ĐIỀU CHẾ VÀ KHẢO SÁT CÁC YẾU TỐ *in vitro* ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG GIẢI PHÓNG HOẠT CHẤT CỦA NANO BOVINE SERUM ALBUMIN TỰ KẾT TẬP MANG HOẠT CHẤT CURCUMIN

Lê Trọng Thân[a], Nguyễn Thành Nam[b], Nguyễn Thị Kim Thoa[c]

Tóm tắt:

Curcumin là hoạt chất tự nhiên có nhiều tác dụng sinh học quan trọng nhưng bị hạn chế ứng dụng do kém tan, độ ổn định và sinh khả dụng thấp. Hệ nano albumin tự kết tập có thể cải hiện tính tan và sinh khả dụng của curcumin mà không cần đến liên kết chéo. Bên cạnh đó, quá trình giải phóng curcumin từ hệ nano phụ thuộc vào các yếu tố như pH, nhiệt độ và chất khử glutathione (GSH). Vì vậy, nghiên cứu bào chế hệ nano albumin tự kết tập mang curcumin và các yếu tố ảnh hưởng đến giải phóng hoạt chất là cần thiết. Nhóm nghiên cứu đã thành công bào chế hạt nano albumin tự kết tập mang curcumin với kích thước hạt đạt 156,84 nm, PDI đạt 0,154 < 0,2 và thế zeta đạt −30mV. Đồng thời, kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất bao gói đạt khoảng 88%, khả năng tải nạp khoảng 7% khi sử dụng chất mang albumin và chất khử glutathione với nồng độ lần lượt là 20mg/mL và 10mM. Bên cạnh đó, hệ nano tự kết tập tương đối ổn định trong 7 ngày (kích thước <250nm, PDI <0,3) trong môi trường nước cất và đệm sinh lý. Kết quả khả năng giải phóng hoạt chất curcumin cho thấy phụ thuộc môi trường với mức giải phóng cao hơn trong điều kiện nhiệt độ 37°C, pH acid (5,5) và có sự hiện diện của Glutathione (GSH).

Từ khóa: *Curcumin, albumin, nano tự kết tập, giải phóng hoạt chất*

PREPARATION OF SELF-ASSEMBLED BOVINE SERUM ALBUMIN NANOPARTICLES LOADED WITH CURCUMIN AND INVESTIGATION OF FACTORS AFFECTING *in vitro* DRUG RELEASE

Abstract:

Curcumin is a natural bioactive compound with many important biological effects; however, its application is limited due to poor solubility, low stability, and low bioavailability. Self-assembled albumin nanoparticle systems can improve the solubility and bioavailability of curcumin without the need for crosslinking. In addition, the drug release process depends on factors such as pH, temperature, and reducing agents (glutathione). Therefore, the preparation of self-assembled albumin nanoparticles loaded with curcumin and the investigation of factors affecting drug

[a] Khoa Dược, Trường Đại học Đông Á
[b] Khoa Dược, Trường Đại học Đông Á
[c] Khoa Dược, Trường Đại học Đông Á

release are essential. The research group successfully prepared self-assembled albumin nanoparticles loaded with curcumin, with a particle size of 156,84 nm, a PDI of 0,154 (<0,2), and a zeta potential of −30 mV. The results also showed an encapsulation efficiency of approximately 88% and a drug loading capacity of about 7% when using an albumin concentration of 20 mg/mL and a reducing agent concentration of 10 mM. Furthermore, the self-assembled nanoparticle system remained relatively stable for 7 days (particle size <250 nm, PDI <0,3) in distilled water and physiological buffer. The curcumin release profile was environment-dependent, with higher release observed at 37°C, under acidic conditions (pH 5,5), and in the presence of glutathione (GSH).

Keywords: *Curcumin, albumin, self-assembled nanoparticles, drug release*

Đặt vấn đề

Curcumin là một hợp chất tự nhiên nổi bật với nhiều hoạt tính sinh học quý như chống oxy hóa, kháng viêm và tiềm năng hỗ trợ điều trị ung thư. Tuy nhiên, việc ứng dụng curcumin trong thực tiễn lâm sàng vẫn còn nhiều hạn chế do đặc tính lý hóa không thuận lợi, bao gồm độ tan kém trong nước, tính không ổn định và sinh khả dụng thấp. Trong những năm gần đây, công nghệ nano đã được phát triển như một hướng tiếp cận hiệu quả nhằm cải thiện các nhược điểm này. Mặc dù vậy, nhiều hệ dẫn thuốc nano hiện nay vẫn tồn tại những vấn đề liên quan đến độ an toàn, tính tương thích sinh học và hiệu quả mang thuốc.

Albumin, một protein nội sinh, được xem là vật liệu mang tiềm năng nhờ tính tương thích sinh học cao, khả năng phân hủy sinh học và đặc tính liên kết, vận chuyển dược chất hiệu quả. Đáng chú ý, hệ nano albumin tự kết tập có thể hình thành mà không cần sử dụng các tác nhân liên kết chéo, từ đó giúp hạn chế độc tính và đơn giản hóa quy trình bào chế. Tuy nhiên, khả năng giải phóng dược chất từ hệ nano này chịu ảnh hưởng đáng kể bởi các yếu tố môi trường như pH, nhiệt độ và sự hiện diện của các chất khử như glutathione (GSH).

Do đó, việc nghiên cứu bào chế hệ nano albumin tự kết tập mang curcumin, đồng thời khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình giải phóng hoạt chất, là cần thiết nhằm tối ưu hóa đặc tính hệ dẫn thuốc và nâng cao hiệu quả điều trị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Hệ hạt nano bovine serum albumin (BSA) tự kết tập mang hoạt chất curcumin, tập trung vào các đặc tính vật lý – hóa học của hạt và khả năng giải phóng hoạt chất trong điều kiện *in vitro*.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế hạt nano tự kết tập

Trong quá trình tổng hợp các hạt nano albumin (ALB NP), bovine serum albumin (BSA) được hòa tan vào trong nước cất. GSH được thêm vào nhằm phá vỡ các liên kết disufide nội phân tử và dung dịch được ủ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch được bán thấm với 1L nước cất ở 4°C trong 24 giờ để loại bỏ GSH. Dung dịch albumin sau bán thấm được nhỏ từ từ vào ethanol chứa curcumin để tạo hạt nano albumin mang curcumin (CUR ALB NP). Sau đó các hạt nano được ly tâm để thu hạt nano.

Nghiên cứu tiến hành khảo sát tỉ lệ nồng độ chất mang (BSA) với chất khử (GSH), và tỉ lệ giữa ethanol với BSA đối với hiệu suất bao gói và khả năng tải nạp, từ đó đưa ra sơ đồ bào chế hoàn chỉnh.

Bảng 1. Khảo sát tỷ lệ thể tích giữa ethanol và dung dịch BSA phản ứng, và tỷ lệ giữa BSA (mg/mL) và chất khử GSH (mM)

Tỷ lệ thể tích giữa ethanol và dung dịch BSA phản ứng			
2:1		1:1	
Nồng độ BSA (mg/mL)	Nồng độ GSH (mM)	Nồng độ BSA (mg/mL)	Nồng độ GSH (mM)
20	5	20	5
20	10	20	10
5	5	5	5
5	10	5	10

Phương pháp đặc giá đặc tính nano

Kích thước hạt nano, độ phân tán và giá trị thế zeta được đo bằng thiết bị ZS-100 (Horiba, Japan) Phân tích kích thước và thế zeta được thực hiện ở 25 °C. Môi trường phân tán là nước cất.

Hiệu quả đóng gói và khả năng tải của các hạt nano chứa thuốc được tính toán bằng cách sử dụng công thức (1) và công thức (2) tương ứng:

(1) Hiệu quả đóng gói (%) $= \frac{Tổng\ lượng\ CUR - Lượng\ CUR\ tự\ do}{Tổng\ lượng\ CUR} \times 100$

(2) Khả năng tải nạp (%) $= \frac{Tổng\ lượng\ CUR - Lượng\ CUR\ tự\ do}{Tổng\ khối\ lượng\ ALB/CUR\ NP} \times 100$

Trong đó:

Tổng lượng CUR là lượng curcumin đã sử dụng.

Tổng khối lượng ALB/CUR NP là tổng khối lượng nano thu được sau quá trình bào chế.

Lượng CUR tự do được xác định bằng phương pháp UV-Vis.

Phương pháp đánh giá độ ổn định

Để nghiên cứu độ ổn định, các CUR ALB NP được phân tán trong hai môi trường khác nhau là H_2O và dung dịch đệm phosphat (PBS 1X) pH 7,4 trong 2 tuần. Dung dịch được bảo quản ở 4°C và đường kính thủy động được đo vào các thời điểm 3, 7, 11 và 14 ngàybằng DLS.

Khảo sát các yếu tố in vitro ảnh hưởng đến hạt nano albumin tự kết tập

Nhóm nghiên cứu tiến hành khảo sát sự ảnh hưởng của 3 yếu tố nhiệt độ, pH, và sự có mặt của GSH đối với quá trình giải phóng hoạt chất từ hạt CUR ALB NP.

Bảng 2. Điều kiện pH, nhiệt độ và GSH trong khảo sát khả năng giải phóng hoạt chất của CUR ALB NP.

pH	Nhiệt độ	GSH 10mM	
pH 5,5	37 °C	-	+
pH 7,4	37 °C	-	+
pH 5,5	25 °C	-	+
pH 7,4	25 °C	-	+

Các phép đo được thực hiện định kỳ trong khoảng thời gian 96 giờ. Tại các mốc thời gian: 0, 1, 2, 24, 48, 72, và 96 giờ, 1 mL môi trường giải phóng được lấy ra khỏi các cốc thủy tinh và nồng độ CUR được xác định thông qua phân tích UV-Vis.

Sau đó, phần trăm giải phóng thuốc được tính bằng công thức (3).

(3) Mức giải phóng (%) = $\frac{Lượng\ CUR\ giải\ phóng}{Tổng\ lượng\ CUR} \times 100$

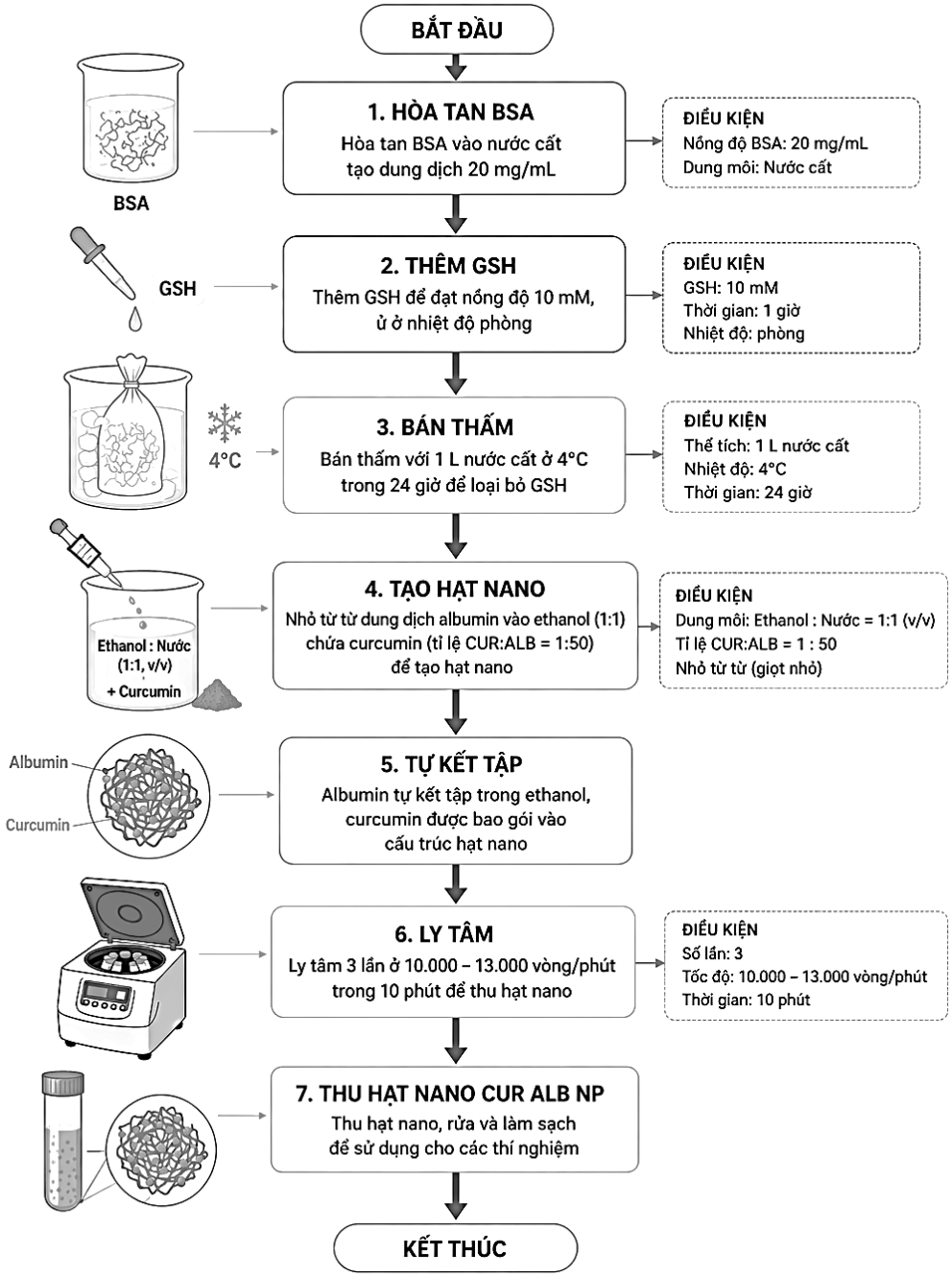
Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Dữ liệu thực nghiệm được xử lý bằng phần mềm Prism 8 và Microsoft Excel 2016.

Đánh giá t-test kiểm định có ý nghĩa thống kê khị giá trị p<0,05.

Kết quả và thảo luận

Bào chế hạt nano tự kết tập từ bovine serum albumin mang hoạt chất curcumin trong phòng thí nghiệm



Hình 1. Sơ đồ bào chế hoàn chỉnh của CUR ALB NP trong phòng thí nghiệm

Tỷ lệ hoạt chất curcumin và chất mang BSA là 1:50 được sử dụng để thăm dò khả năng mang hoạt chất của chất mang BSA. Tỷ lệ thể tích ethanol gấp 2 lần dung dịch BSA thì không phù hợp để tạo hạt nano vì BSA đã bị đông vón thành mảng lớn do nồng độ ethanol quá cao. Vì vậy nghiên cứu đã sử dụng tỷ lệ thể tích 1:1 giữa ethanol và dung dịch BSA trong khảo sát ảnh hưởng tỷ lệ chất mang với chất khử đến hiệu suất bao gói và khả năng tải nạp.

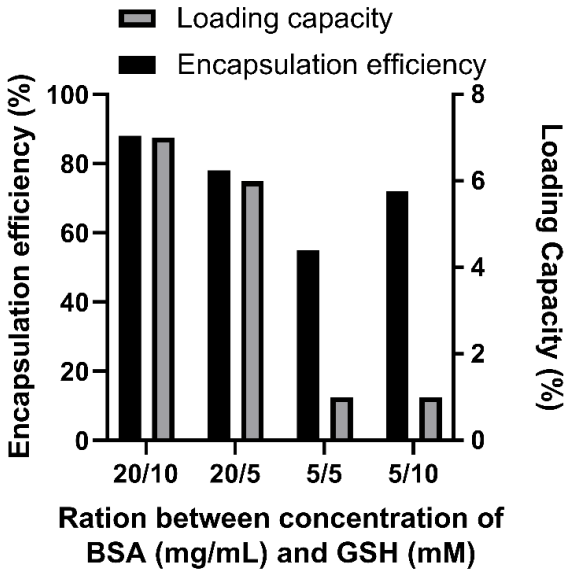
Về khả năng mang hoạt chất, hệ nano thể hiện hiệu suất bao gói tương đối cao, đạt giá trị tối đa 88% khi sử dụng nồng độ BSA 20 mg/mL và GSH 10 mM, đồng thời khả năng tải nạp đạt ở tương đối cao khoảng 7% (Bảng 3, Hình 2). Kết quả này cho thấy nồng độ chất mang đóng vai trò quyết định đến hiệu suất bao gói và khả năng tải nạp của hệ thống. Cụ thể, khi nồng độ BSA tăng trong giới hạn khảo sát, số lượng các phân tử protein tự kết tập tăng lên, tạo ra nhiều khoảng trống kị nước để bao gói curcumin hiệu quả hơn, dẫn đến hiệu suất bao gói tăng rõ rệt. Bên cạnh đó, sự hiện diện của GSH góp phần phá vỡ các liên kết disulfide nội phân tử trong cấu trúc protein, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình tái cấu trúc và tự kết tập của albumin, từ đó nâng cao hiệu quả bao gói. Tuy nhiên, khả năng tải nạp vẫn còn hạn chế, bởi đây là đặc điểm chung của các hệ nano protein, vốn bị giới hạn bởi số lượng vị trí gắn kết khả dụng trong cấu trúc phân tử.

Bảng 3. Hiệu suất bao gói và khả năng tải nạp của CUR ALB NP khi thay đổi tỷ lệ giữ chất mang BSA và chất khử GSH

Nồng độ BSA (mg/mL)	Nồng độ GSH (mM)	Hiệu suất bao gói a (Encapsulation efficiency (%))	Khả năng tải nạp b (Loading capacity (%))
20	5	78	6
20	10	88	7
5	5	55	1
5	10	72	1

[a, b]: lần lượt tính theo công thức (1), (2) với lượng curcumin tự do được tính toán dự trên đường chuẩn curcumin đo tại bước sóng 420nm: y = 0,1172x − 0,0037 (có R^2 = 0,9997)

Dựa trên kết quả này, nhóm nghiên cứu đã lựa chọn nồng độ chất mang BSA là 20mg/mL, và nồng độ chất khử GSH là 10mM để tiến hành các thí nghiệm tiếp theo.

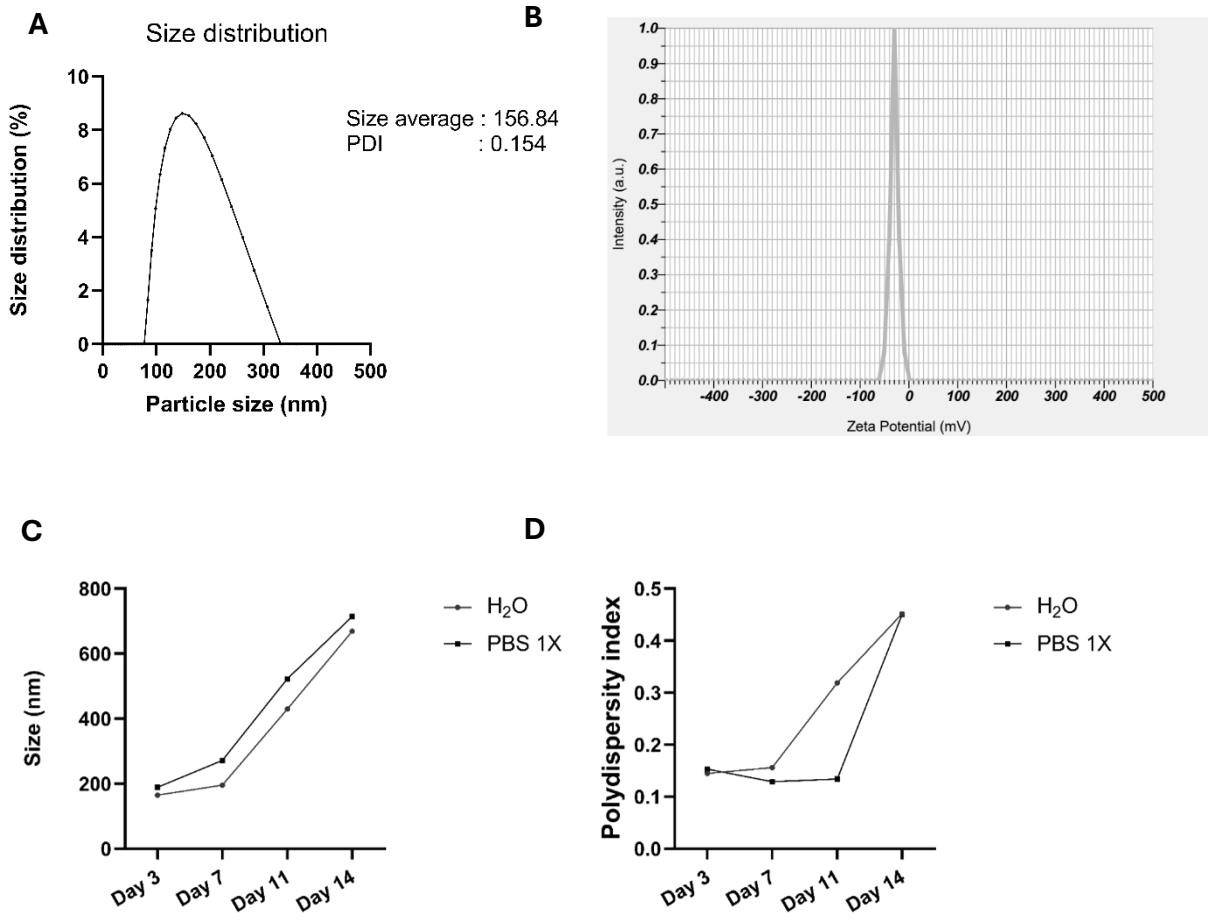


Hình 2. Hiệu suất bao gói và khả năng tải nạp của CUR ALB NP khi thay đổi tỷ lệ giữ chất mang BSA và chất khử GSH

Đánh giá chất lượng hạt nano bằng chỉ tiêu kích thước, thế zeta, độ ổn định.

Hạt CUR ALB NP đã được bào chế thành công với kích thước hạt ban đầu 156,84 nm với PDI <0,2 chứng tỏ hệ có phân bố kích thước tương đối đồng đều (Hình 3.A). Đây là khoảng kích thước phù hợp cho các hệ dẫn thuốc nano, giúp tăng khả năng hấp thu và tích lũy tại mô đích. Đồng thời, thế zeta của hạt CUR ALB NP đạt được là -30mV (Hình 3.B) đạt ngưỡng để hệ nano tương đối bền vững.

Trong quá trình nghiên cứu độ ổn định của hạt CUR ALB NP, kết quả cho thấy hạt nano tương đối ổn định trong 7 ngày (kể từ lúc thu hạt) với kích thước hạt nano đo được là <250 nm và PDI <0,3. Không có sự khác biệt lớn do môi trường lưu mẫu là nước cất hay đệm sinh lý. Đây là kích thước và PDI có thể chấp nhận của hệ nano mang hoạt chất. Tuy nhiên, theo thời gian lưu mẫu tăng lên từ 7 ngày đến 14 ngày thì kích thước hạt tăng mạnh (~700 nm) (Hình 3.C, Bảng 4) và PDI tăng đáng kể (~0,45) (Hình 3.D, Bảng 1) cho thấy xu hướng kết tụ theo thời gian.



Hình 3. A. Kích thước và hệ số phân bố của hạt CUR ABL NP. B. Thế zeta của hạt CUR ABL NP. C. Kích thước của hạt CUR ALB NP đo tại ngày 3, ngày 7, ngày 11, ngày 14 sau khi thu hạt. D. Hệ số phân bố của hạt CUR ALB NP đo tại ngày 3, ngày 7, ngày 11, ngày 14 sau khi thu hạt. Trong đó kích thướcđược đo bằng đơn vị nano mét (nm)

Bảng 4. Kích thước và hệ số phân bố của hạt CUR ALB NP đo tại ngày 3, ngày 7, ngày 11, ngày 14 sau khi thu hạt

Thời gian	Môi trường phân tán			
	PBS 1X		H_2O	
	Size (nm)	PDI	Size (nm)	PDI
Ngày 3	188,7	0,153	164,9	0,145
Ngày 7	218,9	0,129	189,9	0,156
Ngày 11	523,1	0,134	429,9	0,319
Ngày 14	714,2	0,450	668,8	0,452

Khảo sát các yếu tố in vitro ảnh hưởng đến khả năng giải phóng dược chất.

Kết quả khảo sát khả năng giải phóng curcumin từ hệ nano CUR ALB NP trong các điều kiện khác nhau về pH, nhiệt độ và sự hiện diện của GSH) được trình bày trong Bảng 5. Các thí nghiệm được tiến hành trong khoảng thời gian 96 giờ với các mốc lấy mẫu tại 1h, 2h, 24h, 48h, 72h và 96h.

Bảng 5. Lượng CUR giải phóng hoạt chất theo thời gian (1h, 2h, 24h, 48h, 72h, 96h) của CUR ALB NP trong môi trường có sự hiện diện GSH, không có sự hiện diện GSH với pH (5,5 hoặc 7,4), và nhiệt độ (25°C hoặc 37°C) khác nhau

Thời gian		1h	2h	24h	48h	72h	96h
(+)GSH	pH 5,5 25°C	6,01%	10,28%	11,71%	13,62%	15,70%	16,92%
	pH 5,5 37°C	10,34%	12,59%	14,89%	17,30%	18,62%	19,2%
	pH 7,4 25°C	3,58%	8,13%	8,59%	8,93%	10,35%	10,83%
	pH 7,4 37°C	3,26%	7,75%	8,41%	10,29%	12,27%	12,88%
(-)GSH	pH 5,5 25°C	3,41%	6,24%	7,41%	11,11%	11,76%	12,31%
	pH 5,5 37°C	8,37%	11,66%	12,44%	14,58%	14,84%	15,05%
	pH 7,4 25°C	1,02%	1,21%	1,36%	1,65%	1,85%	2,02%
	pH 7,4 37°C	0,20%	0,84%	1,00%	1,44%	2,23%	2,65%

Nhìn chung, lượng curcumin giải phóng tăng dần theo thời gian ở tất cả các điều kiện khảo sát. Trong giai đoạn đầu (1-2 giờ), tốc độ giải phóng tương đối chậm, cho thấy hiện tượng giải phóng tức thì không đáng kể. Từ 24 giờ trở đi, tốc độ giải phóng tăng rõ rệt và tiếp tục duy trì đến 96 giờ, phản ánh đặc tính giải phóng có kiểm soát của hệ nano (Hình 4.A và 4.B). Kết quả này cho thấy curcumin được giữ tương đối bền trong cấu trúc hạt nano và được giải phóng dần thông qua cơ chế khuếch tán kết hợp với sự tái cấu trúc của mạng protein.

Ảnh hưởng của pH đến quá trình giải phóng được thể hiện rõ rệt khi so sánh giữa môi trường pH 5,5 và pH 7,4. Tại pH 5,5, lượng curcumin giải phóng cao hơn đáng kể so với pH 7,4 ở cùng điều kiện nhiệt độ và GSH (Bảng 6). Điều này có thể được giải thích do môi trường acid làm thay đổi cấu trúc bậc ba của albumin, làm suy yếu các tương tác kỵ nước và liên kết giữa protein với curcumin, từ đó tạo điều kiện thuận lợi

cho quá trình giải phóng dược chất. Kết quả này phù hợp với đặc điểm của các hệ nano protein và cho thấy tiềm năng ứng dụng trong môi trường vi mô của mô bệnh lý như khối u hoặc các bào quan nội bào có pH thấp (Karthikeyan, 2020; Nguyen, 2018).

Bảng 6. Kết quả phép kiểm T-test về ảnh hưởng của pH môi trường đến khả năng giải phóng hoạt chất CUR của CUR ALB NP

Paired T-test between pH 7,4 and pH 5,5	Temperature and GSH present			
	25°C, (-) GSH	37°C, (-) GSH	25°C, (+) GSH	37°C, (+) GSH
P value	0,0065	0,0014	0,0053	0,0012
P value summary	**	**	**	**
Significantly different (P < 0,5)?	Yes	Yes	Yes	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed	Two-tailed	Two-tailed	Two-tailed
t, df	t=4,087, df=6	t=5,607, df=6	t=4,258, df=6	t=5,735, df=6
Number of pairs	7	7	7	7

Nhiệt độ cũng là một yếu tố ảnh hưởng đáng kể đến động học giải phóng. Ở 37°C, lượng curcumin giải phóng cao hơn so với 25°C trong cùng điều kiện pH và GSH (Hình 4.A và 4.B) (Bảng 7). Sự gia tăng nhiệt độ làm tăng chuyển động nhiệt của các phân tử, thúc đẩy quá trình khuếch tán và làm giảm độ bền tương đối của cấu trúc nano, từ đó làm tăng tốc độ giải phóng dược chất. Điều này cho thấy hệ nano có khả năng hoạt động hiệu quả trong điều kiện sinh lý của cơ thể (Mitchell, 2021).

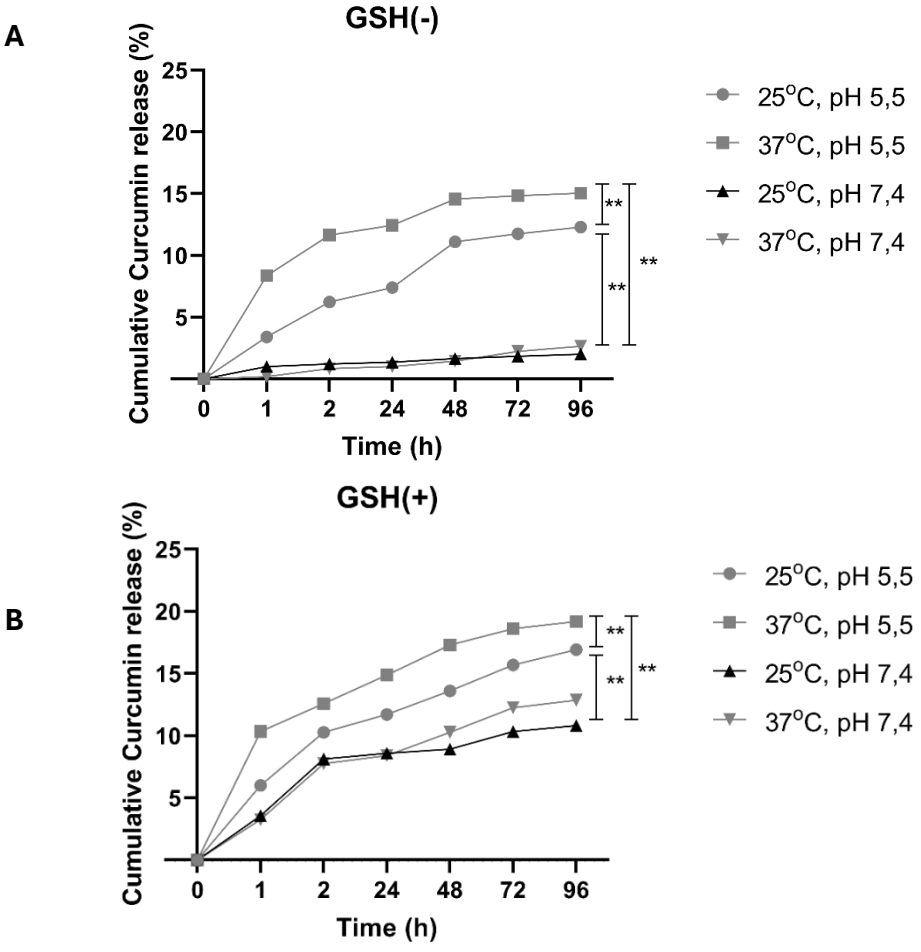
Bảng 7. Kết quả phép kiểm T-test về ảnh hưởng của nhiệt độ đến khả năng giải phóng hoạt chất CUR của CUR ALB NP

Paired T-test between 37°C and 25°C	pH and GSH present			
	pH 7,4 (-) GSH	pH 5,5 (-) GSH	pH 7,4 (+) GSH	pH 5,5 (+) GSH
P value	0,0025	0,0025	0,1754	0,0022
P value summary	**	**	ns	**
Significantly different (P < 0,05)?	Yes	Yes	No	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed	Two-tailed	Two-tailed	Two-tailed
t, df	t=4,971, df=6	t=4,971, df=6	t=1,536, df=6	t=5,103, df=6
Number of pairs	7	7	7	7

Đáng chú ý, sự hiện diện của GSH làm tăng đáng kể tốc độ và mức độ giải phóng curcumin trong tất cả các điều kiện khảo sát (Hình 4.B). Trong môi trường có GSH, lượng curcumin giải phóng cao hơn rõ rệt so với môi trường không có GSH, đặc

biệt ở pH 5,5 và 37°C. Cơ chế của hiện tượng này liên quan đến khả năng của GSH trong việc khử các liên kết disulfide (-S-S-) trong cấu trúc albumin, dẫn đến sự phá vỡ mạng lưới protein và giải phóng curcumin bị bao gói bên trong. Điều này chứng minh hệ nano CUR ALB NP có tính chất đáp ứng oxy hóa-khử, một đặc tính quan trọng trong thiết kế hệ dẫn thuốc hướng đích (Catanzaro, 2017).

So sánh mức độ ảnh hưởng của các yếu tố cho thấy GSH có tác động mạnh nhất đến quá trình giải phóng, tiếp theo là pH và cuối cùng là nhiệt độ. Sự hiện diện của GSH có ảnh hưởng mạnh nhất đến quá trình giải phóng curcumin do khả năng khử các cầu disulfide trong cấu trúc albumin, dẫn đến phá vỡ mạng lưới nano và giải phóng nhanh hoạt chất. Trong khi đó, pH acid chỉ gây biến đổi cấu hình protein và làm suy yếu các tương tác không cộng hóa trị, dẫn đến tăng giải phóng ở mức trung bình. Nhiệt độ chủ yếu ảnh hưởng đến động học khuếch tán mà không làm thay đổi đáng kể cấu trúc hệ chất mang, do đó có tác động yếu nhất. Sự kết hợp của các yếu tố này tạo nên cơ chế giải phóng đa kích thích, giúp hệ nano có khả năng giải phóng dược chất chọn lọc trong các điều kiện đặc trưng của mô bệnh lý.



Hình 4. A. Đồ thị giải phóng hoạt chất theo thời gian (1h, 2h, 24h, 48h, 72h, 96h) của CUR ALB NP trong môi trường không có mặt GSH ở pH 5,5 hoặc 7,4 và nhiệt độ 25°C hoặc 37°C. B. Đồ thị giải phóng hoạt chất theo thời gian (1h, 2h, 24h, 48h, 72h, 96h) của CUR ALB NP trong môi trường có mặt GSH ở pH 5,5 hoặc 7,4 và nhiệt độ 25°C hoặc 37°C. ** p < 0,01

Kết luận

Nghiên cứu đã bào chế thành công hệ nano bovine serum albumin tự kết tập mang curcumin bằng phương pháp đơn giản, không sử dụng chất liên kết chéo. Hệ nano thu được có kích thước phù hợp, phân bố tương đối đồng đều và hiệu suất bao gói cao. Tuy nhiên, độ ổn định của hệ còn phụ thuộc đáng kể vào điều kiện môi trường và thời gian bảo quản. Đặc biệt, hệ nano thể hiện khả năng giải phóng dược chất có kiểm soát và đáp ứng với các yếu tố môi trường như pH, nhiệt độ và glutathione. Những kết quả này cho thấy hệ nano albumin mang curcumin có tiềm năng ứng dụng trong việc cải thiện sinh khả dụng và hiệu quả điều trị của hoạt chất.

Kết quả nghiên cứu cho thấy hệ nano albumin tự kết tập mang curcumin đạt kích thước hạt trung bình 156,84 nm và hiệu suất bao gói khoảng 88%. Các giá trị này tương đồng với nghiên cứu của Egil và cộng sự (2022), trong đó hệ nano albumin tự kết tập đáp ứng oxy hóa-khử mang curcumin có kích thước hạt trong khoảng nano phù hợp cho phân phối thuốc và hiệu suất bao gói cao. Sự tương đồng này cho thấy phương pháp tự kết tập albumin được sử dụng trong nghiên cứu hiện tại có khả năng tạo ra hệ tiểu phân ổn định và mang hoạt chất hiệu quả tương đương với các hệ nano albumin đã được công bố.

Bên cạnh đó, khi so sánh với nghiên cứu gần đây của Hu và cộng sự (2025) về hệ nano albumin đáp ứng ROS phủ màng đại thực bào để vận chuyển curcumin điều trị tổn thương gan cấp, các đặc tính cơ bản của hệ nano trong nghiên cứu này vẫn nằm trong khoảng phù hợp đối với các hệ dẫn thuốc dựa trên albumin. Tuy nhiên, điểm khác biệt đáng chú ý là công thức hiện tại được điều chế bằng phương pháp tự kết tập đơn giản, không sử dụng chất liên kết chéo hóa học hoặc các bước biến đổi bề mặt phức tạp. Điều này góp phần nâng cao tính an toàn sinh học, giảm nguy cơ tồn dư hóa chất và tạo thuận lợi cho việc mở rộng quy mô sản xuất trong tương lai.

Trong các nghiên cứu tiếp theo, cần tiến hành tối ưu hóa công thức bào chế nhằm nâng cao độ ổn định của hệ nano, đặc biệt trong các môi trường sinh lý. Đồng thời, việc xây dựng mô hình động học giải phóng sẽ giúp làm rõ cơ chế giải phóng dược chất từ hệ. Bên cạnh đó, cần thực hiện các nghiên cứu đánh giá sinh học *in vitro* và *in vivo* để xác định hiệu quả điều trị cũng như độ an toàn của hệ nano.

Tài liệu tham khảo

Aggarwal, B. B., & Harikumar, K. B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 41*(1), 40-59. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.06.010

Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics, 4*(6), 807-818. https://doi.org/10.1021/mp700113r

Cao, H., Wang, Y., He, X., Zhang, Z., Yin, Q., Chen, Y., Yu, H., Huang, Y., Chen, L., Xu, M., Gu, W., & Li, Y. (2015). Codelivery of sorafenib and curcumin by directed self-assembled nanoparticles enhances therapeutic effect on hepatocellular carcinoma. *Molecular Pharmaceutics, 12*(3), 922-931. https://doi.org/10.1021/mp500755j

Catanzaro, G., Curcio, M., Cirillo, G., Spizzirri, U. G., Besharat, Z. M., Abballe, L., Vacca, A., Iemma, F., Picci, N., & Ferretti, E. (2017). Albumin nanoparticles for glutathione-responsive release of cisplatin: New opportunities for medulloblastoma. *International Journal of Pharmaceutics, 517*(1-2), 168-174. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.017

Đỗ, T. H., Hồ, T. M. D., Trần, C. T., & Trịnh, H. N. (2016). Xây dựng mô hình gây u da bằng DMBA trên chuột trắng và khảo sát tác động kháng u da của chế phẩm nano curcumin. *Tạp chí Dược học, 56*(5), 24-30.

Egil, A. C., Kesim, H., Ustunkaya, B., Kutlu, Ö., & Ozaydin Ince, G. (2022). Self-assembled albumin nanoparticles for redox responsive release of curcumin. *Journal of Drug Delivery Science and Technology, 76*, 103831. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103831

Elzoheiry, A., Ayad, E., Omar, N., Elbakry, K., & Hyder, A. (2022). Anti-liver fibrosis activity of curcumin/chitosan-coated green silver nanoparticles. *Scientific Reports, 12*(1), 18403. https://doi.org/10.1038/s41598-022-23276-9

Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials. *The AAPS Journal, 15*(1), 195-218. https://doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8

Hu, D., Huang, Z., Li, W., Shan, L., Wu, M. Y., Feng, S., & Wan, Y. (2025). Macrophage membrane-cloaked ROS-responsive albumin nanoplatforms for targeted delivery of curcumin to alleviate acute liver injury. *Molecular Pharmaceutics, 22*(2), 771-786. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c00808

Lee, G.-J., Park, A.-R., Lee, D.-H., Kwon, H. T., & Lim, S. I. (2026). Bilirubin-loaded albumin nanoparticles for enhanced antioxidant and anti-inflammatory activity with improved biocompatibility. *Journal of Applied Polymer Science, 143*(10), e70176. https://doi.org/10.1002/app.70176

Karthikeyan, A., Senthilnathan, S., & Min, K. (2020). Nanocurcumin: A promising candidate for therapeutic applications. *Frontiers in Pharmacology, 11*, 487. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00487

Keshavarz, M., Saeidifar, M., Ahmadi Nasab, N., Safa, O., & Nikoofal-Sahlabadi, S. (2023). Curcumin derivative loaded albumin nanoparticles: Preparation, molecular interaction study and evaluation of physicochemical properties, in vitro release and cytotoxicity. *Nanomedicine Research Journal, 8*(1), 69-88. https://doi.org/10.22034/nmrj.2023.01.007

Mitchell, M. J., Billingsley, M. M., Haley, R. M., Wechsler, M. E., Peppas, N. A., & Langer, R. (2021). Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery, 20*(2), 101-124. https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8

Meng, F., Wang, P., Yang, L., Yan, J., Giri, A. K., Lee, J., Kusamori, K., Nishikawa, M., Itakura, S., Gu, H., Li, Q., Chen, Z., Yang, Z., Li, D., & Cai, Y. (2025). Construction of pH-responsive albumin nanoparticles loaded with baicalin and evaluation of their anti-breast cancer activity. *International Journal of Biological Macromolecules, 322*, 146937. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.146937

Nguyen, B. H. (2018). Advances in research on biomedical nanomaterials in Vietnam. *Open Access Journal of Biomedical Engineering and Biosciences, 2*(3). https://doi.org/10.32474/OAJBEB.2018.02.000139

Nguyễn, H. L. N., Trần, C. T., & Trịnh, H. N. (2016). Xây dựng mô hình gây bỏng độ III trên chuột nhắt trắng và khảo sát tác dụng làm lành vết thương bỏng của các chế phẩm nano curcumin - dầu mù u. *Tạp chí Dược học, 5*(4), 52-55.

Nguyễn, M. H. (2022). Khảo sát hiệu quả điều trị sẹo của gel thông minh nhạy nhiệt chứa liposome đóng gói curcumin. *TNU Journal of Science and Technology, 227*(5), 117-125.

Nguyễn, X. T. (2019). Nghiên cứu sinh khả dụng *in vivo* của chế phẩm M3NC-MTC-CUR dùng cho đường uống hoặc qua da. *TNU Journal of Science and Technology, 207*(14), 11-17.

Olshefsky, A., Richardson, C. R., & King, N. P. (2022). Engineering self-assembling protein nanoparticles for therapeutic delivery. *Bioconjugate Chemistry, 33*(6), 1012-1020. https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.2c00030

Pan, H., Shen, X., Tao, W., Chen, S., & Ye, X. (2020). Fabrication of polydopamine-based curcumin nanoparticles for chemical stability and pH-responsive delivery. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 68*(9), 2795-2802. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b07697

Parodi, A., Miao, J., Soond, S. M., Rudzińska, M., & Zamyatnin, A. A. (2019). Albumin nanovectors in cancer therapy and imaging. *Biomolecules, 9*(6), 218. https://doi.org/10.3390/biom9060218

Peng, Y., Ao, M., Dong, B., Jiang, Y., Yu, L., Chen, Z., Hu, C., & Xu, R. (2021). Anti-inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures. *Drug Design, Development and Therapy, 15*, 4503-4525. https://doi.org/10.2147/DDDT.S327378

Phạm, Đ. D., Trần, Q. T., & Nguyễn, H. T. (2022). Tối ưu hóa quy trình phun sấy hỗn dịch nano curcumin. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 64*(5).

Prajapati, R., Garcia-Garrido, E., & Somoza, Á. (2021). Albumin-based nanoparticles for the delivery of doxorubicin in breast cancer. *Cancers, 13*(12), 3011. https://doi.org/10.3390/cancers13123011

Priyadarsini, K. I. (2014). The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. *Molecules, 19*, 20091-20112. https://doi.org/10.3390/molecules191220091

Saleh, T., Soudi, T., & Shojaosadati, S. A. (2018). Redox responsive curcumin-loaded human serum albumin nanoparticles: Preparation, characterization and *in vitro* evaluation. *International Journal of Biological Macromolecules, 114*, 759-766. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.085

Spada, A., Emami, J., Tuszynski, J. A., & Lavasanifar, A. (2021). The uniqueness of albumin as a carrier in nanodrug delivery. *Molecular Pharmaceutics, 18*(5), 1862-1894. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00046

Sun, G., Wu, X., Zhu, H., Yuan, K., Zhang, Y., Zhang, C., Deng, Z., Zhou, M., Zhang, Z., Yang, G., & Chu, H. (2023). *ACS Applied Materials & Interfaces, 15*(28), 33504-33513. https://doi.org/10.1021/acsami.3c07361

Sunoqrot, S., Abu Shalhoob, M., Jarrar, Y., Hammad, A. M., Al-Ameer, H. J., & Al-Awaida, W. (2024). Nanoencapsulated curcumin mitigates liver injury and drug-metabolizing enzymes induction in diclofenac-treated mice. *ACS Omega, 9*(7), 7881-7890. https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07602

Vietnam Academy of Science and Technology. (2014). *Nano curcumin - Improving the efficiency of turmeric essence*. https://vast.gov.vn/web/vietnam-academy-of-science-and-technology/tin-chi-tiet/-/chi-tiet/nano-curcumin-improving-the-efficiency-of-turmeric-essence-9058-868.html

Wang, Y.-J., Pan, M.-H., Cheng, A.-L., Lin, L.-I., Ho, Y.-S., Hsieh, C.-Y., & Lin, J.-K. (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 15*(12), 1867-1876. https://doi.org/10.1016/S0731-7085(96)02024-9