

Thiết kế giá mang niosome theo phương pháp hydrat hóa ứng dụng với các hoạt chất dùng cho da

Nguyễn Thị Ánh Nguyệt*, Nguyễn Huệ Minh, Võ Sỹ Nhật, Trương Đặng Thảo Nguyên
Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Niosome là hệ dẫn thuốc dạng túi có khả năng cải thiện độ tan, độ ổn định và tăng cường khả năng thẩm qua da của dược chất, đặc biệt phù hợp với các thuốc dùng ngoài. **Mục tiêu:** Xây dựng công thức và quy trình điều chế giá mang niosome ổn định phù hợp để nang hoá các hoạt chất dùng cho da. **Phương pháp nghiên cứu:** Niosome được điều chế bằng phương pháp hydrat hóa lớp mỏng. Hỗn hợp chất diện hoạt và cholesterol được hòa tan trong dung môi hữu cơ, sau đó bay hơi để tạo màng mỏng. Màng này được hydrat hóa bằng môi trường nước dưới tác động của máy đồng hóa tốc độ cao. Các yếu tố công thức và quy trình được khảo sát. Kích thước, chỉ số phân bố, thế zeta được đo bằng DLS; hình thái học phân tích qua kính hiển vi quang học và STEM. **Kết quả:** Công thức tối ưu sử dụng 2.5 g Tween 80 và 0.2 g cholesterol, hòa tan trong methanol-chloroform (2:1), hydrat hóa bằng đệm phosphat pH 7.4, cho hệ tiểu phân niosome dạng SUV với một lớp màng lipid kép bao quanh lõi nước, kích thước trung bình khoảng 46.5 nm, chỉ số đa phân tán Pdl = 0.36, thế zeta khoảng -2.6 mV. **Kết luận:** Niosome là giá mang đầy tiềm năng ứng dụng làm giá mang cho các hoạt chất dùng ngoài da.

Từ khóa: hydrat hóa màng mỏng, Bangham, niosome, Tween 80

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong bào chế thuốc dùng ngoài da, nhiều dược chất gặp khó khăn về độ tan và khả năng thẩm qua da, dẫn đến sinh khả dụng thấp và hiệu quả điều trị hạn chế. Để cải thiện vấn đề này, các hệ dẫn thuốc phân tán mịn như liposome và niosome đã được nghiên cứu nhằm tăng cường vận chuyển hoạt chất qua da và kiểm soát giải phóng [1]. Tuy nhiên, liposome tồn tại những hạn chế như chi phí cao, độ ổn định kém và dễ rò rỉ dược chất [2, 3]. Trong khi đó, niosome với cấu trúc tiểu phân nang được tạo thành từ chất diện hoạt không ion và cholesterol bao quanh một khoang nước đã cho thấy nhiều ưu điểm vượt trội như khả năng mang được cả dược chất ưa nước lẫn ưa dầu, độ ổn định cao, dễ sản xuất và không độc [4]. Đặc biệt, niosome có khả năng tương tác với lipid biểu bì, hỗ trợ vận chuyển hoạt chất xuyên qua da, từ đó nâng cao hiệu quả điều trị tại chỗ [5].

Trong số các kỹ thuật bào chế, phương pháp hydrat hóa màng mỏng được đánh giá là hiệu quả và dễ kiểm soát thông số, phù hợp cho việc thiết kế hệ niosome với đặc tính lý hóa và khả năng mang thuốc tối ưu [6].

Xuất phát từ tiềm năng ứng dụng của niosome trong cải thiện độ tan và độ thẩm của dược chất qua da, nghiên cứu này được thực hiện nhằm thiết kế hệ giá mang niosome theo phương pháp hydrat hóa, hướng đến mục tiêu ổn định, hiệu quả và ứng dụng được với nhiều loại hoạt chất dùng ngoài da.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và trang thiết bị nghiên cứu

Hóa chất: Các chất diện hoạt không ion như Tween 80 và Span 80 (Merck, Đức), Span 60 (Xilong, Trung Quốc), và Cremophor EL (BASF, Đức); cholesterol (Sigma Aldrich, Mỹ), ethanol, methanol, chloroform và hoá chất khác đạt tiêu chuẩn nhà sản xuất.

Thiết bị: Các thiết bị được sử dụng trong nghiên cứu bao gồm máy khuấy từ gia nhiệt CB162 (Bibby, Anh), máy đồng nhất hóa IKA Ultra-Turrax® T25 digital (IKA-Werke GmbH & Co.KG, Đức), máy cô quay chân không Rotavapor R-200 (Büchi Labortechnik, Thụy Sĩ). Quá trình đánh giá đặc tính hệ niosome được hỗ trợ bởi máy đo kích thước hạt và thế zeta Zetasizer (Malvern

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Ánh Nguyệt
Email: nguyetnta@hiu.vn

Instruments, Anh), kính hiển vi quang học CX23 (Olympus, Nhật Bản), kính hiển vi điện tử quét (HR-SEM, Tescan Mira, Nhật).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng công thức và quy trình điều chế theo phương pháp hydrat hóa [7]

Phương pháp điều chế: Chất diện hoạt không ion và cholesterol được hòa tan trong dung môi hữu cơ, sau đó cô quay ở 60°C để loại bỏ dung môi, hình thành lớp phim mỏng trên thành bình cầu. Lớp màng được làm khô hoàn toàn trong tủ sấy chân không. Tiếp theo, pha nước được thêm vào, khuấy đều trên máy khuấy từ gia nhiệt trong 30 phút để hydrat hoá lớp phim, tạo hệ phân tán niosome. Hệ phân tán sau đó được đồng nhất hóa bằng máy đồng hoá tốc độ cao (IKA Ultra-Turrax® T25 digital) ở 20,000 vòng/phút trong thời gian thay đổi nhằm giảm kích thước tiểu phân.

Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng hình thành và ổn định của giá mang niosome bao gồm:

Thời gian đồng hoá: Các mẫu được xử lý ở 10, 15 và 20 phút để đánh giá ảnh hưởng đến kích thước hạt.

Dung môi hòa tan: Được lựa chọn dựa trên khả năng hòa tan lipid và tốc độ bay hơi, bao gồm ethanol, methanol, chloroform, isopropanol và hỗn hợp methanol:chloroform (2:1).

Môi trường hydrat hóa lớp phim: So sánh ảnh hưởng của 3 môi trường hydrat hóa lần lượt là nước cất, đệm citrat pH 5.0 và đệm phosphat pH 7.4 đến khả năng tạo hạt và ổn định hệ niosome.

Chất diện hoạt: Khảo sát với các chất diện hoạt

không ion gồm Span 60, Span 80, Tween 80, Cremophor EL và các tỷ lệ khác nhau giữa các chất diện hoạt.

Nồng độ cholesterol: Thay đổi từ 0% đến 0.4% nhằm tìm ra tỷ lệ tối ưu giúp tăng cường ổn định màng niosome.

Đánh giá lựa chọn: Tiêu chí lựa chọn các yếu tố dựa trên đặc tính cảm quan (màu sắc, độ đục, tách pha), kích thước nhỏ, chỉ số đa phân tán (PDI) thấp và hình ảnh phân bố tiểu phân đồng đều dưới kính hiển vi.

2.2.2. Phân tích tính chất và độ ổn định vật lý của hệ tiểu phân niosome tạo thành [8]

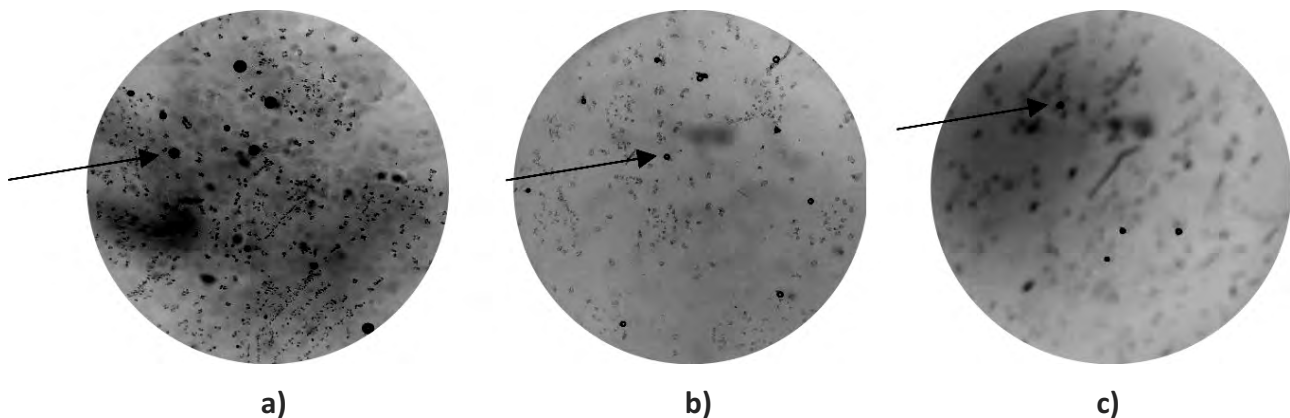
Hệ tiểu phân niosome sau điều chế được đánh giá thông qua các chỉ tiêu: Cảm quan (màu sắc, độ trong, hiện tượng tách lớp) bằng quan sát mắt thường và kính hiển vi quang học Olympus CX23 (Nhật Bản); kích thước và phân bố kích cỡ hạt đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS) sử dụng thiết bị Zetasizer Ultra (Malvern, Pháp); thế zeta được xác định bằng thiết bị Horiba SZ-100 (Nhật Bản). Hình thái học quan sát bằng kính hiển vi điện tử quét STEM (Tescan Mira, Nhật Bản).

Để theo dõi độ ổn định vật lý, chế phẩm được bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C và đánh giá các thông số cảm quan, kích thước hạt, chỉ số đa phân tán và thế zeta sau 1 ngày, 1 tuần, và các mốc thời gian dài hơn (1 và 3 tháng). Hệ được xem là ổn định khi không có thay đổi đáng kể về các thông số trên trong suốt thời gian theo dõi.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Xây dựng công thức và quy trình điều chế theo phương pháp hydrat hóa

3.1.1. Khảo sát thời gian khuấy đồng nhất hoá



Hình 1. Hình ảnh quan sát tiểu phân niosome dưới KHVQH (X 400) với thời gian khuấy lần lượt là a) 10 phút, b) 15 phút và c) 20 phút

Bảng 1. Kết quả khảo sát thời gian khuấy đồng nhất hoá

Công thức ban đầu				
Tween 80 (g)		2	2	2
Cholesterol (g)		0.2	0.2	0.2
Đệm phosphat pH 7.4 vđ (g)		100	100	100
Dung môi hòa tan		Chloroform		
Thời gian khuấy (phút)		10	15	20
Sau 1 ngày điều chế	Màu sắc	-	-	-
	Độ đục	-	-	-
	Độ ổn định	-	-	-
Lưu mẫu 1 tuần	Màu sắc	-	-	-
	Độ đục	+	-	-
	Độ ổn định	Lắng cặn	-	-

Chú thích:

Màu sắc: Không màu (-), có màu ghi rõ màu quan sát được.

Độ đục: Trong (-), hơi đục ($\pm$), đục (+), đục nhiều (++)

Hiện tượng không bền: Ổn định (-), nếu không bền ghi rõ hiện tượng.

Nhận xét: Kết quả ở Bảng 1 và Hình 1 cho thấy thời

gian khuấy 10 phút không đủ để tạo hệ niosome ổn định, với hiện tượng đục và lắng cặn sau 1 tuần. Các mẫu khuấy 15 và 20 phút duy trì độ trong suốt và ổn định hơn. Thời gian khuấy 15 phút được lựa chọn do tiết kiệm thời gian và năng lượng.

3.1.2. Khảo sát dung môi hòa tan

Kết quả khảo sát dung môi hoà tan cụ thể được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả khảo sát dung môi hòa tan

Mẫu		1	2	3	4	5
Tween 80 (g)		2	2	2	2	2
Cholesterol (g)		0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Đệm phosphat pH 7.4 vđ (g)		100	100	100	100	100
Dung môi hòa tan		Ethanol	Chloroform	Methanol	Isopropanol	Methanol/ chloroform (2:1)
Khả năng hòa tan		Trung bình	Tốt	Kém*	Tốt	Tốt
Sau 1 ngày điều chế	Màu sắc	-	-	-	-	-
	Độ đục	$\pm$	-	$\pm$	-	-
	Độ ổn định	-	-	-	-	-
Lưu mẫu sau 2 tuần	Màu sắc	Trắng	-	-	-	-
	Độ đục	++	-	$\pm$	$\pm$	-
	Độ ổn định	Lắng cặn	-	-	-	-

Chú thích:

Màu sắc: Không màu (-), có màu ghi rõ màu quan sát được.

Độ đục: Trong (-), hơi đục ($\pm$), đục (+), đục nhiều (++)

Hiện tượng không bền: Ổn định (-), nếu không bền ghi rõ hiện tượng.

Nhận xét: Theo kết quả ở Bảng 2, sau 2 tuần bảo quản, mặc dù mẫu dùng chloroform đơn lẻ đạt yêu cầu về độ trong và độ ổn định, hỗn hợp methanol/chloroform (2:1) được lựa chọn do cải thiện khả năng đồng thời hòa tan cả chất phân cực

(Tween 80) và không phân cực (cholesterol), giúp hình thành màng lipid đồng đều và dễ hydrat hóa hơn. Ngoài ra, hỗn hợp dung môi giúp tăng tính lặp lại, kiểm soát quá trình tạo màng và phù hợp hơn cho phát triển công thức quy mô lớn.

3.1.3. Khảo sát môi trường hydrat hóa

Kết quả khảo sát môi trường hydrat hoá được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Kết quả khảo sát môi trường hydrat hóa

Mẫu		6	7	8
Tween 80 (g)		2	2	2
Cholesterol (g)		0.2	0.2	0.2
Dung môi hòa tan		Methanol/chloroform (2:1)		
Môi trường hydrat hóa vđ 100 mL		Nước cất	Đệm citrat pH 5.0	Đệm phosphat pH 7.4
Sau 1 ngày điều chế	Màu sắc	-	-	-
	Độ đục	-	±	-
	Độ ổn định	-	Lắng cặn	-
Lưu mẫu sau 2 tuần	Màu sắc	-	Trắng	-
	Độ đục	±	+	-
	Độ ổn định	Lắng cặn ít	Lắng cặn	-

Chú thích:

Màu sắc: Không màu (-), có màu ghi rõ màu quan sát được.

Độ đục: Trong (-), hơi đục (±), đục (+), đục nhiều (++)

Hiện tượng không bền: Ổn định (-), nếu không bền ghi rõ hiện tượng.

Nhận xét: Sau 2 tuần, kết quả ở Bảng 3 cho thấy mẫu dùng đệm phosphat pH 7.4 duy trì độ trong suốt và ổn định. Mẫu dùng nước cất xuất hiện đục

nhẹ và lắng cặn ít, trong khi đệm citrat pH 5.0 cho thấy độ ổn định kém nhất. Do đó, đệm phosphat pH 7.4 được lựa chọn làm môi trường hydrat hóa phù hợp cho nghiên cứu.

3.1.4. Khảo sát chất diện hoạt và tỷ lệ chất diện hoạt

Khảo sát các chất diện hoạt khác nhau gồm: Span 60, Span 80, Tween 80, Cremophor EL. Kết quả được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Kết quả khảo sát các chất diện hoạt

Mẫu		9	10	11	12
Span 60 (g)		2.5			
Span 80 (g)			2.5		
Tween 80 (g)				2.5	
Cremophor EL					2.5
Cholesterol (g)		0.2	0.2	0.2	0.2
Đệm phosphat pH 7.4 vđ (g)		100	100	100	100
Dung môi hòa tan		Methanol/chloroform (2:1)			
Sau 1 ngày điều chế	Màu sắc	Trắng	Vàng	-	-
	Độ đục			-	+
	Độ ổn định	Tách lớp	Tách lớp	-	-
Lưu mẫu 2 tuần	Màu sắc			-	Trắng
	Độ đục			-	++
	Độ ổn định			-	Lắng cặn

Chú thích:

Màu sắc: Không màu (-), có màu ghi rõ màu quan sát được.

Độ đục: Trong (-), hơi đục (±), đục (+), đục nhiều (++)

Hiện tượng không bền: Ổn định (-), nếu không bền ghi rõ hiện tượng.

80 - Span 60 (2:1), Tween 80 - Span 60 (4:1)

Hiện tượng không bền: Ổn định (-), nếu không bền ghi rõ hiện tượng.

Nhận xét: Trong khảo sát này, lượng chất diện hoạt được dùng là 2.5 g nhằm so sánh hiệu quả giữa các loại riêng lẻ. Kết quả cho thấy Tween 80

(Mẫu 11) tạo hệ trong suốt, ổn định tốt sau 2 tuần, trong khi Span 60, Span 80 bị tách lớp sớm và Cremophor EL gây đục, lắng cặn. Do đó, Tween

80 được lựa chọn làm chất diện hoạt chính, mẫu 11 sẽ được đánh giá tính chất và độ ổn định. Tuy nhiên, các khảo sát phối hợp Tween 80 với chất diện hoạt khác sẽ được tiến hành nhằm đánh giá

khả năng cải thiện hệ mang.

Khảo sát hỗn hợp chất diện hoạt gồm: Tween 80 - Span 80 (2:1), Tween 80 - Span 60 (2:1), Tween 80 - Span 60 (4:1)

Bảng 5. Kết quả khảo sát tỷ lệ hỗn hợp chất diện hoạt

Mẫu		13	14	15
Tween 80		1.67	1.67	2.0
Span 60			0.83	0.5
Span 80		0.83		
Cholesterol (g)		0.2	0.2	0.2
Đệm phosphat pH 7.4 vđ (g)		100	100	100
Dung môi hoà tan		Methanol/chloroform (2:1)		
Sau 1 ngày điều chế	Màu sắc	Vàng	-	-
	Độ đục		±	±
	Độ ổn định	Tách lớp	-	-
Lưu mẫu 2 tuần	Màu sắc		Trắng	-
	Độ đục		+	±
	Độ ổn định		-	-

Chú thích:

Màu sắc: Không màu (-), có màu ghi rõ màu quan sát được.

Độ đục: Trong (-), hơi đục (±), đục (+), đục nhiều (++)

Hiện tượng không bền: Ổn định (-), nếu không bền ghi rõ hiện tượng.

Nhận xét: Mẫu 13 tách lớp sớm, mẫu 14 đổi màu và đục sau 2 tuần, cho thấy kém ổn định. Mẫu 15 duy trì

độ ổn định tương đối với độ đục nhẹ, không đổi màu. Do mẫu 11 (chỉ có Tween 80) trước đó đã được đánh giá có tính ổn định tốt, mẫu 15 được khảo sát thêm nhằm đa dạng hoá hệ mang theo hướng phối hợp chất diện hoạt, mở rộng khả năng nang hoá các hoạt chất có tính hoà tan và tương tác khác biệt.

3.1.5. Khảo sát nồng độ cholesterol

Kết quả khảo sát nồng độ cholesterol tăng dần từ: 0 - 0.4% được trình bày ở Bảng 6.

Bảng 6. Kết quả khảo sát nồng độ cholesterol

Mẫu		16	17	15	18	19
Tween 80 - Span 60 (4:1) (g)		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Cholesterol (g)		0	0.1	0.2	0.3	0.4
Đệm phosphat pH 7.4 vđ (g)		100	100	100	100	100
Dung môi hòa tan		Methanol/chloroform (2:1)				
Sau 1 ngày điều chế	Màu sắc	-	-	-	-	-
	Độ đục	-	-	±	±	+
	Độ ổn định	Có bọt	-	-	-	-
Lưu mẫu 2 tuần	Màu sắc	-	-	-	-	Trắng
	Độ đục	+	±	±	+	++
	Độ ổn định	Bọt không vỡ	Lắng cặn ít	-	-	Lắng cặn

Chú thích:

Màu sắc: Không màu (-), có màu ghi rõ màu quan sát được.

Độ đục: Trong (-), hơi đục (±), đục (+), đục nhiều (++)

Hiện tượng không bền: Ổn định (-), nếu không bền ghi rõ hiện tượng.

Nhận xét: Khảo sát nồng độ cholesterol được thực hiện trên nền mẫu 15 nhằm tiếp tục đánh giá hệ có tiềm năng từ kết quả trước. Mẫu không chứa cholesterol tạo bọt bền, phản ánh độ ổn định kém, việc bổ sung cholesterol từ 0.1% giúp cải thiện tính ổn định bề mặt. Mẫu 0.2% cho kết quả ổn định nhất, không tạo bọt, không lắng cặn.

Vì vậy, nồng độ cholesterol 0.2% được chọn để xây dựng công thức.

3.1.6. Công thức và quy trình bào chế giá mang niosome

Quy trình bào chế

Hòa tan Tween 80 hoặc hỗn hợp Tween 80 : Span 60 (4:1) và 0.2% cholesterol vào 20 mL methanol-chloroform (2:1), khuấy tan hoàn toàn bằng máy khuấy từ. Chuyển dung dịch lipid vào bình cầu đáy tròn và cô quay loại dung môi ở 50°C đến khi

hình thành màng phim lipid. Làm khô lớp phim lipid trong tủ sấy ở 50°C trong 24 giờ. Sau đó, thêm vào bình cầu trên 97.3 g đệm phosphat pH 7.4; khuấy đều ở tốc độ 400 vòng/phút trên máy khuấy từ gia nhiệt ở 50°C trong 30 phút để hydrat hoá lớp phim, tạo hệ phân tán niosome. Hệ phân tán sau đó được đồng nhất hóa bằng máy đồng hoá tốc độ cao (IKA Ultra-Turrax® T25 digital) ở 20,000 vòng/phút duy trì trong 15 phút. Siêu âm phá bọt. Đóng chai, dán nhãn và bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C.

Bảng 7. Thành phần công thức bào chế của Mẫu 11 và Mẫu 15

Công thức bào chế	Mẫu 11	Mẫu 15
Tween 80	2.5 g	2.0 g
Span 60	0 g	0.5 g
Cholesterol	0.2 g	0.2 g
Methanol/chloroform (2:1)	20 mL	20 mL
Đệm phosphat pH 7.4 vừa đủ	100 g	100g

3.2. Phân tích tính chất hệ tiểu phân niosome tạo thành

3.2.1. Tính chất

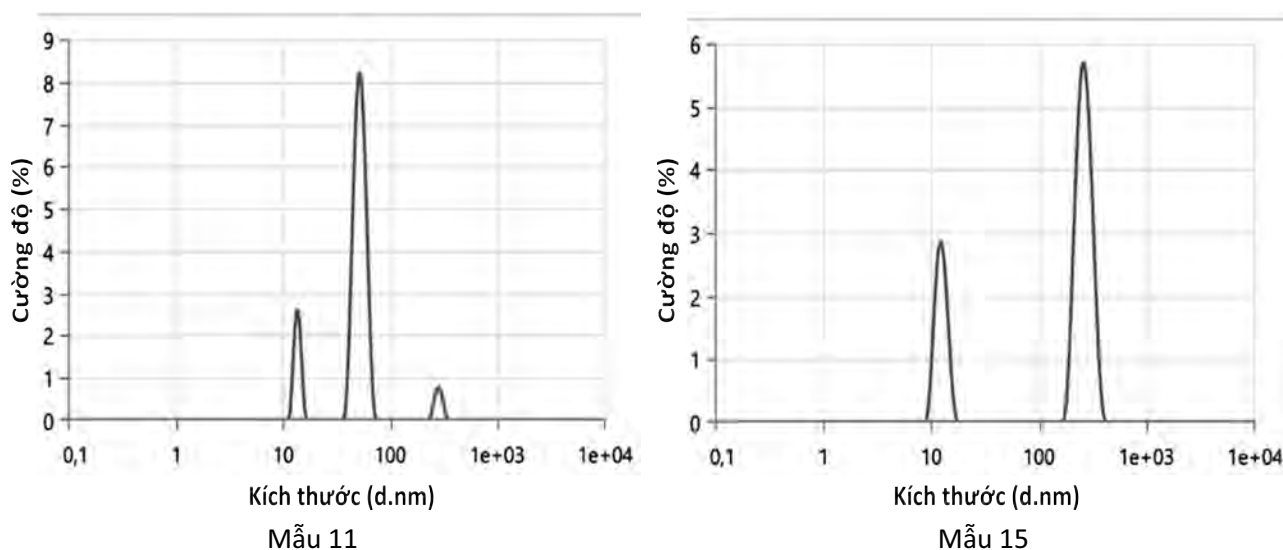
Cả 2 mẫu đều đồng nhất. Tuy nhiên, Mẫu 11 trong, không màu còn Mẫu 15 hơi đục.

3.2.2. Kích thước và phân bố kích cỡ tiểu phân

Các giá trị về kích thước, phân bố kích cỡ của tiểu phân và chỉ số đa phân tán của Mẫu 11 và Mẫu 15 được trình bày trong Hình 3.

Nhận xét: Cả Mẫu 11 và Mẫu 15 đều có kích thước tiểu phân trung bình xấp xỉ 46 nm, cho thấy

không có sự khác biệt đáng kể về kích thước trung bình. Tuy nhiên, sự phân bố kích thước giữa hai mẫu lại có sự khác biệt rõ rệt. Mẫu 11 thể hiện sự đồng đều cao với đỉnh phân bố chính tại 52.1 nm chiếm 80.4% và chỉ số đa phân tán (PDI) thấp (0.36), phản ánh một hệ phân tán ổn định và đồng nhất. Ngược lại, Mẫu 15 cho thấy sự phân bố kích thước rộng với hai đỉnh tại 262.2 nm (72.3%) và 12.8 nm (27.7%), kèm theo PDI đạt mức tối đa (1.0), cho thấy nguy cơ cao về hiện tượng kết tụ và thiếu ổn định. Do đó, có thể kết luận rằng Mẫu 11 sở hữu đặc tính tiểu phân ưu việt hơn so với Mẫu 15.

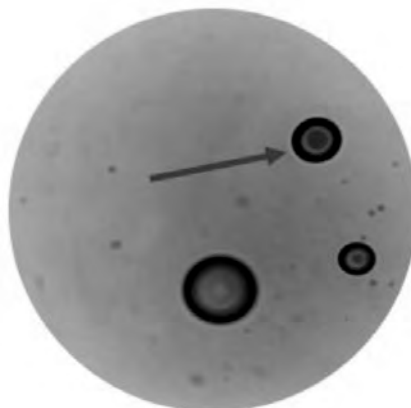


Hình 2. Dải phân bố kích cỡ tiểu phân của Mẫu 11 và Mẫu 15

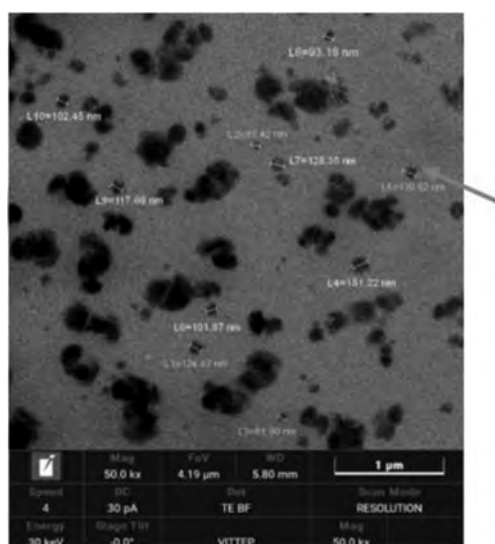
3.2.3. Hình thể học

Niosome tạo thành dạng SUV có kích thước quan sát dưới STEM nằm trong dải phân bố kích

cỡ tiểu phân của hệ phân tán niosome. Hình 3 thấy được lớp màng kép bao bọc xung quanh tiểu phân.



Hình 3. Ảnh quan sát KHVQH (x1000) mẫu 11



Hình 4. Ảnh tiểu phân niosome của Mẫu 11 chụp bằng STEM ở thang đo 1µm

3.2.4. Thế zeta

Giá trị tuyệt đối của thế zeta đo được ở các mẫu trên đều rất thấp (khoảng 2 - 5 mV) so với khoảng giá trị cần đạt tới để tạo ra sự ổn định tĩnh điện học (≥ 30 mV). Tuy nhiên, hệ vẫn ổn định khi bảo quản ở 2 - 8°C. Sự ổn định này được lý giải nhờ lớp polyoxyethylene thân nước trong Tween 80 tạo cản trở không gian, ngăn kết tụ do tương tác Van

der Waals, qua đó bù đắp cho sự thiếu hụt ổn định tĩnh điện [9].

3.3. Đánh giá độ ổn định vật lý của giá mang niosome

Mẫu 11 sau 3 tháng bảo quản ở 2 - 8°C, tránh ánh sáng, hệ phân tán vẫn trong, không màu, đồng nhất, không xuất hiện các hiện tượng kém bền và không có sự khác biệt với mẫu ngay sau khi điều chế.

Bảng 8. Các giá trị liên quan đến kích thước và phân bố kích cỡ tiểu phân của Mẫu 11 sau 1 tháng và sau 3 tháng

	Kích thước trung bình (nm)	Đỉnh 1 (nm)	Đỉnh 2 (nm)	Đỉnh 3 (nm)	Chỉ số đa phân tán (Pdl)
Sau 1 tháng	47.19	54.9 (74.9%)	15.5 (18.0%)	347.1 (7.1%)	0.35
Sau 3 tháng	48.91	51.4 (78.0%)	12.8 (13.4%)	397.9 (8.6%)	0.36

Theo dõi kích thước trung bình Mẫu 11 sau 1 tháng và 3 tháng cho thấy chỉ dao động nhẹ (từ 46.54 nm

đến 47.19 nm và 48.91 nm), đỉnh phân bố chính vẫn tập trung ở khoảng 50 - 55 nm với tỷ lệ cao trên

75%. Sự xuất hiện các đỉnh phụ có tỷ lệ thấp và Pdl duy trì quanh mức khoảng 0.36 cho thấy hệ phân tán vẫn đồng đều, không có hiện tượng kết tụ rõ rệt. Điều này chứng tỏ giá mang niosome có độ bền cao trong điều kiện bảo quản ở 2 - 8°C.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, hệ niosome được bào chế bằng phương pháp hydrat hóa lớp màng mỏng với mục tiêu xây dựng giá mang tiềm năng dùng ngoài da. Việc lựa chọn thành phần công thức và quy trình điều chế dựa trên kết quả khảo sát thực nghiệm, kết hợp với dữ liệu từ các nghiên cứu trước đó [6].

Tween 80 được ưu tiên lựa chọn làm chất diện hoạt nhờ khả năng tạo màng lipid mềm dẻo, đồng thời tạo hệ phân tán trong suốt, ổn định cao hơn so với Span 60, Span 80 hoặc Cremophor EL. Với chỉ số HLB cao (~15) và cấu trúc chứa chuỗi polyoxyethylene, Tween 80 giúp tạo lớp cản trở không gian hiệu quả, giúp ngăn ngừa sự kết tụ do tương tác Van der Waals [9, 10]. Các phối hợp Tween 80 - Span cũng được khảo sát nhằm mở rộng khả năng ứng dụng, tuy nhiên không mang lại hiệu quả vượt trội so với Tween 80 đơn lẻ. Mẫu 15 (Tween 80 - Span 60, 4:1) thể hiện độ ổn định tương đối nhưng có chỉ số Pdl = 1.0, phản ánh nguy cơ phân bố không đồng đều và kém bền. Do đó, Tween 80 được giữ làm chất diện hoạt chính, trong khi mẫu 15 vẫn được khảo sát thêm để đánh giá khả năng tương thích với các hoạt chất khác.

Cholesterol được đưa vào công thức nhằm tăng độ bền cơ học cho màng kép và giảm tính thấm. Việc khảo sát nồng độ cholesterol được tiến hành trên nền mẫu 15 để đánh giá tối ưu hóa theo hướng mở rộng hệ mang. Kết quả cho thấy nồng độ 0.2% là phù hợp nhất, giúp loại bỏ hiện tượng tạo bọt và lắng cặn, trong khi các nồng độ cao hơn làm tăng độ đục và gây kết tụ [11].

Dung môi methanol/chloroform (2:1) được chọn thay vì chỉ dùng chloroform đơn lẻ do khả năng hòa tan đồng thời các thành phần phân cực và không phân cực, hỗ trợ hình thành lớp màng lipid đồng

đều hơn và dễ kiểm soát hơn trong giai đoạn cô quay. Tuy nhiên, để đảm bảo an toàn, hàm lượng dung môi tồn dư cần được đánh giá bằng phương pháp sắc ký khí theo hướng dẫn ICH Q3C [12]. Đệm phosphat pH 7.4 được lựa chọn làm môi trường hydrat hóa do phù hợp sinh lý, đẳng trương và duy trì độ ổn định tốt hơn so với nước cất hoặc đệm citrat pH 5.0. Ngoài ra, mặc dù thế zeta đo được ở các mẫu thấp (< 5 mV), hệ vẫn ổn định, điều này phù hợp với lý thuyết về cơ chế ổn định steric do chuỗi polyoxyethylene trong Tween 80 tạo ra [10]. So với các nghiên cứu trước, kích thước tiểu phân niosome trong nghiên cứu này (~46.5 nm) nằm trong khoảng lý tưởng để thẩm thấu qua da và nhỏ hơn nhiều so với nhiều công trình công bố trước đó thường dao động 100 - 300 nm [6, 13]. Chỉ số Pdl thấp (0.36) phản ánh tính đồng đều cao, tương đồng với các hệ sử dụng Tween 80 được báo cáo bởi Moghassemi và Hadjizadeh [6]. Ngoài ra, sự ổn định kéo dài đến 3 tháng ở nhiệt độ lạnh cũng cho thấy ưu thế rõ rệt về độ bền vật lý, điều ít khi được đề cập trong các nghiên cứu trước. Những điểm này góp phần củng cố độ tin cậy và giá trị ứng dụng của công thức đã xây dựng.

5. KẾT LUẬN

Giá mang niosome được điều chế bằng phương pháp hydrat hóa lớp màng phim với Tween 80 (2.5 g) hoặc hỗn hợp 2 g Tween 80 và 0.5 g Span 60, cholesterol (0.2 g), dung môi methanol/chloroform (2:1) và đệm phosphat pH 7.4 sử dụng làm môi trường hydrat hóa. Hệ niosome tạo thành có kích thước trung bình khoảng 46.5 nm, phân bố đồng đều (Pdl = 0.36) và cấu trúc SUV được xác nhận bằng STEM. Mặc dù thế zeta thấp (2 - 5 mV), hệ vẫn ổn định nhờ cơ chế cản trở không gian, duy trì độ trong, kích thước và tính đồng đều sau 3 tháng. Công thức cho thấy tiềm năng ứng dụng trong vận chuyển hoạt chất qua da.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC18.41.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] D. D. Verma, A. Verma, G. Blume, and A. Fahr, "Particle size of liposomes influences dermal delivery of substances into skin," *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 258, No. 1-2, pp. 141-151, 2003.

[2] B. S. Pattni, V. V. Chupin, and V. P. Torchilin, "New developments in liposomal drug delivery," *Chemical Reviews*, Vol. 115, No. 19, pp. 10938-10966, 2015.

[3] Peeyush Bhardwaj, Purnima Tripathi, Rishikesh Gupta

and Sonia Pandey, "Niosomes: A review on niosomal research in the last decade", *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Vol. 56, Part A, 101581, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101581>.

[4] T.T.H. Yến, L.T. Giang, "Nghiên cứu bào chế niosome natri diclofenac sử dụng tá dược span 60", *Tạp chí Dược học*, số 1, Tr. 78 - 80, 2018.

[5] R. M. Hathout, H. A. Elshafeey, N. M. AbouGhaly, M. A. Abdel-Halim, and S. A. Mortada, "Preparation and characterization of niosomes containing diacerein for osteoarthritis therapy," *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 341, No. 1-2, pp. 53-61, 2007.

[6] S. Moghassemi and A. Hadjizadeh, "Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review," *Journal of Controlled Release*, Vol. 185, pp. 22-36, 2014.

[7] Rampal Rajera, et al, "Niosomes: A Controlled and Novel Drug Delivery System", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 34, pp. 945-953, 2011.

[8] Nguyễn Minh Đức, Trương Công Trí, "Tiểu phân nano - Kỹ thuật bào chế, phân tích tính chất ứng

dụng trong ngành Dược", NXB Y học, TP HCM, tr. 59-73, 147-175, 2010.

[9] I. F. Uchegbu and A. T. Florence, "Non-ionic surfactant vesicles (niosomes): physical and pharmaceutical chemistry," *Adv. Colloid Interface Sci.*, vol. 58, no. 1, pp. 1-55, 1995.

[10] T. C. Kwon and Y. K. Lee, "Steric stabilization of colloidal particles with poly(ethylene glycol)," *Langmuir*, vol. 8, no. 2, pp. 637-641, 1992.

[11] T. Nasser, "Effect of cholesterol and temperature on the elastic properties of niosomal membranes," *Int. J. Pharm.*, vol. 300, no. 1-2, pp. 95-101, 2005.

[12] International Council for Harmonisation (ICH), "Guideline Q3C(R8): Impurities: Guideline for Residual Solvents," Mar. 2021. [Online]. Available: <https://www.ich.org/page/q3c-residual-solvents>.

[13] A. Jadon, S. K. Khar, V. Mishra, S. A. Singh, and P. R. Jain, "Development and characterization of niosomes for topical delivery of clarithromycin," *Indian J. Pharm. Sci.*, vol. 72, no. 5, pp. 584-590, 2010.

Formulation of niosomal carrier using thin film hydration method for topical active ingredients

Nguyen Thi Anh Nguyet, Nguyen Hue Minh, Vo Sy Nhat,
Truong Dang Thao Nguyen

ABSTRACT

Introduction: Niosomes are vesicular drug delivery systems that improve solubility, stability, and enhance transdermal absorption of active ingredients, making them suitable for topical applications. **Objectives:** To develop a stable niosome-based carrier formulation and a preparation process suitable for encapsulating active ingredients intended for topical application. **Methods:** Niosomes were prepared using the thin-film hydration method. A mixture of surfactant and cholesterol was dissolved in an organic solvent and evaporated to form a thin film. The film was then hydrated with an aqueous medium under high-shear homogenization. Formulation and process parameters were investigated. Particle size, polydispersity index, and zeta potential were measured by DLS; morphology was examined using optical microscopy and STEM. **Results:** The optimized formulation contained 2.5 g Tween 80 and 0.2 g cholesterol, dissolved in a methanol/chloroform (2:1) mixture and hydrated with phosphate buffer (pH 7.4). The resulting niosomes exhibited a unilamellar (SUV) structure with a well-defined bilayer membrane surrounding an aqueous core. The average particle size was 46.5 nm with a Pdl of 0.36, and a zeta potential of -2.6 mV. After 3 months of storage at 2-8°C, the formulation remained clear, homogeneous, and physically stable, with no signs of aggregation or phase

separation. Conclusion: The niosomal carrier showed good physical stability and suitable nanoscale properties, supporting its potential for topical drug delivery.

Keywords: *thin film hydration, Bangham, niosomes, Tween 80*

Received: 24/6/2025

Revised: 01/8/2025

Accepted for publication: 06/8/2025