

DOI: <https://doi.org/10.59294/HIUJS.KHD.2026.014>

TỐI ƯU HÓA QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỆ NHŨ TƯƠNG NANO CHỨA CAO ĐẶC MƯỚP ĐẮNG TOÀN PHẦN

Trần Nguyễn Vĩnh Nghi, Dương Phước An, Trần Dương Gia Bảo, Trần Lê Tuyết Châu*
Trường Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Mướp đắng (*Momordica charantia* L.) là dược liệu chứa hợp chất phenolic có hoạt tính sinh học. Tuy nhiên, các hợp chất phenolic thường hạn chế về độ ổn định và khả năng hấp thu, dẫn đến hiệu quả sử dụng chưa cao. Hệ nhũ tương nano được xem là một hệ phân phối tiềm năng có thể cải thiện tính ổn định cũng như khả năng phân tán của cao chiết dược liệu. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xây dựng và tối ưu hóa công thức hệ nhũ tương nano chứa cao đặc mướp đắng toàn phần, sử dụng acid gallic như một chất đại diện cho nhóm hợp chất phenolic để đánh giá hiệu suất nano hóa. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Hệ nhũ tương nano được điều chế bằng phương pháp nhũ hóa năng lượng cao. Thiết kế thí nghiệm tối ưu hóa được thực hiện bằng phần mềm Modde để đánh giá ảnh hưởng của hai biến độc lập gồm tỉ lệ cao đặc mướp đắng toàn phần (X_1) và thời gian khuấy (X_2) đến các biến phụ thuộc là kích thước trung bình tiểu phân (Y_1) và hiệu suất nano hóa acid gallic (Y_2). **Kết quả:** Công thức hệ nhũ tương nano tối ưu có kích thước trung bình tiểu phân từ 123.4 - 166.5 nm với $PDI < 0.30$, hệ phân tán có kích thước nhỏ và tương đối đồng nhất. Hiệu suất nano hóa acid gallic khoảng 72%. Mô hình tối ưu hóa cho thấy sự phù hợp tốt với dữ liệu thực nghiệm ($R^2 > 0.97$). Hệ ổn định lý hóa sau 28 ngày bảo quản ở điều kiện nhiệt độ $30 \pm 2^\circ C$, độ ẩm $75 \pm 5\%$. **Kết luận:** Hệ nhũ tương nano chứa cao đặc Mướp đắng toàn phần giúp ổn định hợp chất phenolic (đại diện là acid gallic), tiềm năng ứng dụng trong phát triển các chế phẩm dược liệu sử dụng công nghệ nano.

Từ khóa: Mướp đắng, nhũ tương nano, tối ưu hóa, acid gallic, phần mềm Modde

OPTIMIZATION OF NANOEMULSION CONTAINING *Momordica charantia* EXTRACT

Tran Nguyen Vinh Nghi, Duong Phuoc An, Tran Duong Gia Bao, Tran Le Tuyen Chau

ABSTRACT

Background: Bitter melon (*Momordica charantia* L.) is a medicinal plant rich in phenolic compounds, which are associated with various biological activities. However, phenolic compounds often exhibit limitations in terms of stability and bioavailability, resulting in suboptimal efficacy in conventional dosage forms. Nanoemulsion has been recognized as promising drug delivery system capable of enhancing both the stability and dispersibility of herbal extracts. **Objectives:** This study aimed to develop and optimize a nanoemulsion formulation containing total bitter melon extract, using gallic acid as a representative marker of phenolic compounds to evaluate encapsulation efficiency. **Materials and methods:** Nanoemulsions were prepared using a high-energy emulsification method. A Central Composite Face (CCF) experimental design implemented in Modde software was applied to evaluate the effects of two independent variables, namely the proportion of bitter melon extract (X_1) and stirring time (X_2), on the dependent responses including mean droplet size (Y_1) and the encapsulation efficiency of gallic acid (Y_2). **Results:** The optimized nanoemulsion formulation exhibited a mean particle size ranging from 123.4 to 166.5 nm with a polydispersity index (PDI) below 0.30, indicating a small and relatively

* Tác giả liên hệ: Trần Lê Tuyết Châu, Email: tuyetchau@ump.edu.vn
(Ngày nhận bài: 05/02/2026; Ngày nhận bản sửa: 24/3/2026; Ngày duyệt đăng: 26/3/2026)

uniform particle size distribution. The nanoencapsulation efficiency of gallic acid reached approximately 72%. The optimization model demonstrated good agreement with experimental data, with a coefficient of determination (R^2) greater than 0.97. The system remained stable after 28 days of storage at $30 \pm 2^\circ\text{C}$, $75 \pm 5\%$ relative humidity. Conclusion: The nanoemulsion system containing bitter melon extract effectively improved the stability of phenolic compounds, as represented by gallic acid, suggesting its potential application in the development of nano-based herbal formulations.

Keywords: *Momordica charantia L., nanoemulsion, optimization, gallic acid, Modde*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mướp đắng (*Momordica charantia* L.) là dược liệu được sử dụng phổ biến trong y học cổ truyền và đã được nhiều nghiên cứu ghi nhận với tác dụng sinh học chính là hạ đường huyết [1]; ngoài ra, còn có hiệu quả chống oxy hóa [2] kháng viêm [3] và hỗ trợ điều hòa rối loạn chuyển hóa [4]. Các hoạt tính sinh học này được cho là liên quan đến sự hiện diện của nhiều hợp chất phenolic, trong đó acid gallic thường được sử dụng như một chất đại diện. Tuy nhiên, các hợp chất phenolic từ dược liệu thường gặp hạn chế về độ ổn định và khả năng hấp thu, dẫn đến hiệu quả sử dụng chưa cao đối với các dạng bào chế thông thường.

Trong những năm gần đây, hệ nhũ tương nano (nanoemulsion, NE) được quan tâm trong lĩnh vực bào chế dược phẩm do có khả năng cải thiện độ tan, tăng diện tích bề mặt tiếp xúc [5] nhờ kích thước tiểu phân nhỏ và sự ổn định động học đặc trưng của hệ; từ đó, góp phần cải thiện khả năng hấp thu của các hợp chất có nguồn gốc tự nhiên [6 - 8].

Xuất phát từ những cơ sở trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm xây dựng và tối ưu hóa công thức hệ nhũ tương nano chứa cao đặc Mướp đắng toàn phần (MĐTP), sử dụng acid gallic làm chất đại diện để đánh giá hiệu suất nano hóa. Kết quả nghiên cứu góp phần cung cấp cơ sở khoa học cho việc ứng dụng công nghệ nano trong phát triển các chế phẩm dược liệu nói chung và từ cao đặc MĐTP nói riêng.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu nghiên cứu

Đối tượng: Hệ nhũ tương nano chứa cao đặc MĐTP.

Vật liệu: Thịt quả Mướp đắng sấy khô (tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V), cao đặc MĐTP (tiêu chuẩn cơ sở), Acid gallic chuẩn (mã lô Q7I302B0, số CAS: 149-91-7). Các tá dược: PEG 6000 (Xilong Scientific, Trung Quốc, Tiêu chuẩn nhà sản xuất), Tween 80 (Xilong Scientific, Trung Quốc, Tiêu chuẩn nhà sản xuất), dầu hạnh nhân (Công ty TNHH Lacosme, Tây Ban Nha, Tiêu chuẩn nhà sản xuất) và nước tinh khiết tiêu chuẩn dược dụng.

Thiết bị: Cân kỹ thuật TE412 (Sartorius, Đức), cân phân tích Taisite (TaisiteLab Sciences, Mỹ), máy khuấy từ AGE (Velp, Ý), máy ly tâm Mikro 200 (Hettich, Đức), Ultra-Turrax[®] T25 (IKA, Đức), máy Zetasizer Ultra (Malvern, Anh), máy quang phổ UVS2800 (Labomed, Mỹ), máy vortex WiseMix[®] VM-10 (Daihan, Hàn Quốc), tủ vi khí hậu KB 240 (Binder, Đức).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Cao đặc MĐTP được điều chế bằng phương pháp ngâm kiệt từ dược liệu ban đầu là thịt quả sấy khô (đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V), dung môi dùng để chiết xuất là cồn 70%, tỉ lệ dược liệu-dung môi là 1:10. Dịch chiết được cô quay để thu mẫu cao đặc MĐTP. Tiêu chuẩn chất lượng mẫu cao đặc được xây dựng theo chuyên luận Cao thuốc và chuyên luận Mướp đắng trong Dược điển Việt Nam V [11, 12] gồm các chỉ tiêu: Tính chất, định tính, pH, tro toàn phần, mất khối lượng do làm khô, hàm lượng acid gallic và giới hạn vi sinh vật.

2.2.1. Quy trình định lượng acid gallic trong cao đặc MĐTP

Các dung dịch mẫu chuẩn và dung dịch mẫu thử được pha theo nguyên tắc khối lượng/khối lượng

(w/w). Vì vậy, nồng độ các dung dịch được biểu diễn dưới dạng $\mu\text{g/g}$ hoặc mg/g .

Hàm lượng acid gallic được định lượng bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis [9].

Mẫu chuẩn gốc: Cân chính xác 4.0 mg acid gallic chuẩn cho vào vial nâu. Thêm nước tinh khiết đến đủ 10 g; vortex trong 3 phút, lọc qua màng millipore 0.45 μm thu được dung dịch chuẩn nồng độ 400 $\mu\text{g/g}$.

Mẫu thử gốc: Cân chính xác khoảng 0.35 g cao đặc MĐTP (đã kiểm nghiệm đạt TCCS) cho vào vial nâu. Thêm nước tinh khiết đến đủ 10 g; vortex trong 3 phút, lọc qua màng millipore 0.45 μm thu được mẫu thử chứa nồng độ cao đặc MĐTP khoảng 35 mg/g .

Các *mẫu chuẩn* và *mẫu thử* với nồng độ thích hợp được pha từ mẫu chuẩn gốc và mẫu thử gốc.

Mẫu trắng: Nước tinh khiết đã lọc qua màng millipore 0.45 μm .

Phản ứng tạo màu: Hút chính xác 2.0 mL mẫu (mẫu chuẩn/ mẫu thử/ mẫu trắng) vào bình định mức nâu 25 mL. Thêm chính xác 1,0 mL thuốc thử Folin-Ciocalteu 10% (TT). Thêm chính xác 10 mL nước tinh khiết, bổ sung dung dịch Na_2CO_3 29% đến vạch, lắc đều 2 phút. Mẫu được đậy kín, để yên ở nhiệt độ phòng trong 60 phút [10].

Đo mẫu: Đo độ hấp thụ của các mẫu đã ủ tạo màu ở bước sóng 643 nm.

2.2.2. Quy trình điều chế hệ nhũ tương nano chứa cao đặc MĐTP (NE-MĐTP)

Quy trình điều chế hệ nhũ tương nano chứa cao đặc MĐTP (NE-MĐTP) được tiến hành như sau:

Bước 1: Cân chính xác khoảng một lượng PEG 6000 phối hợp với Tween 80 theo tỉ lệ 1:3 (từ thực nghiệm xây dựng giản đồ pha) vào lọ thủy tinh. Tiến hành khuấy trộn với tốc độ 3000 vòng/phút trong 3 phút (máy khuấy từ), thu được hỗn hợp S_{mix} .

Bước 2: Cân chính xác khoảng một lượng cao đặc MĐTP, phối hợp với tỉ lệ dầu hạnh nhân trong cốc thủy tinh, khuấy trộn với tốc độ 500 vòng/phút trong 3 phút (máy khuấy đĩa), thu được hỗn hợp pha dầu.

Bước 3: Phối hợp S_{mix} vào hỗn hợp pha dầu, khuấy đồng nhất với thiết bị ultra-turrax, tốc độ 6,000 (vòng/phút) trong thời gian khảo sát t (phút), thu được hỗn hợp đồng nhất.

Bước 4: Cho tiếp từ từ lượng nước tinh khiết (vừa đủ 30 g) vào hệ, duy trì tốc độ khuấy 6000 vòng/phút (ultra-turrax) trong 5 phút, thu được hệ nhũ tương nano chứa cao đặc MĐTP (NE-MĐTP).

2.2.3. Thiết kế thí nghiệm và tối ưu hóa

Khoảng sàng lọc của hai yếu tố: (1) Tỉ lệ cao đặc MĐTP (10 - 20%) và (2) thời gian phối hợp pha dầu - pha nước (2 - 20 phút) được thực nghiệm để xác định khoảng khảo sát có ý nghĩa cho giai đoạn tối ưu hóa. Mẫu được đánh giá trên hai chỉ tiêu KTTB tiểu phân (nm) và hiệu suất nano hóa acid gallic (%).

Thực nghiệm tối ưu hóa

Thiết kế thí nghiệm Central Composite Face (CCF) được sử dụng để đánh giá ảnh hưởng của hai biến độc lập là tỉ lệ cao đặc MĐTP trong hệ nhũ tương (X_1 , %kl/kl) và thời gian khuấy (X_2 , phút) trong khoảng khảo sát đã được thiết lập. Thành phần hệ NE-MĐTP cơ bản chứa X_1 (%) cao đặc MĐTP, 12.6% dầu hạnh nhân, 4.1% PEG 6000, 12.3% Tween 80 và nước tinh khiết vừa đủ 100%.

Ma trận với 22 thí nghiệm được thiết lập bằng phần mềm Modde, trong đó thực nghiệm ở điểm trung tâm được thực hiện 6 lần để kiểm tra tính lặp lại của quy trình, cỡ mẫu 30 g.

Các biến phụ thuộc gồm KTTB tiểu phân (Y_1 , nm) và hiệu suất nano hóa acid gallic (Y_2 , %). Dữ liệu thực nghiệm được xử lý bằng phần mềm Modde để xây dựng mô hình hồi quy, đề xuất giá trị tối ưu cho biến độc lập và dự đoán giá trị cho biến phụ thuộc.

2.2.4. Phương pháp đánh giá

KTTB tiểu phân và chỉ số đa phân tán (PDI): được xác định bằng kỹ thuật Dynamic Light Scattering (DLS) với thiết bị Zetasizer Ultra (Malvern).

Hiệu suất nano hóa: được tính toán thông qua hàm lượng acid gallic đo bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis, quy trình xử lý mẫu được thực hiện như sau: Hút chính xác 500 µL hệ nhũ tương nano chứa cao đặc MĐTP (NE-MĐTP) vào đầu lọc có màng lọc (30 kDa). Kết hợp đầu lọc vào eppendorf, ly tâm với tốc độ 10,000 vòng/phút trong 15 phút nhằm tách các tiểu phân được nano hoá ra khỏi môi trường phân tán, thu được phần dịch lọc (A) và các tiểu phân nano (B). Quy trình định lượng acid gallic trong mẫu NE-MĐTP cũng được thẩm định các chỉ tiêu tương tự mục 2.2.1.

Cân chính xác khoảng 0.17 g phần (B) vào vial tối màu. Thêm vừa đủ 10 g dung môi chiết mẫu là EtOH 96% - Nước (6:4). Siêu âm 5 phút, lọc qua màng millipore 0.45 µm. Dịch lọc được tiến hành tạo màu và đo độ hấp thụ quang theo mục 2.2.1.

Hiệu suất nano hoá (Entrapment Efficiency - EE, %):

$$EE (\%) = \frac{\text{Hàm lượng acid gallic đã được nano hóa}}{\text{Hàm lượng acid gallic lý thuyết ban đầu}} \times 100\%$$

2.2.5. Đánh giá sơ bộ độ ổn định của hệ NE-MĐTP

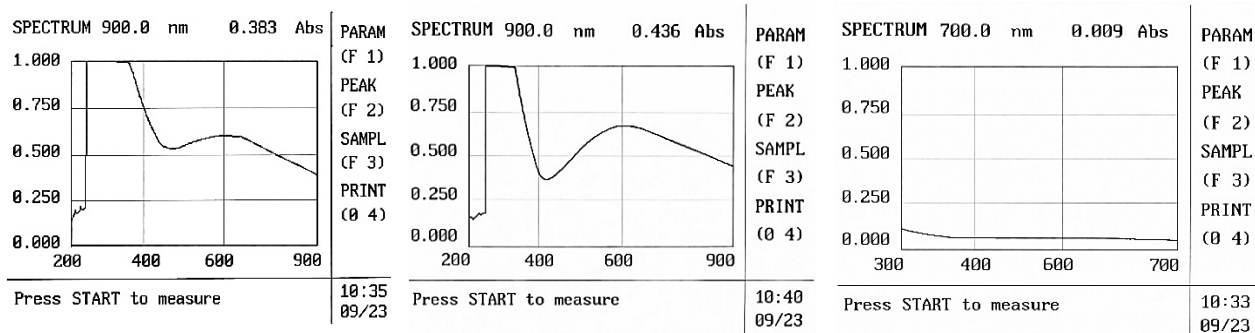
Hệ NE-MĐTP được bảo quản ở nhiệt độ 30 ± 2°C, độ ẩm 75 ± 5%. Tiến hành lấy mẫu để đánh giá chỉ tiêu tính chất (màu sắc, thể chất, khả năng tách lớp), KTTB tiểu phân và hàm lượng acid gallic tại các thời điểm 0, 7, 14, 21 và 28 ngày.

Yêu cầu: Mẫu thử phải bền trong thời gian bảo quản. Hàm lượng acid gallic thay đổi không có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Quy trình định lượng acid gallic trong cao đặc MĐTP

Quy trình định lượng acid gallic trong cao đặc MĐTP bằng phương pháp quang phổ UV-Vis đã được thẩm định theo ICH và đạt các yêu cầu về độ đặc hiệu, tính tuyến tính (phương trình $y = 0.0028x$, $R^2 = 0.9995$ trong khoảng nồng độ 26.79 - 200.30 µg/g), độ đúng (tỉ lệ phục hồi của cả ba mức đều trong khoảng 98.0 - 102.0% với $RSD < 2.0\%$) và độ lặp lại (với $RSD = 1.537\% < 2.0\%$).



(A) Mẫu chuẩn

(B) Mẫu thử

(C) Mẫu trắng

Hình 1. Phổ UV-Vis (A) mẫu chuẩn acid gallic, (B) mẫu thử cao đặc MĐTP, (C) mẫu trắng

Cao đặc MĐTP sau khi chiết xuất đã được kiểm tra và đạt chất lượng theo TCCS đã xây dựng.

3.2. Thực nghiệm tối ưu hóa quy trình điều chế hệ NE-MĐTP

Từ thực nghiệm sàng lọc trên hai yếu tố gồm tỉ lệ cao đặc MĐTP và thời gian khuấy khi phối hợp S_{mix} vào pha dầu đã xác lập được khoảng khảo sát của từng yếu tố có ảnh hưởng đến tính chất đánh giá là KTTB tiểu phân và Hiệu suất nano hóa acid gallic (Bảng 1).

Bảng 1. Thiết lập khoảng khảo sát cho hai biến độc lập trong thiết kế tối ưu hóa

Kí hiệu	Biến số	Đơn vị	Khoảng khảo sát
	<i>Biến độc lập</i>		
X ₁	Tỉ lệ cao đặc MĐTP	(%)	15 - 20
X ₂	Thời gian khuấy	(phút)	2 - 5
	<i>Biến phụ thuộc</i>		
Y ₁	KTTB tiểu phân	(nm)	< 300
Y ₂	Hiệu suất nano hóa acid gallic	(%)	> 65

Quy trình định lượng acid gallic trong mẫu NE-MĐTP bằng phương pháp quang phổ UV-Vis cũng đã được thẩm định các chỉ tiêu tương tự như quy trình định lượng acid gallic trong nguyên liệu cao đặc MĐTP, các chỉ tiêu thẩm định đều đạt yêu cầu. Quy trình đáp ứng cho thực nghiệm đánh giá hiệu suất nano hóa acid gallic.

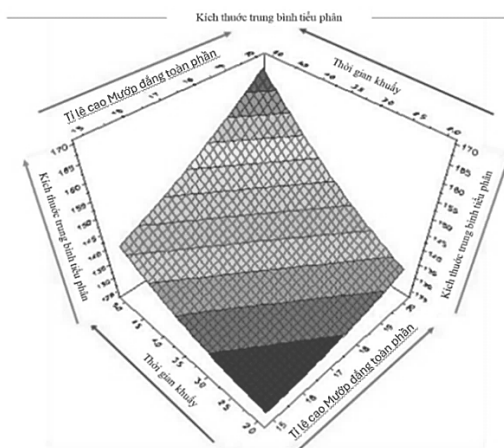
Kết quả thực nghiệm cho ma trận với 22 thí nghiệm (Bảng 2).

Bảng 2. Kết quả thực nghiệm ma trận theo mô hình CCF

Tên mẫu	Tỉ lệ cao MĐTP	Thời gian khuấy	KTTB tiểu phân	Hiệu suất nano hoá (% , tính theo acid gallic)
	X ₁ (%)	X ₂ (phút)	Y ₁ (nm)	Y ₂ (%)
NEMĐTP01	15.0	2.0	130.7	74.982
NEMĐTP02	20.0	2.0	130.6	66.814
NEMĐTP03	15.0	5.0	143.3	72.304
NEMĐTP04	20.0	5.0	161.1	67.618
NEMĐTP05	15.0	3.5	117.9	77.392
NEMĐTP06	20.0	3.5	156.6	66.948
NEMĐTP07	17.5	2.0	120.1	65.476
NEMĐTP08	17.5	5.0	159.0	66.814
NEMĐTP09	17.5	3.5	144.3	67.484
NEMĐTP10	17.5	3.5	131.6	64.404
NEMĐTP11	17.5	3.5	136.8	68.421
NEMĐTP12	15.0	2.0	130.8	74.781
NEMĐTP13	20.0	2.0	132.6	64.003
NEMĐTP14	15.0	5.0	144.0	73.375
NEMĐTP15	20.0	5.0	162.2	68.287
NEMĐTP16	15.0	3.5	118.8	78.865
NEMĐTP17	20.0	3.5	157.5	66.413
NEMĐTP18	17.5	2.0	120.4	62.664
NEMĐTP19	17.5	5.0	158.0	64.270
NEMĐTP20	17.5	3.5	144.3	66.145
NEMĐTP21	17.5	3.5	131.3	70.831
NEMĐTP22	17.5	3.5	136.4	68.153

3.2.1. Sự ảnh hưởng của các biến số đến KTTB tiểu phân

Kết quả thực nghiệm cho thấy biến số tỉ lệ cao đặc MĐTP (%kl/kl) và thời gian khuấy đều ảnh hưởng có ý nghĩa đến KTTB tiểu phân như tương nano (Hình 2).



Hình 2. Mô hình đáp ứng bề mặt mô tả ảnh hưởng của tỉ lệ cao đặc MĐTP và thời gian khuấy đến KTTB tiêu phân

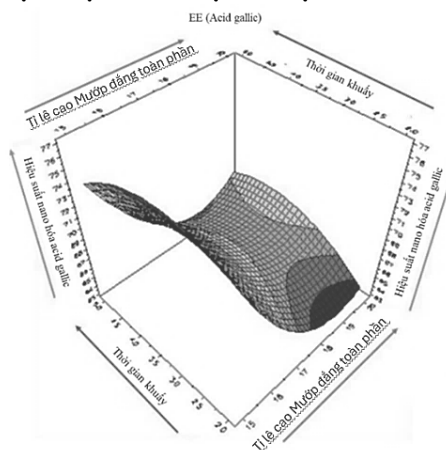
Khi tăng tỉ lệ cao đặc MĐTP trong công thức, KTTB tiêu phân có xu hướng tăng. Điều này có thể được giải thích do sự gia tăng hàm lượng pha nội làm tăng độ nhớt cục bộ của hệ và làm tăng diện tích bề mặt cần được bao phủ bởi chất hoạt động bề mặt, từ đó làm hạn chế hiệu quả phân tán pha dầu.

Khi thời gian khuấy tăng, KTTB tiêu phân có xu hướng giảm, cho thấy quá trình khuấy cung cấp năng lượng cơ học giúp phân tán pha dầu thành các giọt nhỏ hơn và tạo điều kiện thuận lợi cho sự hấp phụ của chất hoạt động bề mặt tại bề mặt phân cách dầu - nước. Điều này góp phần hình thành các tiểu phân có kích thước nhỏ và phân bố kích thước đồng đều hơn.

Kết quả cho thấy việc điều chỉnh tỉ lệ cao đặc MĐTP và thời gian khuấy thích hợp góp phần tối ưu KTTB tiêu phân và cải thiện đặc tính của hệ nhũ tương nano.

3.2.2. Sự ảnh hưởng của các biến số đến hiệu suất nano hóa acid gallic

Hiệu suất nano hóa acid gallic phụ thuộc vào tỉ lệ cao đặc MĐTP trong hệ (Hình 3).



Hình 3. Mô hình đáp ứng bề mặt biểu diễn sự ảnh hưởng của tỉ lệ cao đặc MĐTP và thời gian khuấy đến hiệu suất nano hóa acid gallic

Khi tăng tỉ lệ cao đặc MĐTP từ mức thấp đến trung bình, hiệu suất nano hóa tăng rõ rệt. Vậy, với tỉ lệ cao đặc MĐTP khoảng 15 - 16% sẽ đáp ứng được khả năng tải của hệ nhũ tương nano. Khi tiếp tục tăng tỉ lệ cao đặc MĐTP lên mức cao hơn, hiệu suất nano hóa lại có xu hướng giảm. Nguyên nhân là hệ bão hòa pha dầu, làm giảm khả năng nano hóa và dẫn đến hiện tượng kết tụ hoặc kết tinh lại của acid gallic tự do và các thành phần khác trong cao chiết toàn phần.

Khi thời gian khuấy tăng từ mức thấp đến trung bình, hiệu suất nano hóa tăng do là quá trình hình thành hệ tiểu phân nano ổn định về mặt nhiệt động học, các chuyển động phân tử trong hệ không gây

kết tập hay phá vỡ cấu trúc tiểu phân. Tuy nhiên, khi kéo dài thời gian khuấy, hiệu suất nano hóa giảm; hệ quả này liên quan đến tác động của lực cắt thủy tĩnh làm phá vỡ cấu trúc tiểu phân nano hoặc gây mất ổn định và có thể giải phóng một phần dược chất ra môi trường phân tán.

Đặc biệt, bề mặt của đồ thị cho thấy sự tương tác giữa tỉ lệ cao đặc MĐTP và thời gian khuấy. Nghĩa là hiệu quả của quá trình khuấy phụ thuộc vào tỉ lệ cao đặc trong hệ và ngược lại, việc tăng tỉ lệ cao đặc MĐTP chỉ mang lại hiệu quả khi thời gian khuấy được lựa chọn phù hợp.

3.2.3. Thực nghiệm kiểm chứng công thức tối ưu

Từ dữ liệu thực nghiệm và các phân tích mức độ ảnh hưởng giữa biến phụ thuộc và biến độc lập, các giá trị tối ưu được đề xuất và dự đoán từ phần mềm như sau:

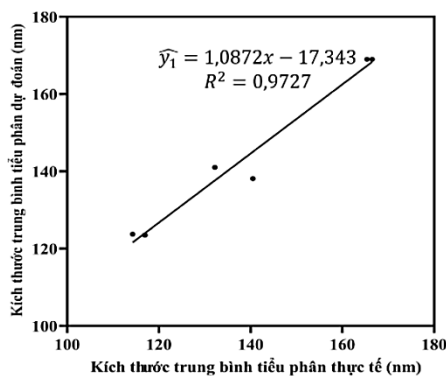
Bảng 3. Giá trị của các biến số được đề xuất từ phần mềm tối ưu hoá

Biến độc lập	
X ₁ : Tỉ lệ cao đặc MĐTP	15%
X ₂ : Thời gian khuấy (phút)	5 phút
Biến phụ thuộc	
KTTB tiểu phân	141 nm
Hiệu suất nano hóa acid gallic	73%

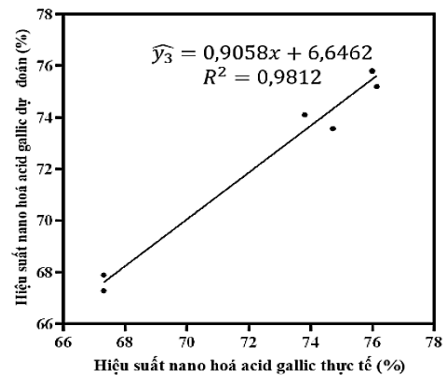
Công thức hệ NE-MĐTP tối ưu chứa 15% cao đặc MĐTP, 12.6% dầu hạnh nhân, 4.1% PEG 6000, 12.3% Tween 80 và nước tinh khiết vừa đủ 100%. Tiến hành điều chế 6 mẫu độc lập để kiểm chứng công thức tối ưu với cỡ mẫu 30 g, kết quả được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Kết quả kiểm chứng công thức NE-MĐTP tối ưu

Thông số	KCNE-MĐTP1	KCNE-MĐTP2	KCNE-MĐTP3	KCNE-MĐTP4	KCNE-MĐTP5	KCNE-MĐTP6
KTTB tiểu phân (nm)	124.2	139.6	165.4	140.5	123.4	166.5
PDI	0.2797	0.2789	0.2463	0.2910	0.2348	0.2605
Hiệu suất nano hóa acid gallic (%)	75.189	74.099	67.280	73.561	76.782	67.891



(A)



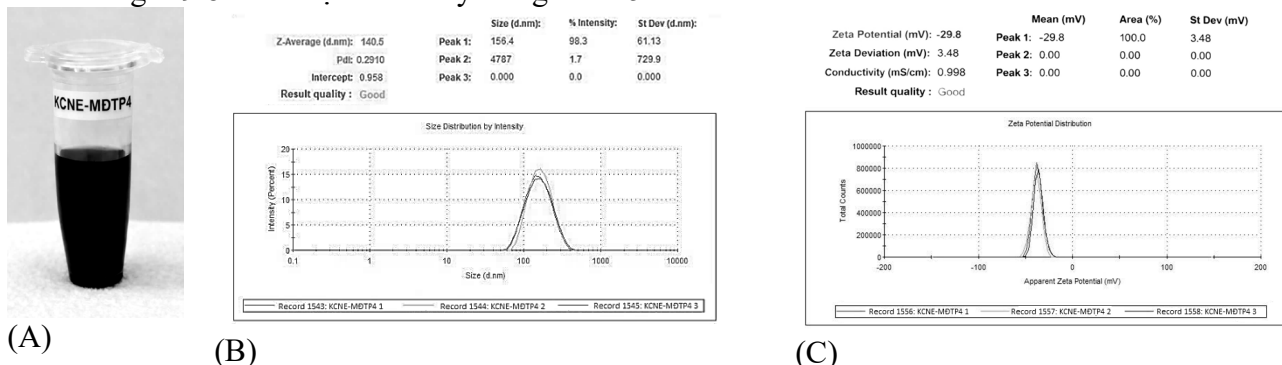
(B)

Hình 4. Mối tương quan giữa giá trị dự đoán và giá trị thực nghiệm của KTTB tiểu phân (A) và hiệu suất nano hóa acid gallic (B)

Kết quả cho giá trị dự đoán và thực nghiệm khác biệt không có ý nghĩa. Các mô hình hồi quy có hệ số $R^2 > 0.97$ và giá trị $p < 0.05$ chứng tỏ mô hình có sự phù hợp và khả năng dự đoán tốt, có thể ứng dụng trong dự đoán thông số chất lượng cơ bản của hệ NE-MĐTP.

Chọn mẫu KCNE-MĐTP4 đại diện cho sáu mẫu thực nghiệm kiểm chứng công thức tối ưu. Hình ảnh mẫu KCNE-MĐTP4 có thể chất lỏng, đồng nhất, màu nâu sẫm, giá trị KTTB tiểu phân 140.5 nm, thể

zeta khoảng -29.8 mV được trình bày trong Hình 5.



Hình 5. (A) mẫu KCNE-MĐTP4, (B) KTTB tiêu phân của mẫu KCNE-MĐTP4, (C) Thế zeta của mẫu KCNE-MĐTP4

3.3. Kết quả đánh giá sơ bộ độ ổn định của hệ NE-MĐTP

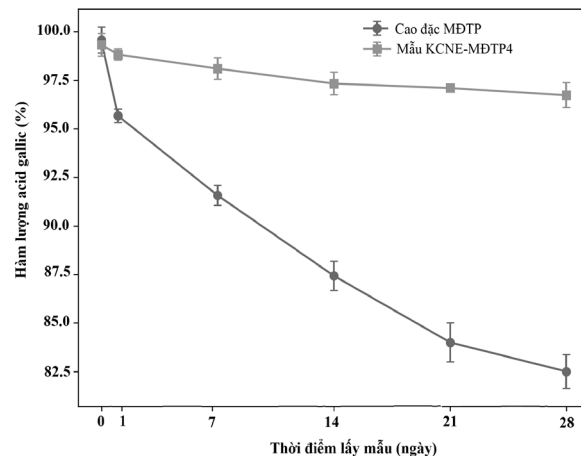
Mẫu KCNE-MĐTP4 được bảo quản ở nhiệt độ $30 \pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm $75 \pm 5\%$ để theo dõi sự ổn định và được đánh giá một số chỉ tiêu cơ bản gồm: Tính chất, KTTB tiêu phân, chỉ số đa phân tán, hiệu suất nano hóa acid gallic và sự suy giảm hàm lượng acid gallic trong mẫu. Kết quả được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5. Kết quả đánh giá độ ổn định của mẫu KCNE-MĐTP4 ở nhiệt độ $30 \pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm $75 \pm 5\%$

Chỉ tiêu	Thời điểm (ngày)					
	0	1	7	14	21	28
Tính chất	Mẫu lỏng đồng nhất, hơi sánh, màu nâu sẫm, mùi thơm đặc trưng của dược liệu	Mẫu lỏng đồng nhất, hơi sánh, màu nâu sẫm, mùi thơm đặc trưng của dược liệu	Mẫu lỏng đồng nhất, hơi sánh, màu nâu sẫm, mùi thơm đặc trưng của dược liệu	Mẫu lỏng đồng nhất, hơi sánh, màu nâu sẫm, mùi thơm đặc trưng của dược liệu	Mẫu lỏng đồng nhất, hơi sánh, màu nâu sẫm, mùi thơm đặc trưng của dược liệu	Mẫu lỏng đồng nhất, hơi sánh, màu nâu sẫm, mùi thơm đặc trưng của dược liệu
KTTB tiêu phân (nm) PDI	140.5 (0.2910)	140.9 (0.2878)	147.7 (0.2926)	145.9 (0.2783)	146.8 (0.2810)	147.5 (0.2930)
Hiệu suất nano hóa acid gallic (%)	71.071 ± 0.948	71.010 ± 0.309	70.697 ± 0.584	70.608 ± 0.337	70.564 ± 0.614	70.474 ± 0.409

Bảng 6. Hàm lượng acid gallic trong mẫu cao đặc MĐTP và mẫu KCNE-MĐTP4 ở nhiệt độ $30 \pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm $75 \pm 5\%$ trong 28 ngày

Thời điểm (ngày)	Hàm lượng acid gallic trong cao đặc MĐTP (%)	Hàm lượng acid gallic trong hệ NE-MĐTP (%)
0	99.57 ± 0.67	99.33 ± 0.58
1	95.67 ± 0.35	98.83 ± 0.29
7	91.57 ± 0.51	98.10 ± 0.56
14	87.43 ± 0.75	97.33 ± 0.58
21	84.00 ± 1.00	97.10 ± 0.17
28	82.50 ± 0.87	96.73 ± 0.64



Hình 6. Hàm lượng acid gallic trong mẫu cao đặc MĐTP và hệ NE-MĐTP trong 28 ngày

Kết quả cho thấy hệ nhũ tương nano chứa 15% cao đặc MĐTP ổn định cả về tính chất lý hóa sau 28 ngày bảo quản ở điều kiện nhiệt độ $30 \pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm $75 \pm 5\%$.

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy hệ nhũ tương nano chứa cao đặc MĐTP sau tối ưu hóa đạt KTTB tiểu phân từ 123.4 - 166.5 nm với chỉ số đa phân tán nhỏ hơn 0.30. Hệ nhũ tương nano có KTTB tiểu phân dưới 200 nm và đồng nhất sẽ ổn định và tăng khả năng hấp thu của dược chất [13]. Do đó, các thông số thu được trong nghiên cứu này cho thấy hệ nhũ tương nano với kích thước tiểu phân nhỏ, đồng nhất, góp phần cải thiện đặc tính phân bố của các hợp chất phenolic trong cao dược liệu, phù hợp cho định hướng ứng dụng trong bào chế dược phẩm.

Hiệu suất nano hóa tính theo acid gallic đạt xấp xỉ 70% phản ánh khả năng tải tương đối tốt của hệ. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu về nhũ tương nano mang hợp chất phenolic từ dược liệu khác như curcumin, resveratrol hay quercetin, trong đó hiệu suất bao thường dao động trong khoảng 60 - 80% tùy thuộc vào thành phần pha dầu và hệ chất hoạt động bề mặt [15]. So với các hệ nano polymer hoặc nano lipid rắn, nhũ tương nano có ưu điểm là quy trình điều chế đơn giản hơn và ít yêu cầu về thiết bị chuyên sâu, trong khi vẫn đảm bảo hiệu quả tải hoạt chất.

Mô hình tối ưu hóa được xây dựng trong nghiên cứu này cho thấy mức độ phù hợp khá tốt với dữ liệu thực nghiệm, với hệ số xác định $R^2 > 0.97$ (với $p < 0.05$), sai lệch giữa giá trị dự đoán và giá trị thực nghiệm không có ý nghĩa thống kê. Đối với hiệu suất nano hóa, giá trị RSD 5.38% cho thấy độ lặp lại tương đối tốt giữa các mẫu kiểm chứng và có thể chấp nhận được đối với nghiên cứu hệ phân tán nano chứa cao dược liệu. Tuy nhiên, đối với KTTB tiểu phân, giá trị RSD 13.26% phản ánh mức độ dao động nhất định giữa các mẻ thực nghiệm. Sự biến thiên này có thể liên quan đến đặc thù của hệ nhũ tương nano chứa cao dược liệu, trong đó thành phần cao chiết phức tạp và quá trình nhũ hóa năng lượng cao có thể tạo ra sai khác nhất định giữa các mẫu.

Hàm lượng acid gallic trong cao đặc MĐTP giảm đáng kể từ 100% xuống 82.50% sau 28 ngày, trong khi hệ nhũ tương nano (NE-MĐTP) duy trì ổn định ở mức khoảng 96.73%. Sự suy giảm hàm lượng acid gallic trong mẫu cao đặc có thể do quá trình oxy hóa các hợp chất phenolic dưới tác động của oxy, ánh sáng và độ ẩm. Ngược lại, hệ nhũ tương nano với kích thước tiểu phân nhỏ và lớp màng chất hoạt động bề mặt bao quanh giọt dầu giúp hạn chế tiếp xúc với môi trường, từ đó làm chậm quá trình phân hủy. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu gần đây cho thấy hệ nano có khả năng cải thiện độ ổn định của các hợp chất phenolic nhờ giảm tiếp xúc với các yếu tố gây oxy hóa và tăng độ bền của hệ phân tán [16].

5. KẾT LUẬN

Hệ nhũ tương nano chứa 15% cao đặc MĐTP đã được điều chế có KTTB tiểu phân từ 123.4 - 166.5

nm và chỉ số PDI < 0.3 cho thấy hệ phân tán có kích thước nhỏ và tương đối đồng nhất. Hiệu suất nano hóa acid gallic đạt xấp xỉ 70%. Kết quả đánh giá độ ổn định cho thấy hệ nhũ tương nano giúp duy trì hàm lượng acid gallic tốt hơn so với cao đặc nguyên liệu trong điều kiện bảo quản $30 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm $75 \pm 5\%$ trong 28 ngày, với mức suy giảm không đáng kể (~1 - 2%), trong khi cao đặc giảm đáng kể (~15%). Điều này cho thấy hệ nano có khả năng cải thiện độ ổn định của các hợp chất phenolic trong cao dược liệu.

Nhìn chung, hệ nhũ tương nano thu được có tiềm năng ứng dụng trong phát triển các hệ phân phối thuốc chứa dược liệu. Tuy nhiên, để hướng tới ứng dụng thực tiễn và sản xuất quy mô lớn, cần tiếp tục nghiên cứu nhằm kiểm soát tốt hơn độ lặp lại của kích thước trung bình tiểu phân và đánh giá độ ổn định dài hạn của hệ.

LỜI CẢM ƠN

Trân trọng cảm ơn công ty DKSH Việt Nam đã hỗ trợ nhóm nghiên cứu được sử dụng thiết bị Zetasizer Ultra của hãng Malvern.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Đ. T. Lợi, "Mướp đắng," trong *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, tr. 734-735, 2004.
- [2] P. Trakoolthong *et al.*, "Antioxidant and 5 α -reductase inhibitory activity of Momordica charantia extract, and development and characterization of microemulsion," *Appl. Sci.*, vol. 12, no. 9, p. 4410, 2022. doi: 10.3390/app12094410.
- [3] K. R. Anilakumar và N. Ilaiyaraja, "Nutritional, pharmacological and medicinal properties of Momordica charantia," *Int. J. Food Sci.*, vol. 4, no. 1, pp. 75-83, 2015.
- [4] Đ. H. Bích, "Mướp đắng," trong *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Hà Nội: Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, 2006, tr. 335-341.
- [5] V. R. Bisen, D. D. Mokaswad, P. A. Sikdar, J. B. Taksande, và M. J. Umekar, "A comprehensive review on nanoemulsion: formulation, characterization, and applications," *Int. J. Emerg. Technol. Innov. Res.*, vol. 10, no. 7, pp. e574-e584, 2023.
- [6] R. K. Singh và M. K. Sharma, "Nano-emulsion delivery of herbal products: prospects and challenges," trong *Nanoemulsion systems for drug delivery*, Singapore: Springer, 2020, tr. 267-288. doi: 10.1007/978-981-15-6255-6_11.
- [7] H. Hazarika *et al.*, "Nanoemulsion delivery of herbal products: prospects and challenges," trong *Nano medicine and nano safety*, M. K. Das và Y. V. Pathak, Eds. Singapore: Springer Nature, 2020. doi: 10.1007/978-981-15-6255-6_11.
- [8] M. F. Dario, M. S. C. Santos, A. S. Viana, *et al.*, "A high loaded cationic nanoemulsion for quercetin delivery obtained by sub-PIT method," *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 489, pp. 256-264, 2016. doi: 10.1016/j.colsurfa.2015.10.031.
- [9] N. T. T. Phương, N. T. H. Hương, "Định lượng các hợp chất phenolic trong một số chế phẩm từ chè vàng bằng phương pháp đo quang (*Jasminum subtriplinerne* Blume)," *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, vol. 15, no. 1, 2011.
- [10] L. N. Quý, N. T. Cẩm, N. T. Thảo, N. T. T. Hà, "Xây dựng phương pháp định lượng polyphenol tổng trong rau răm (*Polygonum odoratum* Lour) bằng UV-Vis," *Tạp chí Công thương*, số 7, tr. 368-373, 2024.
- [11] Bộ Y tế, *Dược điển Việt Nam V*, Chuyên luận: Mướp đắng (Quả), Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, tr. 1257, 2017.

- [12] Bộ Y tế, *Dược điển Việt Nam V*, Phụ lục 1.1: Cao thuốc, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, tr. PL-9, 2017.
- [13] D. J. McClements, "Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities," *Soft Matter*, vol. 8, pp. 1719-1729, 2012.
- [14] C. Solans và I. Solé, "Nano-emulsions: formation by low-energy methods," *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, vol. 17, no. 5, pp. 246-254, 2012.
- [15] H. Zhou, B. Zheng, và D. J. McClements, "In vitro gastrointestinal stability of lipophilic polyphenols is dependent on their oil-water partitioning in emulsions: Studies on curcumin, resveratrol, and quercetin," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 69, no. 11, pp. 3340-3350, 2021. doi: 10.1021/acs.jafc.0c07578.
- [16] H. L. Zhou *et al.*, "Utilization of pH-driven methods to fortify nanoemulsions with multiple polyphenols," *Food Sci. Hum. Wellness*, vol. 13, pp. 1943-1950, 2024.