

Nghiên cứu xây dựng công thức bào chế micell hỗn hợp chứa curcumin

Trần Thị Hải Yến*, Lê Thị Huyền

Trường Đại học Dược Hà Nội

*Tác giả liên hệ: tranyendhd@gmail.com

(Ngày gửi đăng: 01/3/2021 – Ngày duyệt đăng: 21/5/2021)

SUMMARY

Curcumin is a natural polyphenolic, which has many biological effects but poor aqueous solubility. Therefore, the aim of this study was preparing curcumin - loaded with mixed micelles for oral administration by using solvent injection method. Determination of particle size, polydispersity index (PDI), entrapment efficiency and drug loading capacity were carried out. Mixed micelles loaded with curcumin obtained curcumin, polysorbate 80 and hydrogenated soy phosphatidyl cholin (HSPC) in the mass ratio of 1.4:20:10. The results showed that the particle size of curcumin micelles was about 30 nm, the entrapment efficiency was higher than 98 % and the drug loading capacity was 4.38 %. The curcumin concentration in micellar solution was 1.4 mg/ml.

Từ khóa: curcumin, micell hỗn hợp, phospholipid, polysorbate 80

Đặt vấn đề

Curcumin (Cur) hay còn gọi là diferuloylmethan - một hợp chất polyphenol tự nhiên được tìm thấy chủ yếu trong phần củ của cây nghệ [3]. Curcumin được biết đến với nhiều hoạt tính sinh học như chống oxy hóa, chống viêm, kháng khuẩn... [3], [9]. Mặc dù có hoạt tính sinh học đa dạng nhưng hiệu quả của chúng bị hạn chế bởi độ tan trong nước thấp, sinh khả dụng không cao và ứng dụng trong lâm sàng còn hạn chế [3], [6]. Để khắc phục các vấn đề trên, các nhà nghiên cứu đã sử dụng các kỹ thuật bào chế curcumin dưới dạng liposome, vi nhũ tương, micell, ...

Micell là một tập hợp các phân tử chất diện hoạt phân tán trong môi trường lỏng. Một micell điển hình trong dung dịch nước bao gồm tập hợp các "đầu" ưa nước tiếp xúc với dung môi xung quanh, các "đuôi" kỵ nước ở trung tâm micell [10]. Do đó micell có khả năng bao gói các dược chất kém tan trong nước [12]. Các micell có hình dạng gần như hình cầu, kích thước đường kính từ 10 – 100 nm [7], [10]. Hình dạng và kích thước của micell phụ thuộc loại chất diện hoạt và các điều kiện dung dịch như nồng độ chất diện hoạt, nhiệt độ, pH và cường độ ion. Micell hỗn hợp là micell có sử dụng hỗn hợp các chất diện hoạt như phối hợp chất diện hoạt không ion hóa và phospholipid [2]. Phospholipid được chiết xuất từ đậu nành hoặc lòng đỏ trứng, có tính chất diện hoạt và có tác dụng bảo vệ gan. Micell hỗn hợp ngoài tác dụng tăng độ tan cho dược chất ít tan còn giảm các tác dụng không mong muốn của chất diện hoạt không ion hóa và có thể hiệp đồng tác dụng dược lý cùng hoạt chất [11]. Do đó, mục tiêu của nghiên cứu là xây dựng công thức bào chế micell hỗn hợp chứa curcumin sử dụng đồng thời chất diện hoạt không ion hóa và phospholipid.

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu và thiết bị

Nguyên liệu : Curcumin được cung cấp bởi Viện Dược liệu (Việt Nam); polysorbate 80, polysorbate 20 có xuất xứ Singapore, phosphatidyl cholin đậu nành hydrogen hóa (Hydrogenated soy phosphatidyl cholin - HSPC) được cung cấp bởi Lipoid (Đức); Cremophor RH 40 có xuất xứ Đức; methanol được cung cấp

bởi công ty hóa chất Đức Giang (Việt Nam); nước thẩm thấu ngược được điều chế ở phòng thí nghiệm (Việt Nam).

Thiết bị : Hệ thống cất quay Rotavapor R-210 (Buchi, Đức); bể siêu âm Wiseclean (Đức); máy khuấy từ gia nhiệt WiseStir với que khuấy từ dài 3 cm (Đức); cân phân tích Satorius AG Gottingen (Đức); hệ thống phân tích kích thước Zetasizer ZS90 (Malvern, Anh); máy quang phổ UV- VIS U-1800 (Hatachi, Nhật Bản), thiết bị ly tâm Hermle (Đức), thiết bị hiển vi trường phát xạ FESEM S 4800 (Hitachi, Nhật Bản).

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế micell curcumin

Micell curcumin được bào chế bằng phương pháp tiêm dung môi [3], [8]. Phospholipid, chất diện hoạt không ion hóa và curcumin được hòa tan trong thể tích methanol thích hợp (Tỉ lệ chất rắn/methanol là 1g:100 ml). Dùng bơm kim tiêm 1 ml tiêm từ từ dung dịch trên vào trong nước thẩm thấu ngược đã làm nóng ở 65 °C (tỷ lệ thể tích methanol: nước =1:4), khuấy từ 500 vòng/phút, với tốc độ tiêm 3 ml/ phút. Sau đó, cất quay ở nhiệt độ 65 °C, áp suất trên đồng hồ chân không thang đo âm là -0.08 MPa, tốc độ quay 150 vòng/phút đến khi thu được khoảng 20 ml hệ micell curcumin.

Phương pháp đánh giá kích thước micell curcumin

Kích thước tiểu phân trung bình micell tính theo intensity và chỉ số đa phân tán PDI thể hiện khoảng phân bố kích thước tiểu phân được xác định bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động, sử dụng hệ thống phân tích kích thước Malvern Zetasizer ZS90. Tiến hành pha loãng hệ micell bằng nước thẩm thấu ngược sao cho mẫu đo có count rate nằm trong khoảng từ 200-300 kcps (tỉ lệ pha loãng khoảng 10-50 lần).

Phương pháp định lượng curcumin trong hệ micell

Định lượng curcumin trong hệ micell được tiến hành bằng phương pháp đo quang phổ UV-VIS ở bước sóng hấp thụ cực đại 425 nm. Mẫu chuẩn được chuẩn bị như sau: Cân chính xác khoảng 10 mg curcumin hòa tan trong vừa đủ 100 ml dung môi hòa tan ethanol tuyệt đối, được dung dịch gốc. Pha loãng dung dịch gốc bằng ethanol tuyệt đối để thu được dung dịch chuẩn có nồng độ khoảng 5 µg/ml. Mẫu thử được chuẩn bị bằng cách: hệ micell curcumin được phá vỡ cấu trúc bằng ethanol tuyệt đối, sau đó tiếp tục pha loãng đến nồng độ thích hợp.

Hiệu suất micell hóa (EE,%)

Hiệu suất micell hóa được xác định bằng cách ly tâm hệ micell thu được trên máy ly tâm ở tốc độ 5.000 vòng/phút trong 30 phút. Curcumin tự do không được nạp vào micell sẽ kết tủa xuống đáy ống ly tâm, dung dịch trong suốt phía trên là micell curcumin. Định lượng hoạt chất trong hệ micell bằng phương pháp phổ hấp thụ UV-Vis ở bước sóng 425 nm như trình bày. Hoạt chất toàn phần là lượng curcumin có trong hệ micell curcumin trước khi ly tâm. Định lượng hoạt chất toàn phần và hoạt chất được micell hóa bằng phương pháp như đã trình bày ở trên. Hiệu suất micell hóa (%EE) được tính theo công thức dưới đây:

$$EE (\%) = \frac{\text{Lượng hoạt chất được micell hóa}}{\text{Lượng hoạt chất toàn phần}} \times 100\%$$

Tỉ lệ nạp hoạt chất (LC)

Tỉ lệ nạp hoạt chất được tính theo tỉ lệ hoạt chất được nạp vào micell so với tổng khối lượng của hệ. Tỉ lệ nạp curcumin được tính theo công thức:

$$LC (\%) = \frac{m(\text{hoạt chất})}{m_{\text{total}}} \times 100\%$$

Trong đó:

$m_{\text{hoạt chất}}$: lượng hoạt chất trong hệ micell

m_{total} : tổng khối lượng hoạt chất, chất diện hoạt và phospholipid sử dụng.

Phương pháp xác định nồng độ micell tới hạn (CMC)

Nguyên tắc xác định nồng độ micell tới hạn của hỗn hợp chất diện hoạt như sau: Curcumin không tan trong nước được phối hợp vào dung dịch chất diện hoạt có nồng độ khác nhau. Khi nồng độ chất diện hoạt dưới CMC, micell không được tạo thành trong khi đó tại và trên CMC, curcumin được nạp vào các micell. Định lượng curcumin trong các dung dịch ta xác định được CMC của chất diện hoạt. Phương pháp được tham khảo từ một số nghiên cứu đã công bố sử dụng phổ hấp thụ UV-Vis [4].

Chuẩn bị 50 ml dung dịch các chất diện hoạt có nồng độ polysorbat 80 và HSPC ở tỉ lệ khối lượng 2:1 lần lượt là 0,006; 0,0075; 0,009; 0,0105; 0,012; 0,015; 0,018; 0,0225; 0,030; 0,045g/L. Thêm vào mỗi dung dịch chất diện hoạt ở các nồng độ trên 20,0 mg curcumin. Khuấy từ 2h ở nhiệt độ phòng, sau đó lọc qua lần lượt giấy lọc và màng lọc cellulose 0,45 μ m để loại bỏ curcumin chưa được nạp vào micell. Dung dịch sau lọc được định lượng curcumin bằng phương pháp đã trình bày ở trên. Vẽ đồ thị biểu diễn mối quan hệ giữa logarit nồng độ chất diện hoạt và mật độ quang để xác định được nồng độ micell tới hạn.

Phương pháp đánh giá hình thái

Mẫu micell hỗn hợp chứa curcumin được đánh giá hình thái bằng thiết bị hiển vi trường phát xạ. Mẫu dung dịch micell được làm khô trên giá đo, sau đó phủ một lớp platin để tăng độ dẫn điện rồi đưa vào buồng chứa mẫu để đo.

Phương pháp phân tích số liệu

Các số liệu được xử lý thống kê bằng phần mềm Microsoft Office Excel. Số liệu được trình bày dạng trung bình \pm SD.

Kết quả và bàn luận

Khảo sát ảnh hưởng của loại chất diện hoạt đến một số đặc tính của micell hỗn hợp chứa curcumin

Các mẫu micell curcumin được bào chế sử dụng các chất diện hoạt khác nhau như: polysorbat 80, polysorbat 20, Cremophor RH40 với tỉ lệ mol Cur: CDH:HSPC là 1:30:15. Kết quả đánh giá micell được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1. Ảnh hưởng của chất diện hoạt đến một số đặc tính của micell hỗn hợp curcumin (trung bình \pm SD, n=3)

| Mẫu | Chất diện hoạt | pH | Hình thức | KTTP (d.nm) | PDI |
|-----|------------------------------|-----|-------------------|-------------------|-------------------|
| M1 | Polysorbat 80 | 5,7 | Trong, màu vàng | 30,33 \pm 2,59 | 0,270 \pm 0,038 |
| M2 | polysorbat 20 | 6,7 | Trong, màu đỏ cam | 31,18 \pm 1,98 | 0,349 \pm 0,039 |
| M3 | Cremophor RH40 | 6,3 | Trong, màu cam | 131,1 \pm 13,49 | 0,134 \pm 0,019 |
| M4 | Cremophor RH 40: /polysorbat | 6,1 | Trong, màu cam | 241,6 \pm 8,9 | 0,326 \pm 0,024 |

| | | | | |
|--|----------|--|--|--|
| | 80 (1:1) | | | |
|--|----------|--|--|--|

Tween 20, Cremophor RH 40 và polysorbat 80 là các chất diện hoạt thường sử dụng trong dược phẩm. Khi sử dụng Tween 20, hệ micell thu được có màu đỏ cam trong khi đó hệ micell curcumin sử dụng polysorbat 80 có màu vàng. Điều này được giải thích do dung dịch Tween 20 có pH 6,7 lớn hơn hệ micell curcumin sử dụng Polysorbat 80 là 5,7. Ở môi trường trung tính đến kiềm curcumin kém bền về mặt hóa học [5]. Trong khi đó, khi sử dụng Cremophor RH40, hệ micell thu được khá đồng nhất PDI= 0,134, tuy nhiên kích thước tiểu phân micell tương đối lớn 131,1 nm. Do đó polysorbat 80 được chọn để tiếp tục nghiên cứu micell curcumin

Khảo sát tỷ lệ chất diện hoạt không ion hóa và phospholipid

Micell curcumin với tỷ lệ khối lượng Cur :polysorbat 80: HSPC khác nhau được bào chế và đánh giá một số đặc tính của micell, kết quả thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của tỷ lệ các chất mang đến các đặc tính của hệ micell curcumin (n=3)

| STT | Cur: polysorbat 80: HSPC | KTTP (d.nm) | PDI | EE (%) |
|-----|--------------------------|--------------|---------------|-------------|
| M1 | 1:40:0 | 83,94±21,08 | 0,266±0,059 | - |
| M2 | 1:30:0 | 95,70±0,20 | 0,301±0,002 | - |
| M3 | 1:20:0 | >1000 | 1.000 | - |
| M4 | 1:20:10 | 33,30 ± 1,41 | 0,287 ± 0,042 | 96,7±2,00 |
| M5 | 1:20:5 | 35,24 ± 0,53 | 0,287 ± 0,035 | 96,8 ± 2,19 |
| M6 | 1:20:4 | 29,45 ± 0,66 | 0,363 ± 0,03 | - |
| M7 | 1:20:3 | 34,17 ± 5,69 | 0,436 ± 0,06 | - |
| M8 | 1 :15:15 | >1000 | 1,000 | - |

Chú thích :(-) Các mẫu không đồng nhất, PDI lớn không tiến hành đánh giá hiệu suất micell hóa.

Dựa vào bảng 1, ta thấy khi tỷ lệ chất diện hoạt polysorbat 80 giảm hay tỉ lệ DC:CDH tăng lên ở các công thức M1, M2, M3, thì kích thước tiểu phân của các hạt micell tăng dần. Có thể giải thích hiện tượng này do giảm tỉ lệ chất diện hoạt dẫn tới số lượng micell hình thành giảm xuống, lượng hoạt chất được bắt giữ trong lõi micell tăng lên, làm tăng KTTP của micell. Tuy nhiên, khi dùng nhiều chất diện hoạt với nồng độ cao có thể gây các tác động bất lợi. Do đó, để cải thiện khả năng mang hoạt chất trong micell, sử dụng kết hợp HSPC và polysorbat 80 làm chất mang ở các công thức M4-M8. Mẫu M4, M5 có tỉ lệ polysorbat 80:HSPC lần lượt là 20:10 và 20:5 cho hệ micell trong suốt, màu vàng. KTTP nhỏ lần lượt 33,30 nm và 35,24 nm, khoảng phân bố kích thước micell hẹp với PDI <0,3, hiệu suất nạp hoạt chất trên 95 %. Tuy nhiên, khi tỷ lệ polysorbat 80 : HSPC tăng dần từ 20:4 đến 20:3 ở các mẫu M6, M7 hệ trong suốt màu vàng , tuy nhiên PDI của các mẫu đều lớn hơn 0,3, hệ micell không đồng nhất. Mẫu M8 có tỉ lệ polysorbat 80:HSPC là 15:15 cũng tạo thành micell không hoàn toàn. Như vậy, ở các tỉ lệ polysorbat 80:HSPC này, chất mang không đủ để bao gói toàn bộ curcumin dẫn đến curcumin bị kết tủa trở lại trong nước. Do đó, tỉ lệ polysorbat 80: HSPC 20:10 và 20:5 được lựa chọn tiến hành khảo sát tiếp theo.

Khảo sát ảnh hưởng tỷ lệ hoạt chất / chất mang-

Micell curcumin với tỷ lệ chất mang Tween80:HSPC là 20:10 và 20:5 được khảo sát tăng dần lượng curcumin, đặc tính của hệ micell thu được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3. Ảnh hưởng tỷ lệ dược chất / chất mang đến một số đặc tính của dung dịch micell curcumin (trung bình \pm SD, n=3)

| Mẫu | Cur: polysorbat 80 : HSPC | KTTP (d.nm) | PDI | EE(%) | LC(%) |
|-----|---------------------------------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| M4 | 1 :20:10 | 33,30 \pm 1,41 | 0,287 \pm 0,042 | 96,7 \pm 2,00 | 3,12 \pm 0,03 |
| M9 | 1,2:20:10 | 31,91 \pm 3,57 | 0,298 \pm 0,021 | 98,7 \pm 0,75 | 3,78 \pm 0,02 |
| M10 | 1,4:20:10 | 30,58 \pm 1,40 | 0,229 \pm 0,024 | 99,2 \pm 0,59 | 4,38 \pm 0,01 |
| M11 | 1,6:20:10 | 57,77 \pm 6,80 | 0,424 \pm 0,007 | 98,3 \pm 0,89 | 5,00 \pm 0,02 |
| M12 | 1,8:20:10 | >1000 | 1,00 | - | - |
| M5 | 1: 20 :5 | 35,24 \pm 0,53 | 0,287 \pm 0,035 | 96,8 \pm 2,9 | 3,62 \pm 0,02 |
| M13 | 1,2 :20:5 | 33,84 \pm 2,80 | 0,274 \pm 0,042 | 99,4 \pm 1,16 | 4,54 \pm 0,04 |
| M14 | 1,4:20:5 | 48,16 \pm 5,89 | 0,304 \pm 0,038 | 98,8 \pm 0,95 | 5,22 \pm 0,02 |
| M15 | 1,6:20:5 | 7,00 \pm 1,25 | 0,262 \pm 0,008 | 99,0 \pm 1,15 | 5,94 \pm 0,05 |
| M16 | 1,8:20:5 | >1000 | 1,00 | - | - |

Ở các công thức M4, M9, M10, M11 có tỉ lệ polysorbat 80 : HSPC = 20:10 hệ micell trong suốt, màu vàng đậm dần do nồng độ curcumin tăng. Khi tăng tỷ lệ hoạt chất từ 1,2 đến 1,4 ở công thức M9 và M10, KTTP micell không thay đổi đáng kể. Ở công thức M11, tỉ lệ hoạt chất đến 1,6 cho KTTP tăng từ 30,58 đến 57,77 nm. Tiếp tục tăng tỷ lệ hoạt chất ở công thức M12, hệ micell đục chứng tỏ đã xuất hiện kết tủa curcumin.

Ở các công thức M5, M13, M14, M15, có tỉ lệ polysorbat 80: HSPC = 20:5 hệ micell trong suốt, màu vàng đậm dần. Khi tăng tỷ lệ hoạt chất từ 1,0 lên 1,6 KTTP tăng dần từ 35,24 - 77,00 nm Khi tăng tiếp curcumin ở công thức M16, hệ đục do xuất hiện tủa curcumin.

Như vậy khi tăng tỷ lệ curcumin, đồng thời giữ nguyên lượng chất mang, KTTP tăng dần do lượng curcumin được bao gói trong lõi micell nhiều hơn. Khi tiếp tục tăng hoạt chất, lượng chất mang không đủ khả năng bao gói hoàn toàn curcumin dẫn đến curcumin bị kết tủa trở lại trong nước làm cho hệ bị đục.

Micell curcumin bào chế theo công thức M10, M15 có KTTP lần lượt là 30,58 nm và 77,00 nm. KTTP của mẫu M10 nhỏ hơn so với mẫu M15 do tổng lượng chất mang gồm polysorbat 80 và HSPC ở M10 nhiều hơn so với M15 nên số lượng micell được tạo ra nhiều hơn, có khả năng bao gói curcumin tốt hơn, đồng thời, lượng curcumin trong 1 micell cũng thấp hơn do đó KTTP nhỏ hơn. PDI của hai mẫu M10, M15 đều nhỏ hơn 0,3; hiệu suất nạp hoạt chất lớn hơn 95 %, khả năng nạp hoạt chất lần lượt là 4,38 %; 5,94 %.

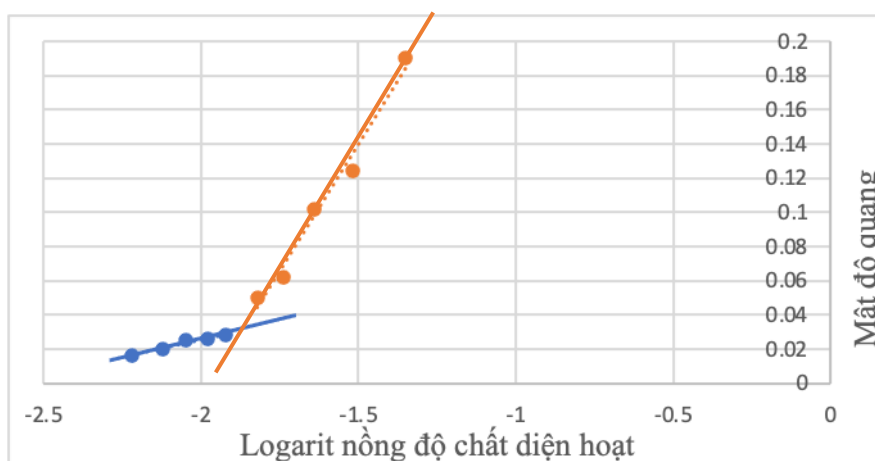
Trong một báo cáo khác bào chế micell curcumin bằng phương pháp hydrat hóa màng phim [2] cho KTTP $66,5 \pm 1,5$ nm , PDI = $0,216 \pm 0,008$. Ở tỷ lệ khối lượng lecithin: natri deoxycholat = 0,342 cho hiệu suất micell hóa đạt 87,19 %, hiệu suất nạp hoạt chất đạt 13,1 %. Như vậy so với phương pháp hydrat hóa màng phim, phương pháp tiêm ethanol cho KTTP nhỏ hơn, tuy nhiên khả năng nạp hoạt chất tương đối thấp. Để cải thiện khả năng nạp hoạt chất cần khảo sát để lựa chọn tỷ lệ các chất mang để tối ưu công thức [2], đồng thời có thể sử dụng phối hợp các chất diện hoạt như kết hợp polysorbat 80 và muối mật [1] .

Xác định nồng độ micell tới hạn (CMC) của hỗn hợp polysorbat 80 và HSPC

Để sơ bộ đánh giá nồng độ micell tới hạn của hỗn hợp chất mang HSPC và polysorbat 80 chứng tỏ sự hình thành micell ở các mẫu đã lựa chọn, tiến hành đo mật độ quang của các dung dịch curcumin và hỗn hợp chất diện hoạt polysorbat 80 : HSPC với tỷ lệ mol 2:1 thu được kết quả trong bảng 4.

Bảng 4. Mật độ quang của các dung dịch curcumin và hỗn hợp chất diện hoạt polysorbat 80 : HSPC với tỷ lệ mol 2:1

| Nồng độ chất mang C(g/L) | Log C | Mật độ quang |
|--------------------------|-------|--------------|
| 0,006 | -2,22 | 0,016 |
| 0,0075 | -2,12 | 0,020 |
| 0,009 | -2,05 | 0,025 |
| 0,0105 | -1,98 | 0,026 |
| 0,012 | -1,92 | 0,028 |
| 0,015 | -1,82 | 0,050 |
| 0,018 | -1,74 | 0,062 |
| 0,225 | -1,64 | 0,102 |
| 0,030 | -1,52 | 0,124 |
| 0,045 | -1,35 | 0,190 |



Hình 2. Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa logarit nồng độ chất mang và mật độ quang

Với dung dịch chứa polysorbat 80 và HSPC, khi nồng độ chất diện hoạt < 0,012 g/l , mật độ quang thay đổi không đáng kể khi tăng nồng độ chất diện hoạt. Khi tăng nồng độ từ 0,012– 0,018g/l mật độ quang tăng mạnh. Chứng tỏ một lượng lớn curcumin đã được nạp vào micell hay nói cách khác micell của hỗn hợp polysorbat 80 và HSPC đã được hình thành. Như vậy, nồng độ micell tới hạn của hỗn hợp polysorbat 80 và HSPC ở tỉ lệ 2:1 (kl/kl) là $0,015 \pm 0,003$ mg/l.

Nhận thấy các mẫu micell sử dụng hỗn hợp polysorbat 80:HSPC tỉ lệ 2:1 có nồng độ chất điện hoạt cao hơn nhiều nồng độ micell tới hạn xác định được ở kết quả nghiên cứu này.

Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ curcumin đến đặc tính của hệ micell

Micell có công thức M10, M15 được bào chế và bốc hơi dung môi lần lượt về các thể tích khác nhau, đặc tính của hệ micell được thể hiện ở bảng 5

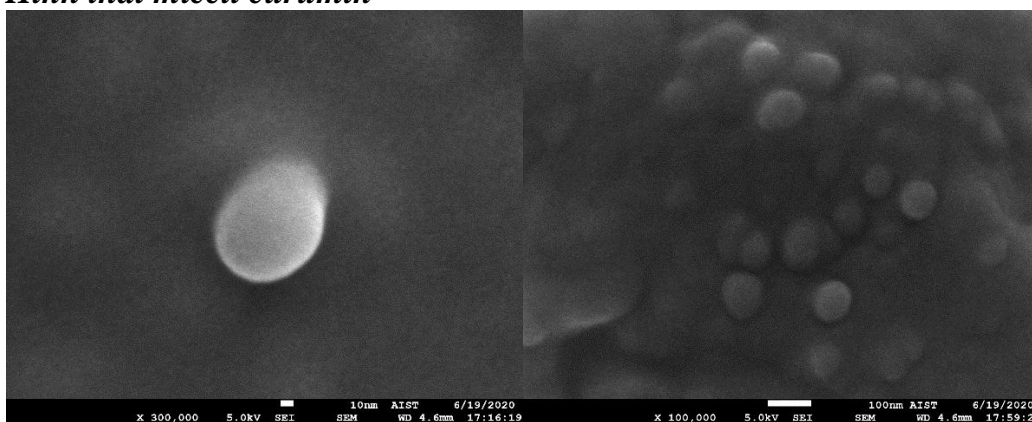
Bảng 5. Ảnh hưởng của nồng độ curcumin đến đặc tính của hệ micell curcumin (n=3)

| Cur:polysorbat 80 : HSPC | Mẫu | Thể tích (ml) | Nồng độ curcumin (mg/ml) | KTTP (d.nm) | PDI | EE (%) |
|--------------------------|-----|---------------|--------------------------|--------------|-------------|-----------|
| 1,4 : 20 : 10 | M10 | 20 | 0,70 | 30,58±1,40 | 0,229±0,024 | 99,0±0,59 |
| | M17 | 15 | 0,93 | 27,12±0,62 | 0,194±0,023 | 98,9±1,57 |
| | M18 | 10 | 1,40 | 27,50±0,93 | 0,225±0,039 | 98,1±1,20 |
| | M19 | 5 | 2,80 | 48,04±3,38 | 0,411±0,063 | - |
| 1,6 : 20 : 5 | M15 | 20 | 0,80 | 77,00±1,25 | 0,262±0,008 | 99,0±1,15 |
| | M20 | 15 | 1,07 | 72,72 ± 3,57 | 0,500±0,019 | - |
| | M21 | 10 | 1,60 | 149,8±2,23 | 0,444±0,021 | - |
| | M22 | 5 | 3,20 | - | - | - |

Chú thích :(-) Các mẫu không đồng nhất nên không tiến hành đánh giá hiệu suất micell hóa.

Với tỷ lệ Cur : polysorbat 80 : HSPC = 1,4 : 20: 10 khi cất quay lần lượt về thể tích 20 ml, 15 ml, 10 ml, 5ml cho hệ micell trong suốt màu vàng đậm dần do nồng độ curcumin tăng dần. Mẫu M10, M17, M18 cho KTTP và hiệu suất micell hóa thay đổi không đáng kể, khoảng phân bố kích thước của các mẫu tương đối hẹp (PDI< 0,3). Khi cô về 5 ml ở mẫu M19, KTTP tăng do nồng độ micell tăng, tương tác giữa các micell tăng dẫn đến sự kết tụ micell làm KTTP tăng, PDI >0,3. Tuy nhiên ở tỉ lệ Cur : polysorbat 80 : HSPC = 1,6 : 20: 5 khi thể tích hệ micell giảm, KTTP tăng dần và hệ không trong suốt, xuất hiện curcumin kết tủa. Do đó, công thức M18 có KTTP 27,50±0,93 nm, PDI < 0,3 và hiệu suất micell hóa cao EE % = 98,1±1,20, nồng độ curcumin trong hệ micell đạt 1,4 mg/ml được lựa chọn để tiếp tục nghiên cứu và đánh giá các đặc tính.

Hình thái micell curumin



Hình 3. Hình thái micell hỗn hợp curcumin

Hình ảnh chụp FESEM ở hình 3 cho thấy micell hỗn hợp curcumin có hình cầu, kích thước khoảng 50 nanomet.

Kết luận

Đã bào chế được micell hỗn hợp chứa curcumin bằng phương pháp tiêm dung môi sử dụng curcumin, polysorbat 80, HSPC với tỷ lệ mol 1,4:20:10. Micell curcumin bào chế được có kích thước tiểu phân nhỏ khoảng 30 nm, hiệu suất micell hóa đạt hơn 98 %, tỉ lệ nạp thuốc đạt 4,38 %. Hệ micell curcumin đã cải thiện được độ tan trong nước của hoạt chất lên 1,4 mg/ml.

Tài liệu tham khảo

1. Bhattacharjee Jayita, Verma Gunjan, et al. (2010), "Tween 80– sodium deoxycholate mixed micelles: Structural characterization and application in doxorubicin delivery", *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(49), pp. 16414-16421.
2. Duan Yuwei, Wang Juan, et al. (2014), "Curcumin-loaded mixed micelles: preparation, optimization, physicochemical properties and cytotoxicity in vitro", *Drug delivery*, 22(1), pp. 50-57.
3. Feng Ting, Wei Yumeng, et al. (2017), "Liposomal curcumin and its application in cancer", *International journal of nanomedicine*, 12, pp. 6027.
4. Jie Fu, Zhengqing Cai, Yanyan Gong et al. (2015), "A new technique for determining critical micelle concentrations of surfactants and oil dispersants via UV absorbance of pyrene". *Colloids and Surfaces A: Physico chemical and Engineering Aspects*, 484, pp. 1-8.
5. Mahesh Kharat, Zheyuan Du, Guodong Zang et al. (2017), "Physical and Chemical Stability of Curcumin in Aqueous Solutions and Emulsions: Impact of pH, Temperature, and Molecular Environment", *J. Agric Food Chem*, 65(8), pp. 1525 - 1532.
6. Pouliquen Daniel Loïc (2014), *Curcumin: Synthesis, Emerging Role in Pain Management and Health Implications*, Nova Science Publishers, Incorporated, pp.
7. Sardoiwala Mohammed Nadim, Kaundal Babita, et al. (2018), "Development of Engineered Nanoparticles Expediting Diagnostic and Therapeutic Applications Across Blood–Brain Barrier", *Handbook of Nanomaterials for Industrial Applications*, Elsevier, pp. 696-709.
8. Shaker Sherif, Gardouh Ahmed Rifaat, et al. (2017), "Factors affecting liposomes particle size prepared by ethanol injection method", *Research in pharmaceutical sciences*, 12(5), pp. 346.
9. Sharma OP (1976), "Antioxidant activity of curcumin and related compounds", *Biochemical pharmacology*, 25(15), pp. 1811.
10. Tiwari AP, Rohiwal SS (2019), *Hybrid Nanostructures for Cancer Theranostics*, chapter 2, Elsevier, pp. 17-41.
11. Valentino G, Zivko C, Weber F, Brülisauer L, Luciani P (2019) "Synergy of Phospholipid—Drug Formulations Significantly Deactivates Profibrogenic Human Hepatic Stellate Cells". *Pharmaceutics*; 11(12):676.
12. Yadav Hemant KS, Almokdad Aiah A, et al. (2019), *Nanocarriers for Drug Delivery*, chapter 17, Elsevier, pp. 531-556.