sát tiếp theo.

3.1.2. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của thời gian siêu âm

Thực hiện quy trình tương tự với CT2, với khảo sát sự thay đổi ở thời gian siêu âm lần lượt: 2 phút, 5 phút và 8 phút. Kết quả được trình bày trong Bảng 2 và Hình 2.



Hình 2. KTTP và PDI của các mẫu tiểu phân nano fucoidan chuẩn bị ở các thời gian siêu âm khác nhau

Bảng 2. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của thời gian siêu âm đến một số đặc tính của tiểu phân nano fucoidan bào chế được

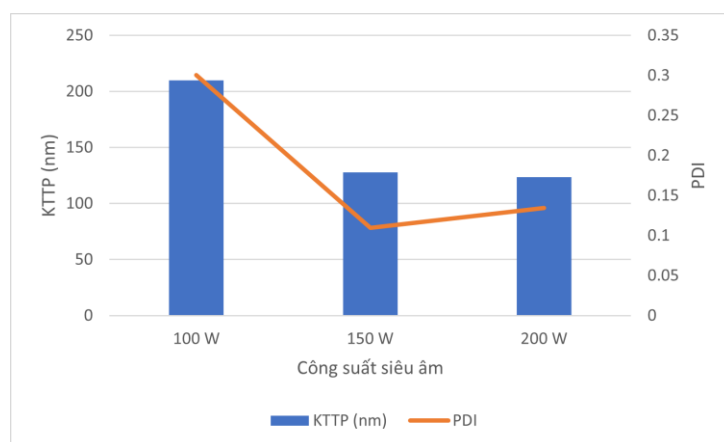
CT	Thời gian siêu âm (phút)	KTTP (nm)	PDI	EE (%)
3	2	146.1 ± 0.8	0.1848 ± 0.0101	70.22
4	5	209.8 ± 1.5	0.3006 ± 0.0111	84.02
5	8	117.3 ± 3.5	0.1316 ± 0.0122	61.58

Ngay sau khi bào chế, cả ba công thức đều cho thấy hỗn dịch đồng nhất và màu nâu nhạt. Sau một tuần bảo quản, hai mẫu vẫn ổn định, có hiện tượng đục ở đáy ống, nhưng khi lắc thì phân tán đều trở lại. Kết quả từ Bảng 2 cho thấy cả hai mẫu đều đạt kích thước nhỏ (<250 nm) và phân bố kích thước hẹp (≤ 0.3). Mặc dù mẫu CT4 có kích thước tiểu phân lớn nhất, nhưng có hiệu suất nạp cao nhất trong số 3 mẫu. Vì vậy, thời gian

siêu âm là 5 phút được sử dụng trong các thử nghiệm tiếp theo.

3.1.3. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của công suất siêu âm

Thực hiện quy trình tương tự với CT4, với khảo sát sự thay đổi ở công suất siêu âm lần lượt: 100 W, 150 W, 200 W. Kết quả được trình bày trong Bảng 3 và Hình 3.



Hình 3. KTTTP và PDI của các mẫu tiểu phân nano fucoidan chuẩn bị ở các công suất siêu âm khác nhau

Bảng 3. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của công suất siêu âm đến một số đặc tính của tiểu phân nano fucoidan bào chế được

CT	Công suất siêu âm (W)	KTTTP (nm)	PDI	EE (%)
6	100	209.8 ± 1.5	0.3006 ± 0.0111	84.02
7	150	123.5 ± 2.1	0.1346 ± 0.0197	56.68
8	200	127.6 ± 3.2	0.1095 ± 0.0093	56.76

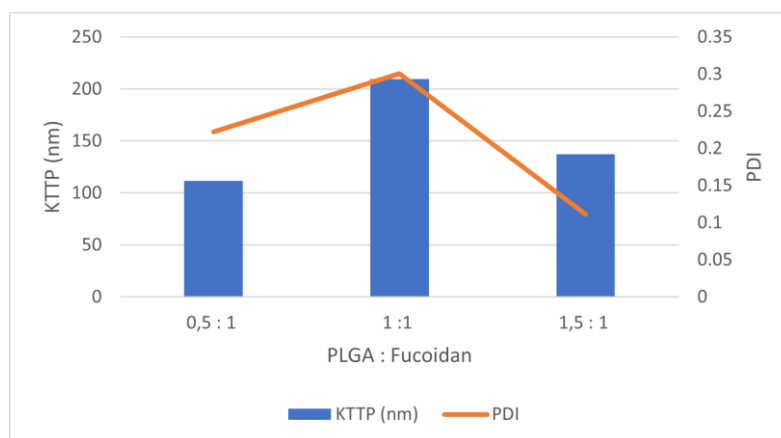
Ngay sau khi bào chế, cả ba công thức đều cho thấy hỗn dịch đồng nhất và màu nâu nhạt. Sau một tuần bảo quản, hai mẫu vẫn ổn định, có hiện tượng đục ở đáy ống, nhưng khi lắc thì phân tán đều trở lại. Kết quả từ Bảng 3 cho thấy cả hai mẫu đều đạt kích thước nhỏ (<250 nm) và phân

bố kích thước hẹp (≤ 0.3). Mặc dù mẫu CT6 có kích thước tiểu phân lớn nhất, nhưng có hiệu suất nạp cao nhất trong số 3 mẫu. Vì vậy, công suất siêu âm là 100 W được sử dụng trong các thử nghiệm tiếp theo.

3.2. Kết quả khảo sát các yếu tố thuộc công thức bào chế

3.2.1. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ polymer/ dược chất

Thực hiện quy trình tương tự với CT6, với khảo sát sự thay đổi ở tỷ lệ PLGA: Fucoidan lần lượt là: 0:1; 0,5:1; 1:1; 1,5:1. Kết quả được trình bày trong Bảng 4 và Hình 4.



Hình 4. KTTTP và PDI của các mẫu tiểu phân nano fucoidan chuẩn bị với các tỷ lệ PLGA:fucoidan khác nhau

Bảng 4. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ PLGA:fucoidan đến một số đặc tính của tiểu phân nano fucoidan bào chế được

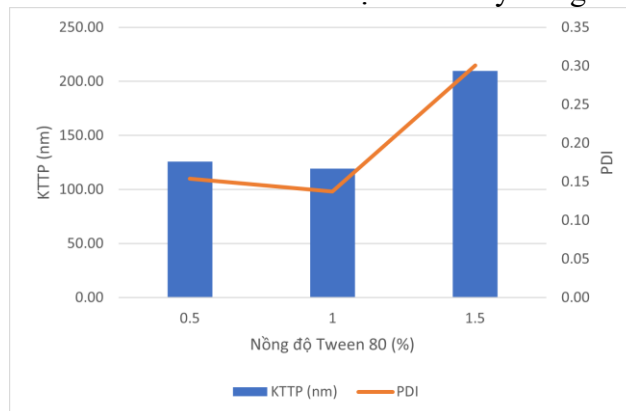
CT	PLGA: Fucoidan	KTTP (nm)	PDI	EE (%)
0	0:1	-	-	-
9	0,5:1	111.7 ± 1.65	0.2221 ± 0.0013	5.62
10	1:1	209.8 ± 1.5	0.3006 ± 0.0111	84.02
11	1,5:1	137.3 ± 2.35	0.1113 ± 0.0085	58.97

Ngay sau khi bào chế, cả ba công thức đều cho thấy hỗn dịch đồng nhất và màu nâu nhạt. Sau một tuần bảo quản, hai mẫu vẫn ổn định, có hiện tượng đục ở đáy ống, nhưng khi lắc thì phân tán đều trở lại. Kết quả từ Bảng 4 cho thấy cả hai mẫu đều đạt kích thước nhỏ (<250 nm) và phân bố kích thước hẹp (≤ 0.3). Mặc dù mẫu CT10 có kích thước tiểu phân lớn nhất, nhưng có hiệu suất nạp cao nhất trong số 3 mẫu. Vì vậy, tỷ lệ PLGA:

fucoidan là 1:1 được sử dụng trong các thử nghiệm tiếp theo.

3.2.2. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của loại và nồng độ chất diện hoạt pha nước

Thực hiện quy trình tương tự với CT10, với khảo sát hai chất diện hoạt pha nước khác nhau: Natri lauryl sulfate (NLS) và Tween 80 với các nồng độ khác nhau: 0,5%; 1%; 1,5%. Kết quả được trình bày trong Bảng 5 và Hình 5.



Hình 5. KTTP và PDI của tiểu phân nano fucoidan được bào chế với các nồng độ Tween 80 khác nhau

Bảng 5. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của loại và nồng độ chất diện hoạt pha nước đến một số đặc tính của tiểu phân nano fucoidan bào chế được

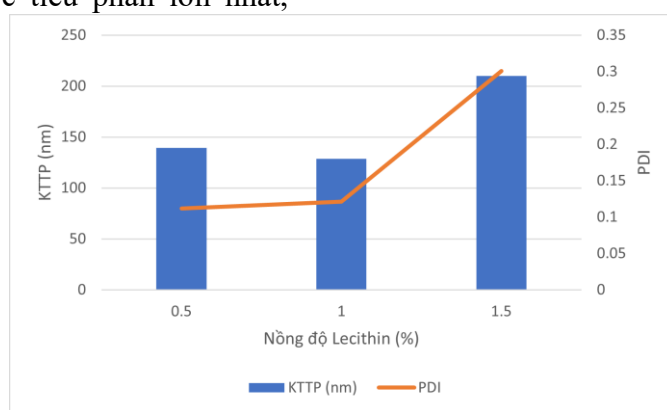
CT	Loại và nồng độ	Độ ổn định	KTTP (nm)	PDI	EE (%)
12	NLS 0.5%	Tủa trắng hình thành sau 3 ngày, lắc không phân tán lại được	-	-	-
13	NLS 1%		-	-	-
14	NLS 1.5%		-	-	-
15	Tween 80 0.5%	Ổn định sau 3 ngày	125.8 ± 1.71	0.1538 ± 0.0014	20.66
16	Tween 80 1%		119.3 ± 0.35	0.1372 ± 0.0092	64.72
17	Tween 80 1.5%		209.8 ± 1.5	0.3006 ± 0.0111	84.02

Ngay sau khi bào chế, cả 6 công thức đều cho thấy hỗn dịch đồng nhất và màu nâu nhạt. Sau 3 ngày bảo quản, các công thức sử dụng NLS đều hình thành tủa trắng ở đáy và không thể phân tán lại được. Các mẫu sử dụng Tween 80 vẫn ổn định sau cùng khoảng thời gian. Sau một tuần, các mẫu sử dụng Tween 80 có xuất hiện tủa trắng đục ở đáy ống, nhưng khi lắc thì phân tán đều trở lại. Kết quả từ Bảng 5 cho thấy cả ba mẫu sử dụng Tween 80 đều đạt kích thước nhỏ (<250 nm) và phân bố kích thước hẹp (≤ 0.3). Mặc dù mẫu CT17 có kích thước tiểu phân lớn nhất,

nhưng có hiệu suất nạp cao nhất trong số 3 mẫu. Vì vậy, Tween 80 được sử dụng làm chất diện hoạt pha nước với nồng độ 1,5% trong các thử nghiệm tiếp theo.

3.2.3. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nồng độ chất diện hoạt pha dầu

Thực hiện quy trình tương tự với CT17, với khảo sát các nồng độ khác nhau của chất diện hoạt pha dầu (Lecithin): 0,5%; 1%; 1,5%. Kết quả được trình bày trong Bảng 6 và Hình 6.



Hình 6. KTTP và PDI của tiểu phân nano fucoidan bào chế với các nồng độ khác nhau của chất diện hoạt pha dầu

Bảng 6. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nồng độ chất diện hoạt pha dầu (Lecithin) đến một số đặc tính của tiểu phân nano Fucoidan bào chế được

CT	Nồng độ (%)	KTTP (nm)	PDI	EE (%)
18	0.5	139.4 ± 2.31	0.1119 ± 0.0017	31.47
19	1	128.5 ± 4.27	0.1209 ± 0.0101	69.74
20	1.5	209.8 ± 1.5	0.3006 ± 0.0111	84.02

Ngay sau khi bào chế, cả ba công thức đều cho thấy hỗn dịch đồng nhất và màu nâu nhạt. Sau một tuần bảo quản, 3 mẫu vẫn ổn định, có hiện tượng đục ở đáy ống, nhưng khi lắc thì phân tán đều trở lại. Kết quả từ Bảng 6 cho thấy cả ba mẫu đều đạt kích thước nhỏ (<250 nm) và phân bố kích thước hẹp (≤ 0.3). Mặc dù mẫu CT20 có kích thước tiểu phân lớn nhất, nhưng có hiệu suất nạp cao nhất trong số 3 mẫu. Vì vậy, nồng độ Lecithin 1,5% là phù hợp.

Dựa trên các nghiên cứu đã thực hiện, công thức bào chế cho tiểu phân nano fucoidan được lựa chọn bao gồm: tỷ lệ PLGA: Fucoidan là 1:1; Tween 80 1,5%; pha nước được làm lạnh trước và trong suốt quá trình đồng nhất hóa tại 2 - 8°C; thời gian siêu âm là 5 phút; công suất siêu âm là 100 W.

4. Bàn luận

Nghiên cứu đã bào chế thành công tiểu phân nano Fucoidan (FuNPs) bằng phương pháp nhũ

hóa – bốc hơi dung môi với kích thước tiểu phân nhỏ (209.8 nm), tương đồng với kết quả nghiên cứu của Chiang và cộng sự [8]. Chỉ số đa phân tán (PDI) là 0.3006, cho thấy sự phân bố hạt hẹp và ổn định, tuy nhiên có thể giảm xuống thấp hơn 0,25 để cho kết quả ý nghĩa hơn. Hiệu suất nạp (EE) của FuNPs đạt 84.02% (nằm trong khoảng 50 - 90%) cho thấy rằng tiểu phân nano Fucoidan bào chế được đã thành công nạp Fucoidan với hiệu suất cao [9].

Phương pháp nhũ hóa - bốc hơi dung môi có ưu điểm là đơn giản, dễ tái lập, và dễ dàng thực hiện trong quy mô phòng thí nghiệm, công cụ và hóa chất sử dụng dễ tìm. Tuy nhiên, việc bốc hơi dung môi pha dầu bằng máy khuấy từ đòi hỏi thời gian dài hơn so với các thiết bị khác; quá trình thêm pha dầu vào pha nước được thực hiện thủ công có thể gây ảnh hưởng tới độ đồng đều của kích thước hạt trong các lần thí nghiệm khác nhau. Sử dụng pipet tự động và thiết bị làm lạnh hiệu quả hơn có thể cải thiện quy trình này.

Thời gian siêu âm và công suất siêu âm đóng vai trò quan trọng trong việc phân tách phân tán, gia tăng diện tích bề mặt tiếp xúc giữa 2 pha, thúc đẩy sự hình thành nhũ tương ổn định sau khi kết thúc quá trình đồng nhất hóa. Thông số thời gian siêu âm 5 phút và công suất siêu âm 100 W đã giúp bào chế ra tiểu phân nano nhỏ và hiệu suất nạp cao. Thời gian siêu âm kéo dài hơn hoặc công suất siêu âm quá lớn có thể gây tác động tiêu cực như sự đông tụ hoặc tan rã của các tiểu phân nano [10,11]. Nhiệt sinh ra từ quá trình đồng nhất hóa bằng đầu dò siêu âm có thể làm bay hơi pha dầu trước khi quá trình đồng nhất hóa hoàn thành. Nghiên cứu được thực hiện bởi Sharma và cộng sự cho thấy sự ổn định nhiệt của nhũ tương chỉ được ổn định bởi chất hoạt động bề mặt là rất kém, thêm vào đó nhiệt độ có thể ảnh hưởng đến sự phân hủy thủy phân của PLGA trong môi trường nước, và điều này có thể dẫn đến sự tách rời của Fucoidan khỏi bề mặt tiểu phân nano gây mất ổn định hệ nhũ tương và ảnh

hưởng tới hiệu suất nạp [12,13]. Do đó, nhiệt độ cần được kiểm soát thông qua việc làm lạnh trước và trong suốt quá trình đồng nhất hóa.

Sử dụng tỷ lệ PLGA: Fucoidan 1:1 và các chất diện hoạt pha nước và pha dầu lần lượt là Tween 80 (1.5%) và Lecithin (1.5%) cho kết quả tiểu phân nano Fucoidan bào chế được có độ phân tán hẹp Fucoidan đã được bao gói hiệu quả. Nồng độ polymer tỷ lệ thuận với lượng hoạt chất được hấp thụ lên bề mặt, tuy nhiên nếu lượng PLGA quá nhiều có thể làm tăng thành phần PLGA trong cấu trúc tiểu phân nano và giảm khả năng bao gói thuốc. Các chất diện hoạt pha nước và pha dầu có vai trò làm giảm sức căng giữa các pha, ngăn chặn sự hợp nhất của giọt nhũ tương mới hình thành, từ đó gia tăng khả năng nạp thuốc của tiểu phân. Trong hai chất diện hoạt pha nước được khảo sát, Tween 80 thường được ưa chuộng trong các ứng dụng y sinh học do tính đặc tính không ion, độ độc thấp hơn và khả năng tương thích tốt hơn với cơ thể so với NLS. Lecithin, đóng vai trò chất diện hoạt pha dầu, giúp Fucoidan hòa tan trong pha nước dễ dàng bám dính lên bề mặt PLGA để hình thành các tiểu phân nano [14]. Murphy và các cộng sự đã nghiên cứu và kết luận rằng lượng Lecithin đầu nòng có ảnh hưởng đáng kể đến kích thước hạt [15]. Ngoài ra, Lecithin là tá dược có độ an toàn và tương thích sinh học cao nên an toàn khi sử dụng trên cơ thể con người.

Tiểu phân nano Fucoidan ổn định sau một tháng bảo quản ở 2-8°C với sự thay đổi kích thước và EE không đáng kể, cho thấy quy trình này là một phương pháp có tiềm năng trong việc bào chế hiệu quả FuNPs.

5. Kết luận

Đã khảo sát xây dựng được công thức bào chế và một số thông số quy trình bào chế tiểu phân nano Fucoidan bằng phương pháp nhũ hóa bay hơi dung môi. Công thức bào chế sử dụng tá dược polymer là PLGA, tỷ lệ polymer/dược chất

1:1 (kl/kl). Dung môi pha nước là nước cất, dung môi pha ngoại là Chloroform. Chất diện hoạt pha nước là Tween 80 pha trong nước có nồng độ 1,5%. Chất diện hoạt pha dầu là Lecithin pha trong chloroform có nồng độ 1,5%. Làm lạnh pha nước tới 2 – 8°C trước và trong suốt quá trình đồng nhất hóa. Pha dầu được thêm từ từ vào pha nước và sử dụng máy khuấy từ và máy siêu âm ở cường độ 100W trong 5 phút để đồng nhất hóa hai pha. Tiêu phân nano fucoidan bào chế được xác định các đặc tính lý hóa: KTTP, chỉ số phân tán PDI, hiệu suất nạp EE%. Tiêu phân nano Fucoidan bào chế được có kích thước nhỏ (209,8 nm), phân bố kích thước hẹp (PDI = 0,3) và hiệu suất nạp cao (84,02%). Mẫu duy trì ổn định về mặt vật lý sau một tháng bảo quản trong điều kiện 5°C.

Tài liệu tham khảo

- [1] A. I. Usov, M. I. (2009). Bilan. “Fucoidans — sulfated polysaccharides of brown algae”. *Russian Chemical Reviews*, 785–99. DOI: 10.1070/RC2009v078n08ABEH004063
- [2] Bo Li, Fei Lu, Xinjun Wei, Ruixiang Zhao. (2008). “Fucoidan: Structure and Bioactivity”. *Molecules* (13), 1671–95. DOI: 10.3390/molecules13081671
- [3] Olga N. Pozharitskaya, Alexander N. Shikov, Natalya M. Faustova, Ekaterina D. Obluchinskaya, Vera M. Kosman, Heikki Vuorela, et al. (2018). “Pharmacokinetic and Tissue Distribution of Fucoidan from *Fucus vesiculosus* after Oral Administration to Rats”. *Marine Drugs*, (16), 132. DOI: <https://doi.org/10.3390/md16040132>
- [4] Tokiya Y, Nakajima K, Mochida H, Iha M, NagaminE T. (2010). “Development of a Fucoidan-Specific Antibody and Measurement of Fucoidan in Serum and Urine”. *Sandwich ELISA. Biosci Biotechnol Biochem* (74), 350–7. DOI: <https://doi.org/10.1271/bbb.90705>.
- [5] DuBois Michel, Gilles KA, Hamilton JK, Rebers PA, Smith Fred. (1956). “Colorimetric Method for Determination of Sugars and Related Substances”. *Anal Chem*, (28),350–6. DOI: <https://doi.org/10.1021/ac60111a017>
- [6] Thi, T.T.V. (2013). “Các thông số chất lượng của fucoidan và một số sản phẩm khác được phân lập từ rong mơ (Sargassum) Thừa Thiên Huế”. *Hue University Journal of Science*, (74), 5
- [7] Thịnh, P.D. (2015). “Nghiên cứu phân tích thành phần, cấu trúc hóa học của fucoidan có hoạt tính sinh học từ một số loài rong nâu ở Vịnh Nha Trang”. Vietnam Academy of Science and Technology
- [8] Chih-Sheng Chiang, Bo-Jie Huang, Jui-Yu Chen, Wee Wei Chieng, Seh Hong Lim, Wei Lee, et al. (2021). “Fucoidan-Based Nanoparticles with Inherently Therapeutic Efficacy for Cancer Treatment”. *Pharmaceutics*, 12–3. DOI: DOI: 10.3390/pharmaceutics13121986
- [9] Cornier J, Owen A, Kwade A, Van de Voorde M. (2017). *Pharmaceutical Nanotechnology: Innovation and Production*. Wiley.
- [10] Gryparis EC, Mattheolabakis G, Bikiaris D, Avgoustakis K. (2007). “Effect of Conditions of Preparation on the Size and Encapsulation Properties of PLGA-mPEG Nanoparticles of Cisplatin”. *Drug Deliv* (14), 371–80. DOI: <https://doi.org/10.1080/10717540701202937>
- [11] Liu X, Ge W. (2022). “The Emerging Role of Ultrasonic Nanotechnology for Diagnosing and Treatment of Diseases”. *Front Med (Lausanne)*, 9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.814986>
- [12] Sharma T, Govindarajan SK, Chon BH, Sangwai J. (2015). “Thermal Stability of Oil-in-Water Pickering Emulsion in the Presence of Nanoparticle, Surfactant and Polymer”. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, (22), 324–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiec.2014.07.026>
- [13] Keles H, Naylor A, Clegg F, Sammon C. (2015). “Investigation of factors influencing the hydrolytic degradation of single PLGA microparticles”. *Polym Degrad*, (119), 228–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2015.04.025>
- [14] Sekhon BS. (2013). “Surfactants: pharmaceutical and medicinal aspects”. *Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management*, (1), 43–68. DOI: <https://doi.org/10.15415/jptrm.2013.11004>
- [15] A. Murthy, P. R. Ravi, H. Kathuria, and R. Vats. (2020). “Self-assembled lecithin-chitosan nanoparticles improve the oral bioavailability and alter the pharmacokinetics of raloxifene.” *Int J Pharm*, (588), 119731. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119731>.