

Nghiên cứu bào chế hệ nanoliposomes bọc chitosan dẫn curcumin định hướng dùng cho đường uống

Study on formulation of chitosan coated nanoliposomes containing curcumin for oral administration

Phạm Thị Kim Dung, Nguyễn Thị Bích Ngọc, Trần Thị Đông, Nguyễn Xuân Thành*
Pham Thi Kim Dung, Nguyen Thi Bich Ngoc, Tran Thi Dong, 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, 15000, Vinhphuc, Vietnam*

(Ngày nhận bài: 26/3/2023, ngày phản biện xong: 13/4/2023, ngày chấp nhận đăng: 10/5/2023)

Tóm tắt

Nanoliposomes có nhiều ưu điểm trong điều trị nhưng đây vẫn là vấn đề nghiên cứu mới. Curcumin (Cur) được sử dụng hỗ trợ điều trị và phòng ngừa nhiều bệnh nhưng có những đặc điểm dược động học không thuận lợi. Mục đích của nghiên cứu này là bào chế hệ nanoliposomes bọc chitosan dẫn Cur (Chi-Lip-Cur) định hướng dùng cho đường uống. Chi-Lip và Chi-Lip-Cur được bào chế bằng phương pháp hydrat hóa màng mỏng. Chi-Lip và Chi-Lip-Cur được đánh giá các chỉ tiêu về hình thái, kích thước hạt trung bình, chỉ số phân bố (PDI), điện thế zeta, hiệu suất liposomes hoá và nghiên cứu độ ổn định. Lip-Cur và Chi-Lip-Cur (bọc 0,1% chitosan) sau khi bào chế có dạng hình cầu; KTTP nhỏ hơn 300nm (216,5; 273,7); PDI nhỏ hơn 0,25 (0,18; 0,22); hiệu suất liposomes hoá khá cao (76,7%; 87,9%); KTTP và PDI tương đối ổn định trong môi trường mô phỏng dịch tiêu hóa. Kết quả cho thấy Chi-Lip-Cur đã được bào chế thành công để tạo ra một hệ thống phân phối curcumin tiềm năng qua đường uống.

Từ khóa: Bào chế; chitosan; curcumin; đường uống; nanoliposomes.

Abstract

Nanoliposomes have many advantages on treatment, but this is still new research issue. Curcumin (Cur) is used to support the treatment and prevention of many diseases, but has poor pharmacodynamic properties. The aim of this work was to prepare chitosan coated nanoliposomes containing Cur (Chi-Lip-Cur) for oral administration. Chi-Lip and Chi-Lip-Cur were prepared by the thin film hydration method. Chi-Lip and Chi-Lip-Cur were evaluated by morphology, mean particle size, polydispersion index (PDI), zeta potential, entrapment efficiency and stability study. The results indicated that Lip-Cur and Chi-Lip-Cur (coated with 0.1% chitosan) were spherical; the particle size was less than 300nm (216.5; 273.7); the PDI was less than 0.25 (0.18; 0.22); entrapment efficiency was quite high (76.7%; 87.9%), particle size and PDI were relatively stable, in the simulated digestive environment. The results suggested that Chi-Lip-Cur was successfully formulated to give a potential oral delivery system of curcumin.

Keywords: Formulation; chitosan; curcumin; oral administration; nanoliposomes

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Xuân Thành, Khoa Sinh - Kỹ thuật Nông nghiệp, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội 2, Vĩnh Phúc, Việt Nam

Email: nguyensexuanthanh@hpu2.edu.vn

1. Giới thiệu

Curcumin là thành phần có trong thân rễ một số loài nghệ, đặc biệt là Nghệ vàng (*Curcuma longa* L.). Hợp chất này có nhiều tác dụng dược lý như chống lại quá trình đông máu, chống nghẽn mạch, chống oxy hóa, chống lại sự tăng sinh, chống viêm và chống ung thư,... [1]. Tuy nhiên, curcumin thuộc nhóm IV trong hệ thống phân loại sinh dược học, ít tan và bị chuyển hóa, thải trừ nhanh khi dùng đường uống [1, 2]. Nhiều công trình nghiên cứu đã đề cập đến một số biện pháp cải thiện sinh khả dụng của curcumin dùng đường uống theo nhiều hướng: tăng độ tan và độ hòa tan của curcumin, tăng tính thấm qua đường tiêu hóa hoặc giảm chuyển hóa, thải trừ của curcumin,... [2-4]. Trong số các biện pháp trên, bào chế dưới dạng hệ nanoliposomes được coi là biện pháp hướng tới cải thiện sinh khả dụng đường uống của curcumin một cách hiệu quả [2, 3]. Liposomes là những tiểu phân hình cầu được tạo thành từ các phospholipid, có cấu trúc gồm một nhân nước ở trong được bao bọc bởi một hoặc nhiều lớp màng lipid kép đồng tâm. Các lớp màng kép của liposomes được tạo nên bởi các lipid tự nhiên hoặc tổng hợp, do đó liposomes có tính tương thích sinh học tương đối với màng tế bào, phân hủy sinh học và ít bị hệ miễn dịch đào thải. Với cấu trúc đặc biệt, liposomes có thể che chở và vận chuyển được cả những hoạt chất thân dầu và thân nước. Các hoạt chất thân nước sẽ nằm bên trong nhân nước của liposomes và các hoạt chất thân dầu sẽ nằm bên trong lớp màng lipid kép [5]. Sau khi liposomes chứa thuốc chuyển từ dạ dày đến ruột non, liposomes dần bị phân hủy để giải phóng thuốc ngay lập tức vào lòng ống tiêu hóa hoặc được chuyển sang các chất mang thứ cấp giúp vận chuyển thuốc đến biểu mô ruột để hấp thu; chỉ những liposomes chưa bị phân hủy trong môi trường tiêu hóa có khả năng xuyên qua các lớp nhầy mới có thể đến được biểu mô ruột và được hấp thu [5, 6]. Tuy nhiên, bản thân liposomes

có chứa lipid bị phân hủy trong thành ruột bởi các enzyme tiêu hóa và môi trường pH. Để tăng cường khả năng hấp thu qua đường miệng của liposomes chứa thuốc thì cần duy trì tính toàn vẹn của liposomes và kéo dài thời gian lưu trú trong đường tiêu hóa, từ đó tăng cường khả năng xuyên qua các lớp nhầy [5]. Các nghiên cứu gần đây tập trung vào sửa bề mặt liposomes bằng polyme để tăng độ bền và kéo dài thời gian của liposomes trong cơ thể sau khi uống [5, 6, 7]. Đối với các polyme sinh học, chitosan có thể bọc và bảo vệ liposomes trong môi trường của ống tiêu hóa [2]. Chitosan là sản phẩm kiềm hóa của polyme chitin có dồi dào trong tự nhiên, có thể tương hợp và phân hủy sinh học nên là một tá dược rất hữu dụng [7]. Chitosan còn có khả năng kiểm soát giải phóng thuốc kéo dài, bảo vệ dược chất khỏi tác động của các enzyme như pepsin, trypsin trong dịch tiêu hóa [2, 6, 7]. Chitosan bọc liposomes là nhờ sự tương tác giữa nhóm amin mang điện tích dương của chitosan và các anion ở bề mặt liposomes mang điện tích âm [6, 7]. Gần đây, nghiên cứu tập trung vào việc chuẩn bị và đánh giá đặc tính hóa lý của nanoliposomes bọc chitosan được sản xuất từ lecithin chiết xuất từ cá hồi đã được công bố [8]. Nghiên cứu này đã chứng minh nanoliposomes bọc chitosan có triển vọng làm chất mang cho các hợp chất hòa tan trong nước kém và với sinh khả dụng đường uống thấp, ví dụ như curcumin. Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành nhằm bào chế hệ nanoliposomes bọc chitosan dẫn curcumin dùng cho đường uống từ lecithin chiết xuất từ dầu hạt hướng dương bằng phương pháp hydrat hóa film mỏng kết hợp phương pháp ép/đùn và đánh giá một số đặc tính của hệ nano tạo thành.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Vật liệu và trang thiết bị

Vật liệu: Lecithin, cholesterol, dihexadecyl phosphate, curcumin, chitosan, được cung cấp bởi Glentham Life Sciences (Corsham, Anh);...

và các hóa chất khác đạt tiêu chuẩn dùng trong phân tích.

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

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp bào chế hệ nanoliposomes dẫn curcumin

Liposomes gồm lecithin, cholesterol và dihexadecyl phosphate (theo tỷ lệ trọng lượng 1: 0,242: 0,036) được bào chế bằng phương pháp hydrat hóa film theo các nghiên cứu trước đây [1, 3, 7]. Cân và hòa tan 0,7296g lecithin, 0,1765g cholesterol và 0,0263g dihexadecyl phosphate trong một bình cầu đáy tròn dung tích 500mL của hệ thống cất quay, thêm 20mL ethanol và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng cho đến khi lipid được hòa tan. Tiến hành cất ở nhiệt độ 40°C với tốc độ quay của bình là 50 vòng/phút. Hệ thống cất quay được nối hút chân không. Điều chỉnh áp suất hút chân không để dung môi ethanol bay hơi từ từ không quá nhanh giúp màng lipid mỏng, trong suốt và bám trên thành bình. Sau khi dung môi ethanol bay hơi hết, tiếp tục cất quay để dung môi bay hơi hoàn toàn. Thời gian cất quay tiến hành khoảng 2-3 giờ. Hydrat hóa bằng dung dịch đệm curcumin (50mL dung dịch curcumin có nồng

độ 1mg/mL được chuẩn bị trong bình cầu đáy phẳng dung tích 50mL đặt ở nồi cách thủy đã ổn nhiệt ở 60°C trước khi thêm vào bình có màng lipid đã khô). Nhiệt độ hydrat hóa khoảng 60°C, tốc độ quay của bình là 80 vòng/phút, thời gian hydrat hóa khoảng 2 giờ. Giảm kích thước tiêu phân tạo nanoliposomes dẫn curcumin bằng phương pháp ép/đùn (Đưa hỗn dịch vào thiết bị đùn liposomes, đẩy lần lượt qua màng polycarbonate có kích thước 400nm, 200nm; mỗi loại màng đẩy 10-15 lần).

2.2.2. Phương pháp bào chế hệ nanoliposomes dẫn curcumin bọc chitosan

Dung dịch chitosan được chuẩn bị bằng cách hòa tan 0,05; 0,1 hoặc 0,3% (w/v) chitosan trong dung dịch axit axetic 0,1% có khuấy qua đêm để đảm bảo hydrat hóa hoàn toàn [7]. Thêm từng giọt hỗn dịch nanoliposomes curcumin vào một thể tích tương đương của dung dịch chitosan trong điều kiện khuấy từ ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được ủ ở 10°C trong 1 giờ với sự khuấy liên tục. Nồng độ lipid và chitosan cuối cùng bằng một nửa dung dịch ban đầu, và nồng độ curcumin cuối cùng trong hỗn dịch nanoliposomes được bọc chitosan là 0,5mg/mL.

2.2.3. Phương pháp đánh giá các đặc tính của hệ nano

Kích thước hạt, chỉ số đa phân tán và thế zeta [3, 4, 7]: Kích thước hạt (KTTP), chỉ số đa phân tán (PDI) và thế zeta (Zeta) của hệ nano được đo trên hệ thống phân tích kích thước hạt cỡ nano SZ-100Z. Đo KTTP và PDI được thực hiện ở nhiệt độ bùồng đo 25°C, góc đo 90°, số lần đo trên 1 lần đưa mẫu là 01 lần, sử dụng cuvet thạch anh. Đo thế zeta được thực hiện ở nhiệt độ bùồng đo 25°C, sử dụng cuvet nhựa với điện cực carbon.

Phân tích bằng hiển vi điện tử truyền qua (TEM) [3, 7]: Hình dạng và kích thước hạt của hệ nano được đo bằng kính hiển vi điện tử truyền qua TEM.

Phương pháp đánh giá hiệu suất liposomes hóa [4, 7]: Hiệu suất liposomes hóa là phần trăm được chất gắn vào bên trong liposomes. Tách curcumin tự do bằng túi thẩm tích, sau đó định lượng curcumin trong liposomes còn lại trong túi, so sánh với lượng curcumin ban đầu (toàn phần) để tính hiệu suất liposomes hóa theo công thức 1.

$$H (\%) = \frac{(Q_t - Q_d)}{Q_t} \times 100 \% \quad (1)$$

Trong đó H là suất liposomes hóa, Q_t là lượng curcumin được thêm vào theo lý thuyết và Q_d là lượng curcumin được thẩm tách.

Cho 1 thể tích chính xác chế phẩm vào trong túi thẩm tích. Treo túi thẩm tích ngập trong dung dịch đệm chứa NaCl 100mM và phosphate 50mM 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°C. Định lượng curcumin trong môi trường ngoài túi thẩm tích bằng máy đo quang phổ UV-Vis 2450 ở bước sóng 427nm. Phương trình đường chuẩn của curcumin đo ở bước sóng 427nm: $y = 0,1566x + 0,0035$ với hệ số tương quan $R^2 = 0,9994$; x là nồng độ curcumin; y là giá trị OD tương ứng.

2.2.4. Đánh giá độ ổn định về kích thước và phân bố kích thước của hệ nano trong môi trường mô phỏng dịch tiêu hóa

Môi trường mô phỏng dịch dạ dày [2, 7]: Hòa tan 1g NaCl trong nước, thêm 40mL HCl 1M rồi pha loãng với nước vừa đủ 500mL điều chỉnh đến pH = 1,2. Cho 10mL hỗn dịch hệ nano vào môi trường mô phỏng ở $37 \pm 2^\circ\text{C}$, tốc độ khuấy 50 vòng/phút trong 3 giờ, ánh sáng yếu, sử dụng thiết bị thử hòa tan. Tại các thời điểm 0, 30, 60, 90, 120, 180 phút lấy 2mL dịch môi trường để đo kích thước tiểu phân, đồng thời bổ sung 2mL môi trường cho đủ thể tích. So sánh KTTTP, PDI ở các thời điểm 0, 30, 60, 90, 120, 180 phút.

Môi trường mô phỏng dịch ruột [2, 7]: Trộn 125mL dung dịch chứa 3,4g KH_2PO_4 và 38,5mL dung dịch NaOH 0,2M và 50mL nước điều chỉnh pH = 6,8 sau đó pha loãng với nước vừa đủ 500mL. Tiến hành các bước thí nghiệm và đánh giá tương tự như ở môi trường mô phỏng dịch dạ dày.

2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu được phân tích xử lý thông qua phần mềm Microsoft Excel 2016 và được biểu diễn dưới dạng “số trung bình \pm độ lệch chuẩn” ($\bar{X} \pm \text{SD}$). Những khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p \leq 0,05$. Mỗi công thức đo lặp lại ít nhất 3 lần.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Bào chế hệ nanoliposomes dẫn curcumin không bọc và có bọc chitosan

Hệ nanoliposomes dẫn curcumin (Lip-Cur) và hệ nanoliposomes dẫn curcumin bọc chitosan (Chi-Lip-Cur) được bào chế với các đặc tính được trình bày ở Bảng 1. Kết quả ở Bảng 1 cho thấy, Lip-Cur thu được có kích thước nhỏ (216,5nm), phân bố khá đồng đều (chỉ số PDI < 0,25) và hiệu suất liposomes hoá khá cao (76,7%); trong khi Chi-Lip-Cur thu được có các đặc tính thay đổi tùy thuộc vào nồng độ chitosan bọc khác nhau. Khi bọc hệ Lip-Cur với nồng độ chitosan tăng dần (0,05%; 0,1%; 0,3%) thì có sự tăng dần điện thế zeta (-11,4; 36,8; 38,6) và hiệu suất liposomes hoá (81,1; 87,9; 89,6); hệ Lip-Cur bọc chitosan với nồng độ 0,05% có sự tăng mạnh về KTTTP và chỉ số PDI (1303,8; 0,52) nhưng có sự tăng nhẹ về các chỉ số này ở nồng độ 0,1% (273,7; 0,22) và 0,3% (457,3; 0,45). Chitosan có thể bọc (phủ) lên bề mặt của liposomes thông qua các tương tác của lực Van der Waals, liên kết hydro và lực đẩy tĩnh điện [4, 7]. Kết quả cũng cho thấy, KTTTP và chỉ số PDI của Lip-Cur không thay đổi nhiều sau khi thêm 0,1% chitosan.

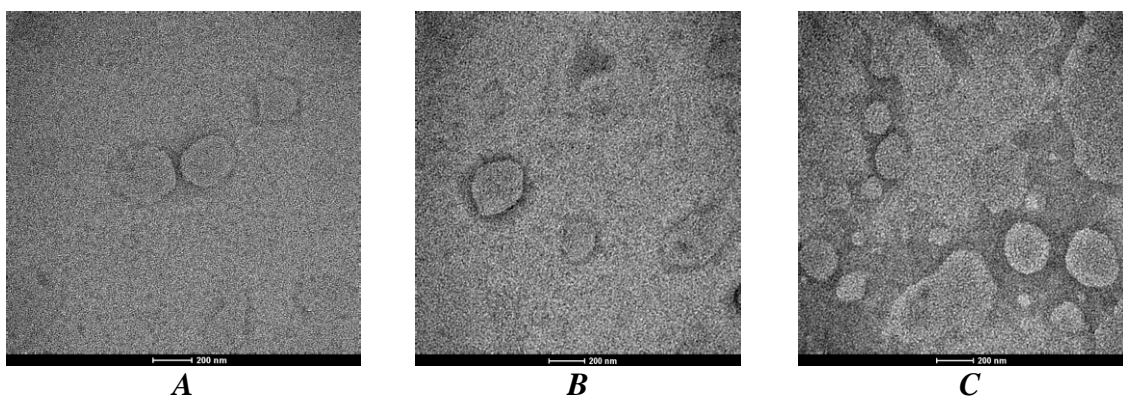
Bảng 1. Đặc tính của hệ nanoliposomes dẫn curcumin không bọc và có bọc chitosan với nồng độ khác nhau (0,05%; 0,1%; 0,3%) ($\bar{X} \pm SD$, n = 3)

Công thức	KTTP (nm)	PDI	Zeta (mV)	Hiệu suất (%)
Lip-Cur	216,5 ^a ± 3,8	0,18 ^a ± 0,03	-43,5 ^a ± 2,4	76,7 ^a ± 1,8
0,05% Chi-Lip-Cur	1303,8 ^b ± 31,1	0,52 ^b ± 0,03	-11,4 ^b ± 1,6	81,1 ^b ± 2,0
0,1% Chi-Lip-Cur	273,7 ^c ± 5,9	0,22 ^c ± 0,04	36,8 ^c ± 2,5	87,9 ^c ± 2,6
0.3% Chi-Lip-Cur	457,3 ^d ± 5,7	0,45 ^d ± 0,03	38,6 ^c ± 3,8	89,6 ^c ± 3,2

Ghi chú: Trong cùng một cột số liệu, các giá trị mang cùng chữ cái không thể hiện sự sai khác, các giá trị mang chữ cái khác nhau thể hiện sự khác nhau ở mức ý nghĩa thống kê

Cấu trúc của hệ nano cũng được tìm hiểu và phân tích bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM). Kết quả ở Hình 1 cho thấy, Lip-Cur và Chi-Lip-Cur thu được có dạng hình cầu điển hình, kích thước dao động trong khoảng 216,5-457,3nm, phân bố tương đối đồng đều, tương đồng với kết quả đo KTTP và chỉ số PDI ở

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu của Zhou và cộng sự (2021) cho thấy cấu trúc vi mô của Lip và Chi-Lip có kích thước hạt nhỏ và có độ phân tán tốt [2]. Hình thái học của Lip và Chi-Lip đều có dạng hình cầu và kích thước Lip tăng nhẹ sau khi bọc và tăng nồng độ chitosan [7].



Hình 1. Ảnh chụp TEM của hệ nanoliposomes dẫn curcumin không bọc (A) và có bọc chitosan với nồng độ khác nhau (B: 0,1%; C: 0,3%)

3.2. Độ ổn định về kích thước và phân bố kích thước của hệ nano trong môi trường mô phỏng dịch tiêu hóa

Kết quả ở Bảng 2 cho thấy, hệ nanoliposomes dẫn curcumin và hệ nanoliposomes dẫn curcumin bọc 0,1% chitosan sau khi cho vào môi trường mô phỏng dịch dạ dày có KTTP và chỉ số PDI thay đổi khác nhau trong khoảng thời gian 180 phút. Lip-Cur có KTTP tăng ở khoảng 60 phút đầu

và trong khoảng 216-295nm, sau đó KTTP giảm dần, chỉ số PDI dao động trong khoảng 0,18-0,25; trong khi Chi-Lip-Cur (0,1% chitosan) có KTTP giảm nhẹ dao động trong khoảng 264-273nm, chỉ số PDI dao động trong khoảng 0,22-0,25; chứng tỏ môi trường sinh lý dạ dày ít ảnh hưởng đến độ ổn định của Chi-Lip-Cur đã bào chế và lớp phủ chitosan có thể cải thiện tính ổn định của hệ trong môi trường mô phỏng dịch dạ dày. Kết quả nghiên cứu của Nguyen và cộng sự (2014) cho rằng Chi-Lip ổn

định trong môi trường mô phỏng dịch dạ dày là do sự tương tác tăng cường giữa chitosan và bề mặt của liposomes trong điều kiện pH thấp (pH = 1,2), vì sự ion hóa của các nhóm amino trong

chitosan được tăng lên nhờ sự proton hóa; cấu trúc phân tử của chitosan cũng trở nên mở rộng hơn, dẫn đến ái lực mạnh hơn đối với bề mặt liposomes [7].

Bảng 2. KTTT và PDI của hệ nanoliposomes dẫn curcumin không bọc và có bọc chitosan (0,1%) trong môi trường mô phỏng dịch dạ dày ($\bar{X} \pm SD$, n = 3)

Thời gian (phút)	Lip-Cur		Chi-Lip-Cur	
	KTTT (nm)	PDI	KTTT (nm)	PDI
0	216,5 ^a ± 3,8	0,18 ^a ± 0,03	273,7 ^a ± 5,9	0,22 ^a ± 0,04
30	293,2 ^b ± 5,9	0,25 ^b ± 0,03	268,9 ^b ± 3,4	0,25 ^b ± 0,02
60	295,1 ^b ± 5,3	0,25 ^b ± 0,03	267,5 ^b ± 6,3	0,23 ^a ± 0,03
90	257,4 ^c ± 5,1	0,22 ^c ± 0,03	266,5 ^b ± 5,7	0,25 ^b ± 0,02
120	251,5 ^d ± 3,8	0,19 ^a ± 0,03	264,9 ^c ± 5,3	0,22 ^a ± 0,04
180	241,3 ^e ± 6,1	0,25 ^b ± 0,04	264,5 ^c ± 3,9	0,25 ^b ± 0,02

Ghi chú: Trong cùng một cột số liệu, các giá trị mang cùng chữ cái không thể hiện sự sai khác, các giá trị mang chữ cái khác nhau thể hiện sự khác nhau ở mức ý nghĩa thống kê

Khác với môi trường dạ dày, kết quả ở Bảng 3 cho thấy, hệ nanoliposomes dẫn curcumin và hệ nanoliposomes dẫn curcumin bọc 0,1% chitosan sau khi cho vào môi trường mô phỏng dịch ruột có xu hướng kết tụ hoặc trương nở làm tăng KTTT ở 60 phút đầu sau đó giảm dần

nhưng vẫn trong khoảng kích thước cho phép hấp thu tốt qua đường ruột. Trong suốt thời gian 180 phút, KTTT của hệ nano thay đổi không quá lớn, cho thấy Chi-Lip-Cur đã bảo chế khá ổn định trong môi trường ruột.

Bảng 3. KTTT và PDI của hệ nanoliposomes dẫn curcumin không bọc và có bọc chitosan (0,1%) trong môi trường mô phỏng dịch ruột ($\bar{X} \pm SD$, n = 3)

Thời gian (phút)	Lip-Cur		Chi-Lip-Cur	
	KTTT (nm)	PDI	KTTT (nm)	PDI
0	216,5 ^a ± 3,8	0,18 ^a ± 0,03	273,7 ^a ± 5,9	0,22 ^a ± 0,04
30	391,3 ^b ± 7,7	0,45 ^b ± 0,03	342,2 ^b ± 9,1	0,35 ^b ± 0,02
60	421,7 ^c ± 7,0	0,46 ^b ± 0,04	380,9 ^c ± 6,3	0,43 ^c ± 0,03
90	259,8 ^d ± 8,8	0,37 ^c ± 0,08	280,5 ^c ± 7,9	0,39 ^d ± 0,04
120	265,2 ^e ± 9,3	0,43 ^b ± 0,07	284,9 ^d ± 12,2	0,44 ^c ± 0,04
180	264,3 ^e ± 7,8	0,48 ^b ± 0,06	284,5 ^d ± 7,3	0,37 ^e ± 0,02

Ghi chú: Trong cùng một cột số liệu, các giá trị mang cùng chữ cái không thể hiện sự sai khác, các giá trị mang chữ cái khác nhau thể hiện sự khác nhau ở mức ý nghĩa thống kê

4. Kết luận

Bào chế thành công hệ nanoliposomes bọc chitosan dẫn curcumin bằng phương pháp hydrat hóa film mỏng và bước đầu đánh giá một số đặc tính của hệ nano tạo thành phù hợp với định hướng dùng cho đường uống. Hệ nano

(Lip-Cur và Chi-Lip-Cur bọc 0,1% chitosan) sau khi bào chế có dạng hình cầu, KTTT nhỏ hơn 300nm (216,5; 273,7), PDI nhỏ hơn 0,25 (0,18; 0,22), hiệu suất liposomes hóa khá cao (76,7%; 87,9%). Trong điều kiện nghiên cứu và trong môi trường mô phỏng dịch tiêu hóa, hệ

nano được bào chế vẫn giữ được độ ổn định về KTTT và sự phân bố KTTT (PDI).

Lời cảm ơn

Kết quả nghiên cứu này được tài trợ kinh phí từ đề tài KH&CN cấp Bộ, mã số: B.2022-SP2-06. Xin trân trọng cảm ơn các thành viên đề tài đã đóng góp thực hiện các nội dung nghiên cứu.

Tài liệu tham khảo

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.org/10.1039/C7RA02861J.
- [4] 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.org/10.1016/j.lwt.2022.113946.
- [5] He, H., Lu, Y., Qi, J., Zhu, Q., Chen, Z., Wu, W. (2019). Adapting liposomes for oral drug delivery. *Acta Pharm Sin B*, 9(1), 36-48. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.06.005.
- [6] 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/nmm.16.9.
- [7] 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.
- [8] Hasan, M., Elkhoury, K., Kahn, C.J.F., Arab-Tehrany, E., Linder, M. (2019). Preparation, characterization, and release kinetics of chitosan-coated nanoliposomes encapsulating curcumin in simulated environments. *Molecules*, 24(10), 2023. DOI.org/10.3390/molecules24102023.