BÀI NGHIÊN CỨU

Bào chế nhũ tương nano curcumin bằng phương pháp đảo pha

Dương Thị Hồng Ánh, Nguyễn Xuân Đức
Trường Đại học Dược Hà Nội
**Tác giả liên hệ: honganh117@gmail.com*
(Ngày gửi đăng: 25/12/2019 – Ngày duyệt đăng: 23/4/2020)

SUMMARY

Background: Curcumin is a natural lipophilic polyphenol found in the rhizomes of turmeric (Curcuma longa). Its potential pharmacological activities include antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial… However, due to its high hydrophobicity, it is difficult to incorporate into aqueous formulations and its oral bioavailability is very low. As an attempt to overcome these drawbacks, the purpose of this study was to prepare nanoemulsion for oral administration of curcumin by the emulsion inversion point (EIP) method. Methods: Nanoemulsion was prepared by EIP method that involves adding water into the oil and surfactant mixture using a pump. The nanoemulsions obtained were characterized for droplet size, size distribution, in vitro release and physical stability. Results: The most suitable formulation was composed of Labrafac PG 10 %, Tween 80 10 % and glycerol 20 %. The mean droplets diameter, polydispersity index of the curcumin nanoemulsion was 69.6 ± 0.2 nm and 0.120 ± 0.008, respectively. The release of curcumin from nanoemulsion was determined by dialysis membrane method with ethanol: water solution (7:3, v/v) as release medium. In vitro release studies had shown 87.4 ± 0.5 % curcumin release in 24 hours. Nanoemulsions were physical stable after 4 weeks. Conclusion: These results demonstrated the successful incorporation of curcumin into lipid nanoemulsion using EIP method with small droplets diameter.

Từ khóa: *curcumin, đảo pha, nhũ tương nano*

Đặt vấn đề

Curcumin là hợp chất polyphenol tự nhiên được tìm thấy trong thân rễ một số loài Nghệ vàng (Curcuma longa.) với nhiều tác dụng dược lý tiềm năng như chống oxy hóa, chống viêm, chống nhiễm khuẩn…[2]. Tuy nhiên, do đặc tính thân lipid cao, độ tan trong nước kém nên sinh khả dụng khi dùng đường uống thấp. Để khắc phục nhược điểm này, một trong những hướng nghiên cứu là bào chế dưới dạng nhũ tương nano [1]. Nhũ tương nano có thể dùng đường uống trực tiếp hoặc chuyển sang dạng bào chế thể rắn với tác dụng hỗ trợ điều trị viêm loét dạ dày và hành tá tràng.

Nhũ tương nano có thể được bào chế theo phương pháp nhũ hóa sử dụng năng lượng cao hoặc năng lượng thấp. Trong những năm gần đây, phương pháp nhũ hóa sử dụng năng lượng thấp đang thu hút được sự quan tâm của các nhà nghiên cứu do ưu điểm đầu tư thiết bị và chi phí thấp hơn so với phương pháp nhũ hóa sử dụng năng lượng cao. Hơn nữa, phương pháp nhũ hóa sử dụng năng lượng thấp cũng thích hợp với những dược chất nhạy cảm với nhiệt độ. Trong đó, kỹ thuật đảo pha là kỹ thuật nhũ hóa sử dụng năng lượng thấp dựa trên sự chuyển đổi pha trong quá trình nhũ hóa được coi là một trong những phương pháp hiệu quả để bào chế nhũ tương nano đang được áp dụng trong nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới [3], [4].

Xuất phát từ thực tiễn trên, bài báo này trình bày nghiên cứu với mục tiêu bào chế được nhũ tương nano chứa curcumin bằng phương pháp đảo pha.

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Curcumin (tiêu chuẩn cơ sở, nhà sản xuất Apollo Ingredients India PVT Ltd, Ấn Độ, hàm lượng 95,0 %), dầu lạc, Miglyol 812, Labrafac PG (Trung Quốc, tiêu chuẩn dược dụng), Labrafac lipophile WL 1349 (Pháp, tiêu chuẩn dược dụng), Tween 80, Tween 60, Cremophor RH40 (Trung Quốc, tiêu chuẩn BP 2010), natri clorid, ethanol tuyệt đối, glycerin (Trung Quốc, tinh khiết hóa học).

Thiết bị nghiên cứu

Máy khuấy từ RH basic – IKA (Đức), máy đo thế zeta và xác định phân bố kích thước tiểu phân Zetasizer Nano ZS90 Malvern (Anh), máy thử hòa tan Erweka (Đức), máy đo quang phổ UV-Vis U-5100 Spectrophotometer Hitachi (Nhật), túi thẩm tích Spectra/Por 4 kích thước lỗ xốp màng 12-14 kDa (Spectrum Labs-Mỹ), bơm nhu động, máy đo độ dẫn điện Mettler Toledo Seven Easy S30 (Mỹ), kính hiển vi điện tử truyền qua (transmission electron microscopy-TEM) (Nhật Bản).

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế

Nhũ tương nano curcumin được bào chế với công thức cơ bản ở bảng 1.

Bảng 1. Công thức cơ bản của nhũ tương nano curcumin

Thành phần	Lượng
Curcumin	0,01g
Dầu	thay đổi theo khảo sát
Chất diện hoạt	thay đổi theo khảo sát
Glycerin	thay đổi theo khảo sát
Nước tinh khiết	vừa đủ 25 ml

Nhũ tương nano được bào chế theo quy trình sau: Đun cách thủy hỗn hợp dầu và chất diện hoạt ở nhiệt độ 60-70 °C, hòa tan curcumin cho tan hoàn toàn. Thêm glycerin và để nguội về nhiệt độ phòng. Hệ được khuấy trộn liên tục trên máy khuấy từ với tốc độ 200 vòng/phút, sau đó thêm dần pha nước vào với tốc độ nhỏ giọt 2 ml/phút, sử dụng hệ thống bơm nhu động. Nhũ tương tạo thành được tiếp tục khuấy 15 phút trên máy khuấy từ để hệ ổn định.

Phương pháp đánh giá

Đánh giá đặc tính của nhũ tương nano

- Kích thước giọt trung bình và khoảng phân bố kích thước giọt của nhũ tương nano chứa curcumin được xác định bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động: Mẫu thử được pha loãng 100 lần bằng nước tinh khiết sao cho tốc độ đếm tiểu phân trong khoảng 200 – 400 kcps. Tiến hành xác định kích thước giọt trên máy Zetasizer, sử dụng cuvet nhựa, chỉ số khúc xạ 1,42, độ hấp thụ 0,01, góc đo 90°, nhiệt độ buồng đo 25 °C.

- Khả năng giải phóng *in vitro* của nhũ tương nano chứa curcumin

Khả năng giải phóng *in vitro* của nhũ tương nano chứa curcumin được đánh giá trên thiết bị thử độ hòa tan có cánh khuấy với các thông số: nhiệt độ 37 ± 0,5 °C, tốc độ quay 100 vòng/phút, môi trường thử giải phóng là 300 ml dung dịch ethanol: nước tỷ lệ 7:3 (tt/tt). Mẫu thử là 5 ml nhũ tương được cho vào trong túi thẩm tích có kích thước lỗ màng 12000-14000 Da. Mẫu thử được kẹp chặt ở hai đầu túi, gắn cố định vào cánh khuấy. Tại các thời điểm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 và 24 giờ, lấy 5 ml môi trường thử và lọc qua màng lọc cellulose acetat kích thước lỗ xốp 0,45 µm và bổ sung 5 ml môi trường. Dịch lọc thu được đem định lượng bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis ở bước sóng 429 nm. Phần trăm curcumin giải phóng được tính toán theo phương trình đường chuẩn xây dựng được.

- Xác định điểm xảy ra đảo ngược pha nhũ tương

Nhũ tương nano curcumin được bào chế theo công thức và phương pháp mô tả ở trên nhưng thay nước tinh khiết bằng dung dịch natri clorid 0,01M. Độ dẫn điện của nhũ tương khi thêm dần pha nước vào pha dầu được xác định theo 2 phương pháp sau:

Phương pháp đo độ dẫn điện khi hệ đạt cân bằng: 11 mẫu nhũ tương với tỷ lệ pha nước trong các mẫu tăng dần từ 0-100 % (so với tổng lượng nước) được bào chế theo phương pháp được mô tả ở trên và đo độ dẫn điện riêng của từng mẫu.

Phương pháp đo độ dẫn điện in situ: Trong quá trình bào chế nhũ tương, độ dẫn điện của hệ được ghi lại liên tục mỗi khi thêm một tỷ lệ nhất định pha nước vào pha dầu (từ 0-100 % so với tổng lượng nước).

Xây dựng đồ thị biểu diễn độ dẫn điện theo tỷ lệ pha nước. Điểm xảy ra đảo ngược pha là điểm tại đó có sự thay đổi đáng kể về độ dẫn điện của nhũ tương [5].

Đánh giá độ ổn định của nhũ tương nano

Các mẫu nhũ tương nano được bảo quản ở điều kiện thường trong phòng thí nghiệm: nhiệt độ 15-35 °C, độ ẩm 60-90 %. Sau 4 tuần, đánh giá kích thước giọt trung bình và khoảng phân bố kích thước giọt theo phương pháp trình bày ở trên.

Phương pháp phân tích thống kê

Các số liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± SD. Sự khác nhau giữa các nhóm được đánh giá bằng phân tích ANOVA một chiều và phân tích post-hoc (kiểm định LSD) sử dụng phần mềm thống kê SPSS 20. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê.

Kết quả nghiên cứu

Khảo sát lựa chọn loại pha dầu

Các mẫu nhũ tương nano được bào chế sử dụng các loại dầu khác nhau là dầu lạc, Labrafac PG, Labrafac liphophile WL 1349 hoặc Miglyol 812 với thành phần các mẫu trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Thành phần các mẫu nhũ tương nano sử dụng các loại dầu khác nhau

Thành phần	Lượng			
	CT1	CT2	CT3	CT4
Curcumin	0,01 g	0,01 g	0,01 g	0,01 g
Dầu lạc	2,5 g	-	-	-
Labrafac liphophile WL 1349	-	2,5 g	-	-
Miglyol 812	-	-	2,5 g	-
Labrafac PG	-	-	-	2,5 g
Tween 80	2,5 g	2,5 g	2,5 g	2,5 g
Glycerin	5,0 g	5,0 g	5,0 g	5,0 g

Kích thước giọt trung bình và PDI của các mẫu nhũ tương nano sử dụng các loại dầu khác nhau được đánh giá theo phương pháp ở trên và được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Kích thước giọt trung bình và PDI của các mẫu nhũ tương nano sử dụng các loại dầu khác nhau (n=3)

Mẫu	CT1	CT2	CT3	CT4
Kích thước giọt trung bình (nm)	175,5 ± 1,2	208,5 ± 2,2	74,5 ± 0,3	69,6 ± 0,2
PDI	0,211 ± 0,007	0,129 ± 0,011	0,124 ± 0,009	0,120 ± 0,008

Kết quả ở bảng 3 cho thấy kích thước giọt trung bình của các mẫu sử dụng các loại dầu khác nhau có sự khác biệt ($p < 0,05$). Mẫu nhũ tương được bào chế theo CT4 có kích thước giọt trung bình và PDI nhỏ nhất. Đồng thời, độ ổn định của các mẫu nhũ tương được theo dõi tiếp tục trong 4 tuần ở điều kiện phòng thí nghiệm. Kết quả cho thấy, sau thời gian 4 tuần, các mẫu nhũ tương bào chế theo CT1, CT2, CT3 đều xuất hiện hiện tượng phân lớp, chỉ duy mẫu CT4 vẫn ổn định. Do vậy, dầu Labrafac PG được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.

Khảo sát lựa chọn loại chất diện hoạt

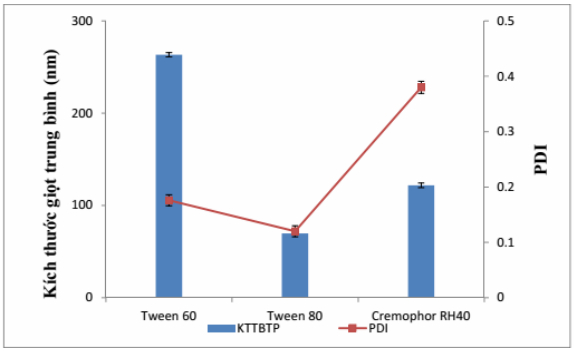
Các mẫu nhũ tương nano được bào chế với pha dầu là Labrafac PG, sử dụng các loại chất diện hoạt khác nhau là Tween 60, Tween 80 hoặc Cremophor RH40 với nồng độ 10 %. Thành phần các mẫu nhũ tương trình bày ở bảng 4.

Kích thước giọt trung bình và PDI của các mẫu nhũ tương nano sử dụng các chất diện hoạt khác nhau được thể hiện ở hình 1.

Kết quả ở hình 1 cho thấy kích thước giọt trung bình của các mẫu sử dụng các loại chất diện hoạt khác nhau có sự khác biệt ($p < 0,05$). Phân tích post-hoc (kiểm định LSD) cho thấy sự khác nhau đáng kể về kích thước giọt trung bình giữa các mẫu sử dụng Tween 80 và các mẫu

Bảng 4. Thành phần các mẫu nhũ tương nano sử dụng các chất diện hoạt khác nhau

Thành phần	Lượng		
	CT4	CT5	CT6
Curcumin	0,01 g	0,01 g	0,01 g
Labarafac PG	2,5 g	2,5 g	2,5 g
Tween 80	2,5 g	-	-
Tween 60	-	2,5 g	-
Cremophor RH40	-	-	2,5 g
Glycerin	5,0 g	5,0 g	5,0 g
Nước tinh khiết	vừa đủ 25 ml	vừa đủ 25 ml	vừa đủ 25 ml



Hình 1. Đồ thị biểu diễn kích thước giọt trung bình và PDI của các mẫu nhũ tương nano sử dụng các chất diện hoạt khác nhau (n=3)

còn lại ($p < 0,05$). Nhũ tương nano sử dụng Tween 80 là chất diện hoạt có kích thước giọt trung bình và PDI nhỏ nhất, đồng thời duy trì được kích thước giọt sau 4 tuần. Trong khi đó, nhũ tương nano sử dụng Tween 60 và Cremophor RH40 là chất diện hoạt đều xảy ra hiện tượng phân tách lớp sau 4 tuần. Điều này có thể được giải thích do Tween 80 có đặc tính thân nước hơn so với Tween 60 và Cremophor RH40. Khối lượng phân tử nhỏ và phần đuôi thân nước chưa bão hòa linh động giúp phân tử Tween 80 di chuyển dễ dàng hơn từ pha dầu sang pha nước. Do vậy, Tween 80 được lựa chọn làm chất diện hoạt cho các khảo sát tiếp theo.

Khảo sát lựa chọn nồng độ chất diện hoạt

Các nhũ tương nano được bào chế sử dụng nồng độ Tween 80 thay đổi từ 5, 10, 15 và 20 % với thành phần các mẫu được trình bày ở bảng 5.

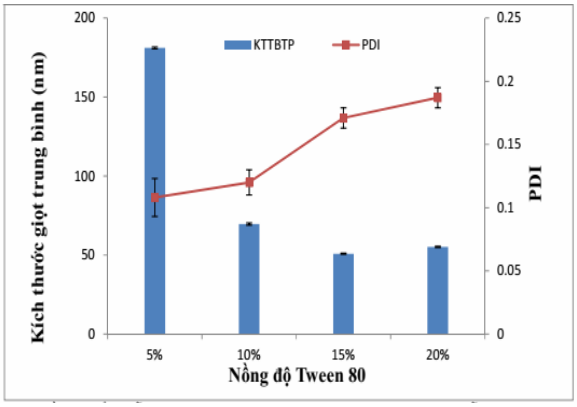
Kết quả ở hình 2 cho thấy kích thước giọt trung bình của các mẫu có sự khác biệt ($p < 0,05$). Phân tích post-hoc (kiểm định LSD) cho thấy sự khác nhau đáng kể về kích thước giọt trung bình giữa mẫu sử dụng Tween 80 5 % với các mẫu còn lại ($p < 0,05$). Khi nồng độ Tween 80 tăng trên 10 %, nhũ tương nano có kích thước giọt

Bảng 5. Thành phần các mẫu nhũ tương nano sử dụng chất diện hoạt Tween 80 với các nồng độ khác nhau

Thành phần	Lượng			
	CT4	CT7	CT8	CT9
Curcumin	0,01 g	0,01 g	0,01 g	0,01 g
Labarafac PG	2,50 g	2,50 g	2,50 g	2,50 g
Tween 80	2,50 g	1,25 g	3,75 g	5,00 g
Glycerin	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g
Nước tinh khiết	vừa đủ 25 ml	vừa đủ 25 ml	vừa đủ 25 ml	vừa đủ 25 ml

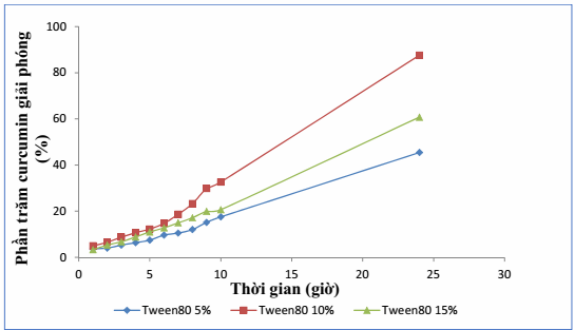
trung bình giảm đáng kể so với các mẫu nhũ tương nano sử dụng Tween 80 với nồng độ nhỏ hơn 10 %.

Kích thước giọt trung bình và PDI của các mẫu nhũ tương nano sử dụng Tween 80 với nồng độ 5, 10, 15 và 20 % được thể hiện ở hình 2.



Hình 2. Đồ thị biểu diễn kích thước giọt trung bình và PDI của các mẫu nhũ tương nano sử dụng Tween 80 với nồng độ 5, 10, 15 và 20% (n=3)

Đồng thời, kết quả giải phóng *in vitro* của các mẫu nhũ tương nano sử dụng Tween 80 với các nồng độ khác nhau được thể hiện ở hình 3.



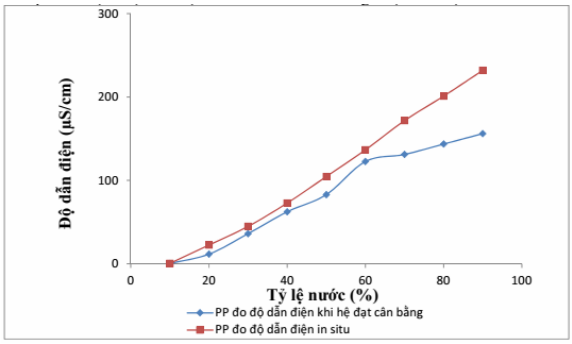
Hình 3. Đồ thị biểu diễn tỷ lệ giải phóng dược chất theo thời gian của các nhũ tương nano sử dụng Tween 80 với nồng độ 5, 10 và 15 %

Kết quả ở hình 3 cho thấy khi sử dụng Tween 80 với nồng độ 10 % nhũ tương nano có khả năng giải phóng tốt hơn khi dùng Tween 80 với nồng độ 5 % và 15 %.

Mặt khác, sau 4 tuần theo dõi độ ổn định, nhũ tương nano chứa Tween 80 nồng độ 20 % xảy ra hiện tượng tách lớp. Nhũ tương nano chứa Tween 80 nồng độ 5 hoặc 15 % có kích thước giọt trung bình tăng. Riêng nhũ tương nano chứa Tween 80 10 % có kích thước giọt trung bình nhỏ nhất sau 4 tuần. Do vậy, Tween 80 nồng độ 10 % được lựa chọn.

Kết quả xác định điểm xảy ra đảo ngược pha nhũ tương

Nhũ tương nano được bào chế với thành phần theo CT4 nhưng thay nước tinh khiết bằng dung dịch natri clorid 0,01M và đo độ dẫn điện theo 2 phương pháp mô tả ở trên.



Hình 4. Đồ thị biểu diễn độ dẫn điện của nhũ tương nano tiến hành theo phương pháp đo độ dẫn điện khi hệ đạt cân bằng và đo độ dẫn điện in situ

Kết quả xác định độ dẫn điện của các mẫu nhũ tương được thể hiện ở hình 4.

Kết quả trên đồ thị hình 4 cho thấy với phương pháp đo độ dẫn điện in situ, độ dẫn điện được đo liên tục trong quá trình nhũ hóa. Kết quả của phép đo độ dẫn điện trên 11 mẫu cho thấy độ dẫn điện tăng dần một cách đều đặn cùng với sự tăng của lượng nước. Điều này có thể được giải thích do hệ chưa đạt trạng thái cân bằng. Với phương pháp đo độ dẫn điện khi hệ đạt cân bằng, với tỷ lệ nước thấp (dưới 50 %), độ dẫn điện thấp do nhũ tương tồn tại ở dạng nhũ tương N/D. Khi tỷ lệ nước đạt 60 %, độ dẫn điện tăng mạnh, chứng tỏ có sự chuyển pha sang nhũ tương D/N. Sau đó, khi tỷ lệ nước tăng thêm, độ dẫn điện tăng rất ít. Như vậy, tại điểm tỷ lệ nước đạt 60 %, quá trình đảo ngược pha của nhũ tương xảy ra.

Dựa vào kết quả đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến đặc tính tiểu phân nano ở trên, nghiên

cứu đã lựa chọn được công thức bào chế nhũ tương nano chứa curcumin ở bảng 6.

Bảng 6. Công thức nhũ tương nano curcumin được lựa chọn

Thành phần	Khối lượng
Curcumin	0,01 g
Labrafac PG	2,5 g
Tween 80	2,5 g
Glycerin	5,0 g
Nước tinh khiết	vừa đủ 25 ml

Một số đặc tính của nhũ tương nano được trình bày ở bảng 7.

Bảng 7. Một số đặc tính của nhũ tương nano chứa curcumin (n=2)

Đặc tính	Kết quả đánh giá
Kích thước giọt trung bình (nm)	69,6 ± 0,2 nm
PDI	0,120 ± 0,008
Khả năng giải phóng DC *in vitro*	Giải phóng 87,4 ± 0,5 % DC sau 24 giờ

Nhũ tương nano ổn định về kích thước giọt trong khoảng thời gian 4 tuần ở điều kiện theo dõi.

Bàn luận

Là một kỹ thuật nhũ hóa sử dụng năng lượng thấp, kỹ thuật đảo pha phù hợp với các dược chất kém bền với nhiệt như curcumin vì không sử dụng nhiệt độ trong quá trình bào chế [3], [4]. Quá trình đảo pha diễn ra qua nhiều giai đoạn. Ở giai đoạn đầu, khi pha nước được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp dầu và chất diện hoạt thân nước, nhũ tương N/D được tạo thành do tỷ lệ pha dầu/pha nước cao. Tiếp tục thêm dần pha nước, hệ nhũ tương N/D kém bền vững tiếp tục chuyển sang nhũ tương kép (D/N/D). Đây được coi là điều kiện để hình thành các giọt dầu với kích thước nhỏ trong sản phẩm nhũ tương D/N cuối cùng. Để tạo được nhũ tương kép D/N/D, chất diện hoạt thân nước phải có nồng độ đủ lớn và được cho vào pha dầu. Lý do có thể là nếu nồng độ chất diện hoạt không đủ lớn, nhũ tương kép không được tạo thành, dẫn đến sản phẩm nhũ tương cuối cùng sẽ có kích thước giọt lớn [6]. Điều này hoàn toàn phù hợp với kết quả của nghiên cứu này. Tween 80 là một chất diện hoạt thân nước được cho vào pha dầu. Khi nồng độ Tween 80 thấp (5 %), kích thước giọt trung bình của nhũ tương khá cao (181,1 ± 0,6 nm), nhưng khi nồng độ Tween đạt khoảng 10 %, kích thước giọt trung bình của nhũ tương giảm mạnh xuống còn 69,6 ± 0,2 nm.

Một trong những yếu tố quan trọng quyết định hình thành nhũ tương D/N bào chế bằng phương pháp đảo pha là điểm chuyển pha. Để xác định điểm chuyển pha, nghiên cứu đã lựa chọn một dung dịch có độ dẫn điện tốt là NaCl 0,01 M thay cho nước tinh khiết để bào chế các mẫu nhũ tương [5]. Trong nghiên cứu này, khi tỷ lệ pha nước thấp, độ dẫn điện của nhũ tương ban đầu còn thấp, chứng tỏ dầu là pha liên tục và hệ ban đầu là nhũ tương N/D. Giá trị độ dẫn điện tăng dần khi tỷ lệ pha nước trong khoảng 10-60 %. Tỷ lệ 60 % nước được coi là tỷ lệ nước tới hạn của quá trình đảo pha và là điểm tại đó, quá trình chuyển ngược pha diễn ra. Mặc dù vậy, hiện tượng đảo pha có thể xảy ra không chỉ tại 1 điểm mà trong cả một vùng đảo pha. Điểm đảo pha khảo sát được có thể chỉ là 1 điểm nằm trong vùng đó. Vì vậy, để có thể kết luận chặt chẽ hơn, nhiều thử nghiệm khác cần được tiến hành. Ngoài ra, sự có mặt và tỷ lệ của đồng dung môi glycerin có thể ảnh hưởng đến điểm đảo pha. Tuy nhiên, trong phạm vi của nghiên cứu, chúng tôi chưa khảo sát ảnh hưởng của yếu tố này đến quá trình đảo pha.

Để đánh giá khả năng giải phóng dược chất in vitro của nhũ tương nano, nghiên cứu lựa chọn mô hình túi thẩm tích. Do tính chất sơ nước của curcumin nên việc lựa chọn môi trường giải phóng gặp nhiều khó khăn. Trong quá trình làm thực nghiệm, qua khảo sát sơ bộ, nhận thấy môi trường có tỷ lệ ethanol: nước 7:3 (tt/tt) phản ánh được xu hướng hòa tan khác nhau của các mẫu nên chúng tôi chọn môi trường này. Các mẫu nhũ tương nano bào chế được đều có quá trình giải phóng chậm và kéo dài. Đây là yếu tố thuận lợi làm tăng sinh khả dụng của curcumin vì hoạt chất này dễ bị chuyển hóa và thải trừ nhanh khi dùng đường uống. Mặt khác, sự có mặt của chất diện hoạt làm tăng khả năng hòa tan dược chất, tăng sinh khả dụng của curcumin. Với nồng độ chất diện hoạt 10 %, mẫu nhũ tương nano giải phóng chậm trong 7 giờ đầu và kéo dài giải phóng đến 24 giờ (87,40 % dược chất giải phóng) trong khi mẫu có nồng độ chất diện hoạt 5 và 15% cũng giải phóng chậm nhưng lại giải phóng thấp hơn ở thời điểm 24 giờ (tương ứng 45,42 % và 60,76 % dược chất giải phóng).

Về kích thước giọt trung bình và khoảng phân bố

kích thước giọt, trong nghiên cứu này, nhũ tương nano được pha loãng 100 lần và xác định kích thước. Điều này có thể làm giảm nồng độ chất diện hoạt, ảnh hưởng đến kích thước giọt của nhũ tương bào chế được. Đây là nhược điểm của phương pháp xác định kích thước giọt trung bình trình bày trong nghiên cứu. Về kết quả xác định kích thước giọt của nhũ tương nano, Borrin T.R. và cộng sự đã nghiên cứu bào chế nhũ tương nano curcumin bằng phương pháp đảo pha với kích thước giọt 198,0 ±10,4 nm [3]. Wang X. và cộng sự đã bào chế nhũ tương nano curcumin bằng phương pháp nhũ hóa sử dụng năng lượng cao [7]. Kết quả cho thấy nhũ tương nano curcumin được bào chế bằng các thiết bị đồng nhất hóa tốc độ cao và đồng nhất hóa áp suất cao có kích thước giọt tương ứng là 618,6 nm và 79,5 nm. Như vậy, so sánh với một số công trình nghiên cứu về nhũ tương nano chứa curcumin, nhũ tương nano bào chế được trong nghiên cứu này có kích thước giọt nhỏ hơn cả. Đây được coi là một phương pháp hiệu quả để bào chế nhũ tương nano.

Kết luận

Nhũ tương nano chứa curcumin được bào chế với công thức gồm: curcumin 0,01 g, Labrafac PG 2,5 g, Tween 80 2,5 g, glycerin 5,0 g và nước tinh khiết vừa đủ 25 ml. Nhũ tương nano chứa curcumin thu được có kích thước giọt trung bình 69,6 ± 0,2 nm, PDI 0,120 ± 0,008 và ổn định về kích thước giọt trong khoảng thời gian 4 tuần. Nhũ tương nano giải phóng 87,4 ± 0,5 % curcumin trong vòng 24 giờ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anand. P, Kunnumakkara. A. B, et al. (2007), "Bioavailability of curcumin: problems and promises", *Molecular pharmaceutics,* 4(6), pp. 807-818.
2. Beevers. C. S, Huang. S (2011), "Pharmacological and clinical properties of curcumin", *Botanics: Targets and Therapy,* 1(5), pp. 5-18.
3. Borrin. T. R., Georges. E. L., et al. (2016), "Curcumin-loaded nanoemulsions produced by the emulsion inversion point (EIP) method: an evaluation of process parameters and physico-chemical stability", *Journal of Food Engineering,* 169, pp. 1-9.
4. Gohtani S., Prasert W. (2014), "Nano-emulsions; Emulsification using low energy methods", Japan *Journal of Food Engineering,* 15(3), pp. 119-130.
5. Li C., Mei Z., Liu Q., et al (2010), "Formation and properties of paraffin wax submicron emulsions prepared by the emulsion inversion point method", Colloids and Surfaces A: *Physicochem. Eng. Aspects,* 356, pp. 71-77.
6. Ostertag. F , Weiss. J, et al. (2012), "Low-energy formation of edible nanoemulsions: factors influencing droplet size produced by emulsion phase inversion", *Journal of colloid and interface science*, 388(1), pp. 95-102.
7. Wang X., Jiang Y., Wang Y., et al (2008), "Enhancing anti-inflammation activitiy of curcumin through O/W nanoemulsions", *Food Chemistry,* 108, pp. 419-424.