

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ LIPOSOMES CHỨA CURCUMIN ĐƯỢC BỌC CÁC SỢI NANO CELLULOSE VI KHUẨN DÙNG LÀM HỆ DẪN THUỐC ĐƯỜNG UỐNG

Cao Bá Cường¹, Bùi Huy Tùng², Nguyễn Xuân Thành^{1*}

¹Trường Đại học Sư phạm Hà Nội 2

²Trường THPT Lê Xoay, Vĩnh Phúc

Ngày nhận bài: 24/8/2023; Ngày chỉnh sửa: 21/9/2023; Ngày duyệt đăng: 28/9/2023

DOI: <https://doi.org/10.59775/1859-3968.143>

Tóm tắt

Liposomes (Lip) có thể cải thiện được một số tính chất của Cur. Nghiên cứu này có mục đích là chế tạo hệ liposomes bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn (NanoBC) dẫn Cur (NanoBC-Lip-Cur) dùng cho phân phối Cur qua đường uống. Phương pháp hydrat hóa màng mỏng được sử dụng để chế tạo Lip-Cur và nanoBC-Lip-Cur. Chế phẩm Lip-Cur và nanoBC-Lip-Cur được khảo sát về một số tính chất như điện thế zeta, kích thước tiểu phân (KTTP) và chỉ số đa phân tán (PDI)... Lip-Cur và NanoBC-Lip-Cur (được bọc 0,1% nanoBC) được chế tạo có dạng cầu với KTTP tương đối nhỏ (< 300 nm), đồng nhất (PDI $< 0,25$) và tỷ lệ mang dược chất khá cao ($> 70\%$); KTTP và PDI có giá trị ít thay đổi ở môi trường đường tiêu hóa mô phỏng. Nghiên cứu đã chứng minh chế phẩm NanoBC-Lip-Cur là hệ dẫn Cur đường uống tiềm năng.

Từ khóa: Curcumin, liposomes, các sợi nano cellulose vi khuẩn

1. Đặt vấn đề

Liposomes (Lip) dẫn thuốc dùng qua đường uống có thể làm tăng sự hòa tan của dược liệu và bảo vệ hoạt chất tránh các điều kiện không thuận lợi của đường tiêu hóa [1]. Curcumin (Cur) có nhiều tính chất dược liệu quan trọng như chống viêm, chống oxy hóa, chống đông máu, chống ung thư,... [2]. Tuy nhiên, Cur rất ít tan trong nước và tính thấm kém, dễ thải trừ nhanh và chuyển hóa khi dùng qua đường uống nên có sinh khả dụng thấp [2, 3]. Một số cách thay đổi sinh khả

dụng của Cur đã được quan tâm nghiên cứu như tăng độ tan và tính thấm qua niêm mạc ruột nhờ tăng độ tan và tính thấm qua niêm mạc của đường tiêu hóa hoặc giảm thải trừ nhanh và chuyển hóa [3-5]. Bào chế Lip dẫn Cur dùng cho đường uống có thể cải thiện sinh khả của Cur [4, 5]. Phytosome curcumin là một loại liposome dẫn curcumin được bào chế bằng phản ứng giữa curcumin và phosphatidylcholine được chứng minh là Lip gồm lớp phospholipid kép tạo thành 2 khoang có thể chứa dược chất kỵ nước (khoang ở giữa lớp vỏ phospholipid kép) và dược chất

ura nước (khoang ở phần lõi nước của Lip) [6]. Lip chứa Cur có sinh khả dụng đường uống tăng hơn so với dùng Cur (ở dạng tự do) được chứng minh là do Lip-Cur có thể được vận chuyển xuyên qua lớp niêm mạc của hệ tiêu hóa vào máu, Lip-Cur tiếp xúc với thành ruột với thời gian kéo dài do đặc tính kết dính làm tăng tính thấm, giảm phân hủy của Cur và giảm tiếp xúc của Cur với enzyme đường tiêu hóa do được bọc trong Lip [3, 5]. Tuy nhiên, các enzyme và môi trường pH trong đường tiêu hóa có thể phân hủy lipid trong cấu trúc của Lip. Việc thay đổi bề mặt của Lip theo cách sử dụng các polyme có thể gây cản trở tác dụng của các enzyme và giúp Lip tăng tính bền trong pH của ống tiêu hóa [1, 5, 7]. Theo kết quả công bố trong nghiên cứu trước đây đã khẳng định hệ nanoliposomes bọc chitosan dẫn curcumin có thể là hệ phân phối Cur qua đường uống tiềm năng [8]. Hơn nữa, cellulose vi khuẩn (BC) là polyme tự hủy sinh học được tổng hợp bằng con đường sinh học từ vi khuẩn ở môi trường có thành phần dinh dưỡng đa dạng [9, 10]. BC có tính chất thấm hút nước tốt và khả năng giữ nước cao, có cấu tạo không gian theo kiểu mạng lưới bao gồm nhiều sợi nhỏ siêu mịn ở kích thước cỡ nanomet, có độ tinh khiết khá cao và có tính xốp chọn lọc [9, 11]. BC hấp phụ tốt với một số hoạt chất nhằm tạo thành chế phẩm dạng bao bì an toàn cho sức khỏe và có tính kháng khuẩn [12], BC có khả năng hấp thụ Cur tạo thành bao bì có chức năng cảm biến thông minh [13]. Trong y học, BC được quan tâm và sử dụng làm chế phẩm mặt nạ để nuôi dưỡng da, tá dược, chế tạo mạch máu nhân tạo dùng trong cấy ghép, hệ dẫn và phân phối dược chất, màng trị bỏng,... [9, 14]. BC được nghiên cứu dùng làm vật dẫn và phân phối berberine *in vitro* qua đường uống [9]. Hơn nữa, 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 giúp bảo vệ Lip ở môi trường có chứa enzyme và pH của đường dạ dày ruột. Nghiên cứu này nhằm tạo ra Lip dẫn Cur được bọc bởi các sợi nano cellulose vi khuẩn và đánh giá một số đặc tính của sản phẩm bào chế được.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên vật liệu

BC tinh khiết (dạng màng) được cấp từ sản phẩm trong nghiên cứu khác [15]. Các hóa chất như curcumin ($\geq 95,0\%$; Code GP8291), cholesterol, lecithin, stearylamine được cấp bởi Công ty Glentham Life Sciences (Anh). Các hóa chất khác như H_2SO_4 , HCl, NaOH, NaCl, KH_2PO_4 , ethanol được cấp bởi Công ty Daejung Chemicals & Metal (Hàn Quốc).

2.2. Trang thiết bị và dụng cụ

Hệ thống cất quay WEV-101V (Hàn Quốc), máy đo quang phổ hấp thụ UV-Vis 2450 (Nhật Bản), kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) (Nhật Bản), hệ thống phân tích hạt nano SZ-100Z (Nhật Bản), hệ thống đo độ hòa tan Agilent 708-DS (Mỹ), dụng cụ giảm kích thước tiểu phân (Mỹ), túi thẩm tích (Molecular weight cut off: 12-14 kD) (Mỹ), hệ thống khuấy từ có 6 vị trí HS15-26P (Hàn Quốc), cân phân tích (Thụy Sĩ) và thiết bị đo pH/mV/nhiệt độ Lab 855 (để bàn) (Đức) và các dụng cụ khác.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Chế tạo liposomes dẫn curcumin

Chế tạo Lip 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 đun/ép [7]. Cân và hòa tan trong 20 mL ethanol gồm lecithin, cholesterol và stearylamine trong

bình với dung tích là 500 mL của hệ thống cất quay (ở nhiệt độ phòng). Tiến hành cất quay trong điều kiện: 50 vòng/phút, ở 40°C, trong khoảng 2-3 giờ. Sau đó, sử dụng dung dịch đệm Cur để hydrat hóa màng mỏng (50 mL dung dịch Cur có nồng độ 1 mg/mL) trong điều kiện: 80 vòng/phút, ở 60°C và trong khoảng 2 giờ. Lip dẫn Cur được giảm kích thước bằng phương pháp ép/đùn.

2.3.2. Chế tạo các sợi nano cellulose vi khuẩn

Các sợi nano cellulose vi khuẩn được chế tạo theo phương pháp đã công bố trước đây [11]: Tạo bột cellulose từ BC bằng cách sử dụng máy xay BC ở vận tốc 1500 v/p với thời gian khoảng 3 phút và loại bỏ nước ngay sau đó. Cân 50 g bột cellulose và cho vào cốc có định mức là 1000 mL, tiếp theo bổ sung 400 mL dung dịch axit H₂SO₄ 60%, thực hiện thủy phân trên máy khuấy từ với tốc độ 300 v/p trong thời gian 120 phút ở 60°C. Sau đó, cho vào hỗn hợp 450 mL nước cất để pha loãng. Thực hiện ly tâm ở 6000 v/p trong 15 phút nhằm loại bỏ axit từ hỗn hợp cho đến khi phần nổi phía trên trở nên đục. Phần lắng đọng thu được ở phía dưới là các sợi nano cellulose vi khuẩn.

2.3.3. Xây dựng công thức bào chế hệ liposomes dẫn curcumin bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn

Hỗn dịch các sợi nano cellulose vi khuẩn được tạo thành bằng cách hòa tan trong nước nguyên chất có khuấy qua đêm với tỷ lệ khác nhau về lượng các sợi nano cellulose vi khuẩn. Thêm hỗn dịch Lip-Cur vào hỗn dịch có thể tích tương đương của các sợi nano cellulose vi khuẩn ở nhiệt độ phòng và ủ trong 1 giờ trong điều kiện dùng khuấy từ liên tục. Lượng lipid và các sợi nano cellulose vi khuẩn cuối cùng giảm một nửa so với ban

đầu. Công thức bào chế đảm bảo tạo được lớp bọc gồm các sợi nano cellulose vi khuẩn trên bề mặt của Lip-Cur.

2.3.4. Đánh giá một số tính chất của chế phẩm bào chế

Kích thước tiểu phân (KTTP), điện thế zeta và chỉ số đa phân tán (PDI) của các chế phẩm bào chế được đo trên hệ thống nano SZ-100Z [3, 4, 7]. Sử dụng cuvet thạch anh để đo KTTP và PDI ở góc đo là 90° và nhiệt độ buồng đo là 25°C. Đo thế zeta bằng cách dùng cuvet ở dạng nhựa với điện cực làm bằng carbon để ở nhiệt độ buồng đo là 25°C.

Hình dạng và KTTP của các chế phẩm bào chế được phân tích thông qua ảnh chụp của kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) [4, 7].

Tỷ lệ mang được chất hay hiệu suất liposomes hóa được tính theo phần trăm của Cur được đưa vào bên trong cấu trúc của liposomes [4, 7]. Sử dụng phương pháp dùng túi thẩm tích để tách Cur tự do, sau đó đo lượng Cur còn lại trong túi, hiệu suất liposomes hóa được tính dựa vào lượng Cur ban đầu theo công thức 1.

$$H(\%) = \frac{(Qt - Qd)}{Qt} \times 100\% \quad (1)$$

Trong đó: Qt là lượng Cur thêm vào, Qd là lượng Cur được thẩm tách, H là suất liposomes hóa.

Cụ thể, một lượng thể tích chế phẩm được đưa vào bên trong của túi thẩm tích (MWCO: 12-14 kD), sau đó túi thẩm tích chứa chế phẩm được treo ngập bởi dung dịch đệm có thành phần gồm NaCl 100 mM và phosphat 50 mM với pH = 7,4 ở khoảng 5-10°C trong thời gian 24 giờ. Lượng Cur ở bên ngoài của túi thẩm tích được đo với bước sóng là 427 nm và đo trên hệ thống quang phổ hấp thụ

UV-Vis 2450. Đường chuẩn của Cur được xây dựng từ giá trị đo với bước sóng là 427 nm nhận được phương trình: $y = 0,1566x + 0,0035$ ($R^2 = 0,9994$); trong đó x là hàm lượng của Cur và y là mật độ quang (OD).

2.3.5. Đánh giá độ ổn định của chế phẩm bào chế ở môi trường dạ dày và ruột non mô phỏng

Môi trường dịch vị mô phỏng của dạ dày [3, 7]: 1 g NaCl được hòa tan trong nước, sau đó thêm 40 mL HCl 1M, tiếp tục dùng nước pha loãng với lượng vừa đủ 500 mL, pH = 1,2.

Thí nghiệm và đánh giá: Đưa 10 mL hỗn dịch sản phẩm bào chế vào trong môi trường mô phỏng dịch vị sử dụng thiết bị thử hòa tan trong điều kiện: 50 vòng/phút, ở 37°C và trong khoảng 3 giờ và với ánh sáng yếu. Lấy 2 mL dịch môi trường vào các mốc thời gian là 0, 30, 60, 90, 120, 180 phút để đo KTTP và PDI, đồng thời 2 mL môi trường tương ứng được bổ sung. KTTP và chỉ số PDI thu được ở các mốc thời gian nêu trên được so sánh và phân tích.

Môi trường dịch ruột mô phỏng ở ruột non [3, 7]: Hòa tan 3,4 g KH_2PO_4 cùng với 38,5 mL NaOH 0,2 M trong 50 mL nước, sau đó tiếp tục dùng nước để pha loãng với lượng vừa đủ là 500 mL, pH = 6,8.

Các bước tiến hành khảo sát ở môi trường dịch ruột mô phỏng được thực hiện tương tự như đối với việc khảo sát ở môi trường dịch vị mô phỏng.

2.4. Phân tích số liệu

Số liệu trong nghiên cứu được đánh giá thống kê theo phần mềm Excel. Phép đo được lặp lại tối thiểu 3 lần. Các khác biệt có ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0,05$.

3. Kết quả nghiên cứu và thảo luận

3.1. Kết quả xây dựng công thức bào chế liposomes dẫn curcumin không bọc và bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn

Chế phẩm được bào chế cần có kích thước nhỏ (cỡ nano), đồng nhất và hiệu suất liposomes hóa cao. Kết quả chế tạo hệ liposomes dẫn Cur (Lip-Cur) và liposomes dẫn Cur bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn (NanoBC-Lip-Cur) có các tính chất được biểu thị trong Bảng 1 cho thấy, chế phẩm Lip-Cur có KTTP là 253,8 nm, chỉ số PDI là 0,22 và hiệu suất liposomes hóa là 74,1%. Như vậy, chế phẩm Lip-Cur có KTTP nhỏ, đồng nhất và tỷ lệ mang dược chất khá cao. Số liệu biểu thị ở Bảng 1 còn cho biết, chế phẩm NanoBC-Lip-Cur thay đổi các đặc tính tùy thuộc vào hàm lượng các sợi nano cellulose vi khuẩn bọc khác nhau: Lip-Cur được bọc với hàm lượng các sợi nano cellulose vi khuẩn tăng dần (0,05% hoặc 0,1% hoặc 0,3%) thì hiệu suất liposomes hóa tăng dần (78,1 hoặc 84,3 hoặc 85,9); trong khi Lip-Cur bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn có KTTP và chỉ số PDI tăng mạnh ở hàm lượng 0,05% (1701,7; 0,91) nhưng các chỉ số này ở hàm lượng 0,1% có sự tăng nhẹ (289,2; 0,24) và 0,3% (485,8; 0,59). Các sợi nano cellulose vi khuẩn mang điện âm [11] có thể chức năng hóa bề mặt của Lip mang điện tích dương thông qua lực đẩy tĩnh điện, liên kết hydro,...[5, 7]. Kết quả biểu thị trong Bảng 1 cũng cho biết, Lip-Cur có sự biến đổi không nhiều về KTTP và chỉ số PDI sau khi thêm vào 0,1% các sợi nano cellulose vi khuẩn.

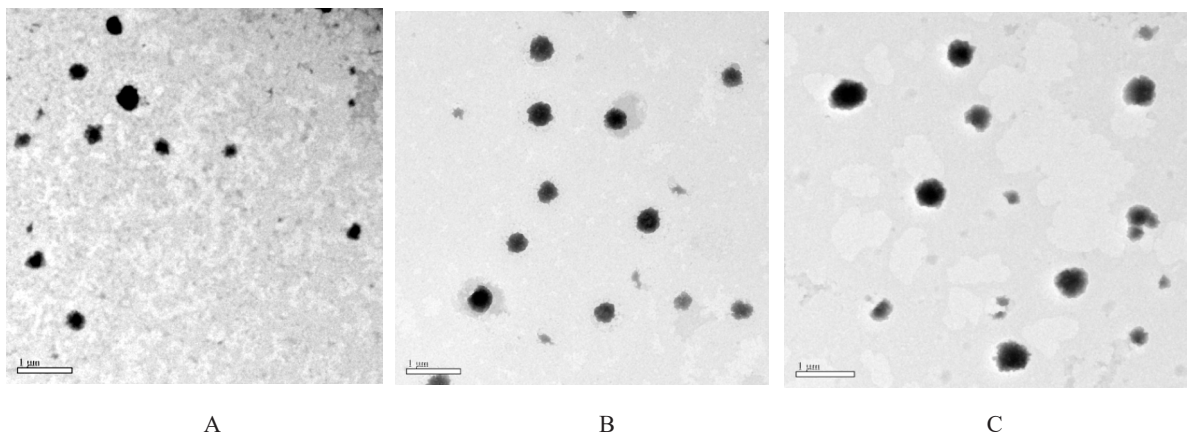
Bảng 1. Tính chất của chế phẩm Lip dẫn Cur không bọc và bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn với hàm lượng khác nhau (0,05% hoặc 0,1% hoặc 0,3%) ($\bar{X} \pm SD$, n = 3)

Chế phẩm	KTTP (nm)	PDI	Điện thế zeta (mV)	Hiệu suất (%)
Lip-Cur	253,8 ^a ± 4,1	0,22 ^a ± 0,04	41,3 ^a ± 3,5	74,1 ^a ± 2,2
0,05% NanoBC-Lip-Cur	1701,7 ^b ± 35,8	0,91 ^b ± 0,08	13,7 ^b ± 5,4	78,1 ^b ± 2,7
0,1% NanoBC-Lip-Cur	289,2 ^c ± 6,4	0,24 ^a ± 0,05	34,3 ^c ± 2,4	84,3 ^c ± 2,9
0,3% NanoBC-Lip-Cur	485,8 ^d ± 8,5	0,59 ^c ± 0,06	37,4 ^d ± 3,5	85,9 ^d ± 3,7

Ghi chú: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của các giá trị khi có chữ cái khác nhau (a, b,...), không có sự khác biệt của các giá trị khi có cùng chữ cái theo số liệu trong cùng 1 cột.

Sử dụng ảnh chụp TEM để khảo sát và đánh giá cấu trúc và hình thái của các chế phẩm được bào chế. Ảnh chụp TEM của các chế phẩm được biểu thị ở Hình 1 cho biết, các tiểu phân được tạo ra cơ bản có dạng khối cầu ở kích thước tương đối nhỏ trong khoảng 250-500 nm, các tiểu phân này có phân bố khá đồng đều. So sánh kết quả chụp TEM ở Hình 1 với kết quả phân tích về KTTP và chỉ số PDI đã được biểu thị trong Bảng 1 cho biết sự phù hợp tương đối với

nhau. Nghiên cứu ảnh chụp TEM của Lip và Lip được bao bọc bởi chitosan cho kết quả về KTTP nhỏ và chỉ số đa phân tán tốt được chỉ ra trong khảo sát của Zhou và cộng sự (2021) [3] cũng như trong đánh giá của Chen và cộng sự (2022) [5] và của Phạm và cộng sự (2023) [8]. Hình thái và cấu trúc của Lip và Lip được bao bọc bởi chitosan cũng được Nguyễn và cộng sự (2014) [7] chỉ ra ở dạng cầu và Lip có kích thước tăng sau khi được bao bọc bởi chitosan.



Hình 1. Kết quả ảnh chụp TEM của chế phẩm Lip dẫn Cur không bọc (A) và bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn với hàm lượng khác nhau (B: 0,1% hoặc C: 0,3%)

3.2. Đánh giá độ ổn định của chế phẩm ở môi trường dạ dày và ruột non mô phỏng

Các môi trường thử nghiệm các dịch tiêu hóa mô phỏng theo bậc thang pH

trong đường tiêu hóa gồm môi trường có pH = 1,2 của dịch vị ở dạ dày và pH = 6,8 ở đầu ruột non.

Kết quả về độ ổn định của các chế phẩm ở môi trường dịch vị mô phỏng ở dạ dày được biểu thị trong Bảng 2 cho thấy, sau khi cho Lip-Cur và NanoBC-Lip-Cur (0,1% các sợi nano cellulose vi khuẩn) vào môi trường dịch vị mô phỏng của dạ dày trong khoảng thời gian 180 phút thì giá trị về KTTTP và PDI của chúng có sự biến đổi khác nhau. Trong khoảng 60 phút đầu thì KTTTP của Lip-Cur tăng và đạt giá trị khoảng 253,8-300,4 nm, sau đó giá trị về KTTTP có xu hướng giảm dần và chỉ số đa phân tán PDI biểu hiện sự dao động nhỏ và đạt giá trị khoảng 0,22-0,27; trong khi KTTTP của NanoBC-Lip-Cur giảm nhẹ và dao động trong khoảng 273,2-289,2

nm, chỉ số PDI dao động nhỏ và đạt giá trị khoảng 0,24-0,27. Kết quả thu được chứng tỏ Lip-Cur bị phá hủy cấu trúc nhanh hơn so với NanoBC-Lip-Cur trong môi trường sinh lý ở dạ dày; và như vậy, lớp phủ các sợi nano cellulose vi khuẩn có thể giúp chế phẩm NanoBC-Lip-Cur tăng tính ổn định trong môi trường nghiên cứu. Theo đánh giá trong công bố của Nguyễn và cộng sự (2014) [7] cũng cho biết Lip được bao bọc bởi chitosan ổn định hơn Lip không được bao bọc bởi chitosan ở môi trường của dịch vị mô phỏng là do có sự tăng cường trong sự tương tác giữa chitosan với bề mặt của Lip ở pH = 1,2.

Bảng 2. Giá trị về KTTTP và PDI của Lip dẫn Cur không bọc và bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn (0,1%) ở môi trường dịch vị mô phỏng ($\bar{X} \pm SD$, n = 3)

Thời gian (phút)	Lip-Cur		NanoBC-Lip-Cur	
	KTTTP (nm)	PDI	KTTTP (nm)	PDI
0	253,8 ^a ± 4,1	0,22 ^a ± 0,04	289,2 ^a ± 6,4	0,24 ^a ± 0,05
30	290,7 ^b ± 6,3	0,26 ^b ± 0,06	282,6 ^b ± 7,1	0,25 ^a ± 0,06
60	300,4 ^c ± 7,1	0,27 ^b ± 0,07	278,2 ^c ± 6,3	0,26 ^a ± 0,07
90	283,6 ^d ± 6,8	0,28 ^b ± 0,08	275,6 ^d ± 7,5	0,27 ^b ± 0,05
120	276,2 ^c ± 7,3	0,29 ^b ± 0,06	274,8 ^d ± 7,7	0,25 ^a ± 0,07
180	256,7 ^a ± 8,2	0,27 ^b ± 0,07	273,2 ^d ± 7,1	0,26 ^a ± 0,08

Ghi chú: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của các giá trị khi có chữ cái khác nhau (a, b,...), không có sự khác biệt của các giá trị khi có cùng chữ cái theo số liệu trong cùng 1 cột.

Kết quả khảo sát độ ổn định của các chế phẩm trong môi trường dịch ruột mô phỏng ở đoạn đầu của ruột non được biểu thị trong Bảng 3 cho thấy, khác với môi trường của dịch vị mô phỏng ở dạ dày, sau khi cho chế phẩm Lip-Cur và NanoBC-Lip-Cur (0,1% các sợi nano cellulose vi khuẩn) vào môi trường mô phỏng dịch ruột thì các chế phẩm này ở 60 phút đầu tụ tập cùng nhau hoặc có hiện tượng

trương nở cấu trúc làm KTTTP tăng, sau đó KTTTP có chiều hướng giảm nhưng vẫn duy trì ngưỡng về KTTTP của chế phẩm trong khoảng cho phép để được hấp thu thuận lợi qua đường ruột (< 500 nm). KTTTP của hệ sản phẩm bào chế thay đổi không quá lớn trong suốt thời gian 180 phút, như vậy chế phẩm NanoBC-Lip-Cur khá ổn định ở môi trường mô phỏng của dịch ruột.

Bảng 3. Giá trị về KTTTP và PDI của Lip dẫn Cur bọc và không bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn (0,1%) ở môi trường dịch ruột mô phỏng ($\bar{X} \pm SD$, n = 3)

Thời gian (phút)	Lip-Cur		NanoBC-Lip-Cur	
	KTTTP (nm)	PDI	KTTTP (nm)	PDI
0	253,8 ^a ± 4,1	0,22 ^a ± 0,04	289,2 ^a ± 6,4	0,24 ^a ± 0,05
30	412,5 ^b ± 8,1	0,48 ^b ± 0,06	363,1 ^b ± 8,6	0,38 ^b ± 0,08
60	437,1 ^c ± 7,8	0,47 ^b ± 0,05	387,5 ^c ± 7,4	0,42 ^c ± 0,06
90	288,1 ^d ± 9,2	0,42 ^c ± 0,07	285,2 ^c ± 8,3	0,40 ^c ± 0,08
120	277,4 ^e ± 8,7	0,44 ^c ± 0,08	283,5 ^c ± 9,7	0,45 ^d ± 0,05
180	269,8 ^f ± 8,6	0,47 ^b ± 0,07	282,7 ^c ± 8,6	0,39 ^b ± 0,09

Ghi chú: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của các giá trị khi có chữ cái khác nhau (a, b...), không có sự khác biệt của các giá trị khi có cùng chữ cái theo số liệu trong cùng 1 cột.

4. Kết luận

Sử dụng phương pháp hydrat hóa màng mỏng đã chế tạo thành công hệ liposomes bọc các sợi nano cellulose vi khuẩn dẫn Cur (NanoBC-Lip-Cur) và chế phẩm NanoBC-Lip-Cur được khảo sát có tiềm năng dùng qua đường uống. Chế phẩm Lip-Cur và NanoBC-Lip-Cur (được bao bọc bởi 0,1% nanoBC) được chế tạo về cơ bản có dạng cầu với KTTTP tương đối nhỏ (< 300 nm), đồng nhất (PDI < 0,25) và tỷ lệ mang dược chất khá cao (> 70%). Giá trị về KTTTP và PDI của chế phẩm Lip-Cur và NanoBC-Lip-Cur có tính ổn định tương đối ở môi trường các dịch tiêu hóa mô phỏng. Khảo sát và nghiên cứu tiếp theo sẽ đánh giá động học giải phóng Cur và xác định sinh khả dụng của các chế phẩm nhằm đánh giá ưu điểm của các sản phẩm này so với Cur tự do.

Lời cảm ơn

Kết quả nghiên cứu trong bài báo này được tài trợ theo nguồn kinh phí thực hiện đề tài cấp Bộ có mã số là B.2022-SP2-06.

Tài liệu tham khảo

[1] Feng T., Wei Y., Lee R. J. & Zhao L. (2017). Liposomal curcumin and its application in

cancer. International Journal of Nanomedicine, 12, 6027-6044.

- [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.
- [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 Advances*, 7, 25978-25986.
- [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.
- [5] 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.
- [6] 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. *Journal of Materials Chemistry B*, 2(41), 7149-7159.
- [7] Huang L., Chen X., Nguyen Xuan Thanh, Tang H., Zhang L. & Yang G. (2013). Nano-cellulose 3D-networks as controlled-release drug carriers. *Journal of Materials Chemistry B (Materials for biology and medicine)*, 1, 2976-2984.

- [8] Nguyễn Xuân Thành, Trần Thị Lan Dung, Phạm Thùy Dung & Nguyễn Hải Đăng (2019). Chế tạo màng bọc thực phẩm đa năng thay thế túi nilon từ vật liệu 3D-nano-cellulose và berberin. Tạp chí Khoa học và Công nghệ (Chuyên san Khoa học Nông nghiệp - Lâm nghiệp - Y dược) - Đại học Thái Nguyên, 197(04), 45-51.
- [9] Islam M. U., Ullah M. W., Khan S., Shah N. & Park J. K. (2017). Strategies for cost-effective and enhanced production of bacterial cellulose. *International Journal of Biological Macromolecules*, 102, 1166-1173.
- [10] 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 Applied Nano Materials*, 1, 209-221.
- [11] 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 Hydrocolloids*, 58, 126-140.
- [12] 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 Analytical Methods*, 5(4), 881-889.
- [13] 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.

STUDY ON PREPARATION OF BACTERIAL CELLULOSE NANOFIBERS COATED LIPOSOMES CONTAINING CURCUMIN

Cao Ba Cuong¹, Bui Huy Tung², Nguyen Xuan Thanh¹

¹Hanoi Pedagogical University 2

²Le Xoay High School, Vinh Phuc

Abstract

Liposomes (Lip) can improve some properties of Cur. This study's purpose is to fabricate a system of liposomes coated with bacterial cellulose nanofibers (NanoBC) containing Cur (NanoBC-Lip-Cur) for oral delivery of Cur. The thin film hydration method was used to fabricate Lip-Cur and nanoBC-Lip-Cur. Lip-Cur and nanoBC-Lip-Cur were studied for a number of properties such as zeta potential, mean particle size (MPS), polydispersity index (PDI), and so on. Lip-Cur and NanoBC-Lip-Cur (coated with 0.1% nanoBC) were fabricated in a spherical shape with small molecular weight (< 300 nm), uniformity (PDI < 0.25), and quite high drug loading capacity (> 70%); MPS and PDI had little change in the simulated gastrointestinal conditions. The research shows that NanoBC-Lip-Cur is evaluated as a potential oral drug delivery system.

Keywords: *Curcumin, liposomes, bacterial cellulose nanofibers.*