

Tối ưu hóa quy trình phun sấy hỗn dịch nano curcumin

Phạm Đình Duy*, Trần Quốc Thanh, Nguyễn Hoàng Tùng

Khoa Dược, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh, 217 Hồng Bàng, phường 11, quận 5, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 15/6/2021; ngày chuyển phân biên 21/6/2021; ngày nhận phân biên 29/7/2021; ngày chấp nhận đăng 14/8/2021

Tóm tắt:

Nghiên cứu được thực hiện nhằm tối ưu hóa quy trình phun sấy hỗn dịch chứa nano curcumin. Phương pháp nghiên cứu: thiết kế mô hình I-Optimal bằng phần mềm Design Expert, gồm 22 thực nghiệm với các biến độc lập: nhiệt độ đầu vào (°C), tốc độ bơm (ml/phút) và tỷ lệ giá mang; các biến phụ thuộc được khảo sát như kích thước tiểu phân sau phân tán (nm), chỉ số đa phân tán, thời gian phân tán (giây) và hiệu suất phun sấy. Các thông số của quy trình tối ưu được kiểm chứng bằng thực nghiệm và khảo sát một số chỉ tiêu chất lượng. Đồng thời, các đặc tính của curcumin trong sản phẩm bột phun sấy được nghiên cứu bằng nhiễu xạ tia X, phân tích nhiệt quét vi sai và phân tích phổ hồng ngoại. Kết quả cho thấy, phần mềm Design Expert đã chỉ ra các thông số tối ưu của quy trình bao gồm nhiệt độ đầu vào 140°C, tốc độ bơm 5 ml/phút, tỷ lệ giá mang 2:1. Quy trình phun sấy sử dụng các giá trị tối ưu trên cho sản phẩm nano curcumin có các tính chất phù hợp với dự đoán của phần mềm. Sự so sánh phổ nhiễu xạ tia X của curcumin và bột nano curcumin cho thấy curcumin trong bột tồn tại ở dạng vô định hình. Phân tích giản đồ nhiệt vi sai của curcumin và bột nano curcumin cùng phân tích phổ hồng ngoại cho thấy có thể có sự tương tác giữa curcumin, chitosan và lipoid S100. Kết luận: quy trình phun sấy hỗn dịch nano curcumin đã được tối ưu hoá ở quy mô phòng thí nghiệm. Đây là nền tảng cho việc tiến tới sản xuất ở quy mô công nghiệp.

Từ khóa: nano curcumin, phun sấy, thiết kế thực nghiệm.

Chỉ số phân loại: 3.4

1. Đặt vấn đề

Curcumin là một hợp chất tự nhiên có nhiều đặc tính sinh học quan trọng. Tuy nhiên, curcumin thuộc nhóm IV theo hệ thống phân loại sinh dược học với sinh khả dụng đường uống kém. Để giải quyết vấn đề này, hệ tiểu phân hỗn dịch nano curcumin là phương pháp bào chế hiệu quả giúp tăng độ tan và tốc độ hòa tan của curcumin, hướng tới cải thiện sinh khả dụng đường uống. Mặc dù vậy, hệ tiểu phân nano curcumin ở dạng hỗn dịch thường không bền theo thời gian và khó bảo quản [1].

Sấy phun là kỹ thuật đơn giản, nhanh chóng và được ứng dụng rộng rãi trong các ngành công nghiệp hóa chất, thực phẩm và dược phẩm. Đồng thời, chi phí cho thiết bị và sản xuất bằng phương pháp sấy phun cũng thấp hơn so với các công nghệ sấy khác, chẳng hạn như sấy đông khô [2]. Do đó, phương pháp sấy phun có thể được sử dụng để hóa rắn hỗn dịch nano curcumin, giúp thuận tiện hơn trong việc bảo quản. Trong khi đó, các nghiên cứu về tiểu phân nano curcumin tại nước ta những năm gần đây đều chú trọng vấn đề tăng sinh khả dụng đường uống của dược chất mà chưa đánh giá tính ổn định của chế phẩm trong quá trình bảo quản [3, 4]. Xuất phát từ những lý do trên, đề tài này được thực hiện nhằm xác định điều kiện tối ưu của quá trình phun sấy hỗn dịch nano curcumin để thu hồi lượng sản phẩm cao nhất và ít làm thay đổi tính chất tiểu phân nano curcumin nhất.

*Tác giả liên hệ: Email: pdduy@ump.edu.vn; duyphamding1981@gmail.com

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Curcumin đạt tiêu chuẩn USP 36 (Ấn Độ); chitosan trọng lượng phân tử thấp, 75-85% deacetyl hoá, 50000-190000 Da (Sigma Aldrich, Mỹ), lipoid S100 (Lipoid GmbH, Đức), acid acetic băng (Merck, Đức), maltodextrin (Roquette GmbH, Đức), poloxamer 407 (BASF, Đức) đạt tiêu chuẩn cơ sở; curcumin chuẩn (Việt Nam), ethanol tuyệt đối, nước cất 2 lần đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V. Phần mềm Design Expert® trial phiên bản 11.0.4.0 (Stat - Ease, Inc., Mỹ).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế và tối ưu hóa quy trình phun sấy nano curcumin: quá trình pha chế hỗn dịch nano curcumin được thực hiện dựa trên phương pháp của F. Sonvico và cs (2006) [5]. Tuy nhiên, trong quá trình pha chế có một số thay đổi để phù hợp với việc tải curcumin và làm cho hỗn dịch bền vững hơn trong thời gian phun sấy.

- Pha chế hỗn dịch nano curcumin: phân tán 0,05 g chitosan vào 30 ml nước cất 2 lần, khuấy đều, thêm 0,1 ml acid acetic băng, khuấy cho chitosan tan hết (dung dịch trở nên trong suốt) (1). Hòa tan 1,5 g poloxamer 407 vào 400 ml nước cất 2 lần trong môi trường lạnh. Khi poloxamer 407 tan hết, thêm (1) vào và thêm nước cất 2 lần vừa đủ, khuấy từ từ, thu được pha nước (2). Hòa tan 0,75 g lipoid S100 vào 30 ml ethanol tuyệt đối. Thêm từ từ 0,16 g curcumin, khuấy tan. Bổ sung ethanol

Optimisation of spray drying process parameters of curcumin nanosuspension

Dinh Duy Pham*, Quoc Thanh Tran,
Hoang Tung Nguyen

Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City,
217 Hong Bang Street, Ward 11, District 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 15 June 2021; revised 29 July 2021; accepted 14 August 2021

Abstract:

The aim of this study was to optimise spray drying process parameters of curcumin nanosuspension. Method: an I-Optimal experimental model was designed by Design Expert software including 22 experiments. The independent variables were inlet temperature (°C), pump speed (ml/minute) and weight ratio of curcumin-loaded nanoparticles and carrier and nanoparticle; the dependent variables were particle size after redispersing (nm), polydispersity index, dispersion time (second) and spray drying yield. After the optimal parameters had been verified by experiments, some quality requirements of spray-dried powders were evaluated. Then the physical and chemical properties of curcumin in spray-dried powders were studied by X-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC) and fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR). Results: the optimal parameters were established with the inlet temperature of 140°C, the pump speed of 5 ml/minute, the weight ratio of carrier and nanoparticle of 2:1. The obtained results of verification experiments were highly repeatable and were similar to the predicted ones from the software. The comparison of XRD spectra between curcumin crystal and spray-dried powders showed that curcumin in spray-dried powders existed in amorphous form. Furthermore, DSC patterns and FT-IR spectra of curcumin crystal and spray-dried powder demonstrated that there were interactions among curcumin, chitosan and lipoid S100. Conclusion: nano curcumin powders have met the quality requirements of preparation in laboratory-scale. This is a platform for further research later and eventually put into industrial-scale production.

Keywords: curcumin nanoparticles, experimental design, spray drying.

Classification number: 3.4

vừa đủ thu được pha còn (3). Bơm (3) vào (2) trong môi trường lạnh với tốc độ bơm 3 ml/phút, tốc độ khuấy 800-1000 vòng/phút, thu được hỗn dịch nano curcumin.

- Khảo sát kích thước và chỉ số đa phân tán (PDI) của tiểu phân nano curcumin: pha loãng hỗn dịch nano curcumin 10 lần với nước cất 2 lần đã được lọc qua màng lọc 0,45 µm. Tiến hành đo kích thước tiểu phân và PDI bằng máy ZetaPals (Brookhaven Instruments Corporation, Mỹ) ở nhiệt độ 25°C, góc đo 90°, độ dài sóng 660 nm.

- Hình dạng tiểu phân: khoảng 5 µl hỗn dịch nano curcumin được nhỏ lên miếng lưới đồng 200 mesh, đường kính 3 mm và để khô tự nhiên trên miếng lưới đồng trong máy hút ẩm ở nhiệt độ phòng 25°C. Hình ảnh tiểu phân được chụp bằng máy JEOL (JEM-1400) hoạt động dưới điện thế 100 kV.

- Phun sấy nano curcumin: thêm maltodextrin vào hỗn dịch nano curcumin với tỷ lệ phù hợp (tỷ lệ được thay đổi để tìm giá trị tối ưu), khuấy từ từ đến khi tan hoàn toàn. Quá trình phun sấy được tiến hành với các thông số: tần suất thổi khí 20 Hz, áp suất phun 0,18 MPa. Các thông số bao gồm nhiệt độ đầu vào và tốc độ bơm dịch được thay đổi để tìm thông số tối ưu. Hỗn dịch nano được khuấy từ từ liên tục trong thời gian phun sấy. Bột phun sấy được thu hồi trên cả cyclon và bộ phận thu mẫu. Bột thành phẩm được đựng trong túi zip kín, bảo quản ở điều kiện khô ráo và tránh ánh sáng.

- Xác định hiệu suất phun sấy: cân sản phẩm bột phun sấy và tính hiệu suất theo công thức:

$$\text{Hiệu suất} = \frac{\text{Khối lượng thực tế}}{\text{Khối lượng lý thuyết}}$$

- Kích thước tiểu phân nano và PDI khi tái phân tán trong nước cất: tùy vào tỷ lệ giá mang/hàm lượng chất rắn trong hỗn dịch nano mà cân lượng bột phun sấy sao cho sau khi phân tán vào 50 ml nước cất thu được nồng độ curcumin tương tự nồng độ curcumin trong hỗn dịch nano curcumin trước khi phun sấy. Tiếp tục pha loãng 10 lần với nước cất 2 lần đã được lọc qua màng lọc 0,45 µm. Tiến hành đo kích thước tiểu phân và PDI bằng máy ZetaPals (Brookhaven Instruments Corporation, Mỹ) với các thông số máy bao gồm nhiệt độ 25°C, góc đo 90°, độ dài sóng 660 nm.

- Thời gian tái phân tán trong nước cất: cân 0,1 g bột phun sấy, cho vào cốc có sẵn 50 ml nước cất, khuấy từ ở tốc độ 700 vòng/phút. Đánh giá bằng cảm quan và ghi nhận thời gian bột phun sấy phân tán hoàn toàn trong nước.

- Thiết kế mô hình thực nghiệm: mô hình I-Optimal được thiết kế bằng phần mềm Design-Expert phiên bản trial 11.0.4.0 gồm 22 công thức. Các biến số độc lập quan trọng ảnh hưởng đến quy trình phun sấy được thiết lập bao gồm: nhiệt độ khí vào (°C), tốc độ bơm mẫu (ml/phút), tỷ lệ giá mang. Các biến phụ thuộc được chọn khảo sát để tối ưu hóa các biến độc lập bao gồm kích thước tiểu phân sau khi tái phân tán (nm) (R1), PDI (R2), thời gian tái phân tán bột phun sấy trong nước (giây) (R3), hiệu suất phun sấy (R4).

- Tối ưu hóa: việc xem xét sự có ý nghĩa về mặt thống kê của các yếu tố bằng phân tích phương sai thông qua việc so sánh giá trị p cũng như giá trị độ chính xác thích hợp (Adequate precision), đây là tỷ lệ giữa tín hiệu và nhiễu. Giá trị độ chính xác thích hợp so sánh khoảng các giá trị dự đoán tại các điểm thiết kế với sai số dự đoán trung bình. Giá trị này lớn hơn 4 cho thấy mô hình có khả năng dự đoán thích hợp. Việc lựa chọn công thức tối ưu dựa vào chỉ số mong muốn được gợi ý từ phần mềm Design-Expert, chỉ số này càng cao thì các giá trị dự đoán càng có khả năng sát với giá trị thực tế nhất.

Nghiên cứu tính chất của curcumin trong thành phẩm bột phun sấy:

- Phân tích phổ nhiễu xạ tia X: mẫu phân tích nhiễu xạ tia X được cho vào máy D8-ADVANCE (Bruker Corporation, Mỹ), với điện áp gia tốc 40 kV, cường độ dòng 40 mA, bức xạ Cu-K α (dùng tấm lọc Ni), tốc độ quét 0,01°/2 θ /0,2 giây. Sử dụng khoảng 1 g mẫu để phân tích sau khi nghiền thành mẫu bột, cho mẫu vào khay và cho vào máy phân tích. Phổ nhiễu xạ tia X được chạy cho mỗi mẫu với dải góc từ 3°2 θ đến 50°2 θ .

- Phân tích giản đồ nhiệt vi sai: sử dụng khoảng 1 mg mẫu để phân tích bằng máy phân tích nhiệt Q20 (TA Instruments, Mỹ), chương trình nhiệt 30-350°C, cân bằng nhiệt ở 30°C, tốc độ nhiệt thay đổi 10°C/phút.

- Phân tích phổ hồng ngoại FT-IR: lấy khoảng 10 mg mẫu phân tích, nghiền mịn và trộn đều với KBr, ép thành viên mỏng và tiến hành đo phổ hồng ngoại bằng máy Tensor 27 (Bruker Optics, Đức) ở nhiệt độ phòng, số sóng 4000-400 cm $^{-1}$.

3. Kết quả và bàn luận

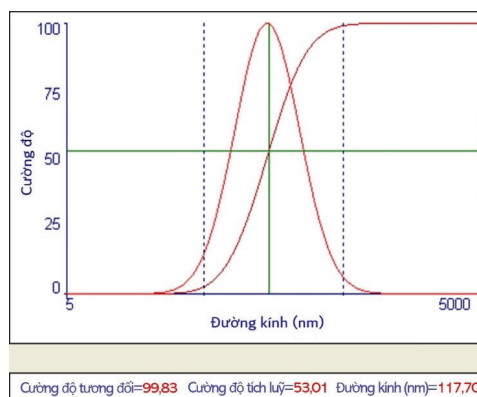
3.1. Kết quả khảo sát kích thước tiểu phân và PDI của tiểu phân nano curcumin

Kích thước tiểu phân và PDI của 3 lô hỗn dịch nano curcumin trước khi tiến hành phun sấy được thể hiện ở bảng 1. Đồng thời, đồ thị phân bố kích thước tiểu phân của hỗn dịch được thể hiện ở hình 1.

Bảng 1. Kích thước tiểu phân và PDI của tiểu phân nano curcumin.

Mẫu	Kích thước tiểu phân (nm)	PDI
1	117,7	0,544
2	114,8	0,274
3	132,1	0,417
Trung bình	121,5 $\pm$ 7,04	0,412 $\pm$ 0,092

Tương đồng với kỹ thuật bào chế tiểu phân nano tự kết tạo ở nghiên cứu này, Chen và cs (2016) [6] đã nghiên cứu hệ micelle polymer tự tạo mang curcumin sử dụng chitosan, lecithin và pluronic P123. Theo đó, công thức tối ưu cho kích thước tiểu phân <200 nm và sinh khả dụng dùng đường uống của hệ micelle này tăng 3-5 lần so với curcumin tự do.



Hình 1. Đồ thị phân bố kích thước tiểu phân.

3.2. Kết quả thiết kế và tối ưu hóa quy trình phun sấy nano curcumin

Dựa trên sự thay đổi tỷ lệ giá mang và các thông số của quy trình phun sấy, phần mềm Design-Expert đã được sử dụng để thiết kế mô hình thực nghiệm I-Optimal gồm 22 công thức được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Dữ liệu thực nghiệm của mô hình thiết kế I-Optimal.

Công thức	A	B	C	R1 (n=3)	R2 (n=3)	R3 (n=3)	R4 (n=3)
1	160	15	2:1	162,9 $\pm$ 5,4	0,343 $\pm$ 0,058	445 $\pm$ 22	0,26 $\pm$ 0,03
2	150	10	2:1	160,2 $\pm$ 9,6	0,299 $\pm$ 0,025	480 $\pm$ 5	0,43 $\pm$ 0,05
3	160	15	1,5:1	152,8 $\pm$ 7,9	0,359 $\pm$ 0,036	515 $\pm$ 15	0,23 $\pm$ 0,06
4	150	15	1,5:1	162,7 $\pm$ 6,1	0,377 $\pm$ 0,062	510 $\pm$ 7	0,24 $\pm$ 0,05
5	160	5	2:1	206,6 $\pm$ 8,2	0,281 $\pm$ 0,065	615 $\pm$ 8	0,62 $\pm$ 0,09
6	150	10	1,5:1	148,3 $\pm$ 2,5	0,339 $\pm$ 0,082	570 $\pm$ 20	0,44 $\pm$ 0,13
7	140	15	2:1	170,2 $\pm$ 6,3	0,349 $\pm$ 0,074	425 $\pm$ 15	0,19 $\pm$ 0,06
8	150	5	2:1	159,7 $\pm$ 5,9	0,258 $\pm$ 0,063	510 $\pm$ 38	0,54 $\pm$ 0,14
9	160	5	1,5:1	146,5 $\pm$ 7,3	0,298 $\pm$ 0,067	525 $\pm$ 14	0,56 $\pm$ 0,17
10	160	5	1:1	188,5 $\pm$ 4,5	0,269 $\pm$ 0,059	690 $\pm$ 7	0,58 $\pm$ 0,04
11	150	5	1,5:1	140,4 $\pm$ 4,1	0,276 $\pm$ 0,078	630 $\pm$ 9	0,55 $\pm$ 0,10
12	140	10	1,5:1	149,3 $\pm$ 0,3	0,324 $\pm$ 0,069	530 $\pm$ 13	0,37 $\pm$ 0,05
13	160	10	1,5:1	152,6 $\pm$ 3,9	0,388 $\pm$ 0,09	610 $\pm$ 25	0,40 $\pm$ 0,18
14	140	5	1:1	162,6 $\pm$ 8,0	0,295 $\pm$ 0,03	540 $\pm$ 27	0,59 $\pm$ 0,14
15	150	5	1:1	163,5 $\pm$ 2,1	0,374 $\pm$ 0,051	570 $\pm$ 31	0,53 $\pm$ 0,10
16	140	15	1:1	188,8 $\pm$ 0,2	0,369 $\pm$ 0,057	590 $\pm$ 51	0,30 $\pm$ 0,05
17	140	10	2:1	159,9 $\pm$ 5,6	0,289 $\pm$ 0,05	440 $\pm$ 29	0,33 $\pm$ 0,13
18	160	10	1:1	178,6 $\pm$ 2,1	0,273 $\pm$ 0,008	560 $\pm$ 6	0,47 $\pm$ 0,14
19	140	15	1,5:1	155,9 $\pm$ 6,1	0,348 $\pm$ 0,022	480 $\pm$ 44	0,25 $\pm$ 0,01
20	140	5	2:1	149,7 $\pm$ 0,2	0,281 $\pm$ 0,035	450 $\pm$ 6	0,49 $\pm$ 0,11
21	150	15	1:1	180,6 $\pm$ 3,4	0,322 $\pm$ 0,033	605 $\pm$ 42	0,38 $\pm$ 0,07
22	140	10	1:1	174,8 $\pm$ 1,2	0,283 $\pm$ 0,016	580 $\pm$ 13	0,48 $\pm$ 0,11

A: nhiệt độ khí vào (°C); B: tốc độ bơm mẫu (ml/phút); C: tỷ lệ giá mang; R1: kích thước tiểu phân sau khi tái phân tán (nm); R2: PDI; R3: thời gian tái phân tán bột phun sấy trong nước (giây); R4: hiệu suất phun sấy.

Từ dữ liệu thực nghiệm thu được (bảng 2), tiến hành phân tích phương sai nhằm xác nhận ý nghĩa thống kê của mô hình phân tích (bảng 3). Xác định p-value, R^2 hiệu chỉnh, R^2 dự đoán và độ chính xác thích hợp.

Bảng 3. Kết quả phân tích phương sai các yếu tố R1, R2, R3, R4.

Yếu tố	R1	R2	R3	R4
Tổng bình phương	2754,87	0,0188	45123,7	0,3029
Độ tự do	4	4	4	4
Độ lệch chuẩn	4,02	0,0156	23,26	0,0373
F-value	42,6	19,25	20,85	54,35
p-value	Model	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	A		0,0349	
	B	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	C	<0,0001	0,076	<0,0001
R^2	0,9241	0,8461	0,8652	0,9315
R^2 hiệu chỉnh	0,9024	0,8022	0,8237	0,9143
R^2 dự đoán	0,8598	0,7127	0,7494	0,8794
Độ chính xác thích hợp	20,1224	11,3007	12,3926	19,4552

Kết quả phân tích phương sai (bảng 3) cho thấy, giá trị p-value của 4 mô hình tổng thể đều <0,05 cho thấy rằng các mô hình có ý nghĩa. Giá trị độ chính xác thích hợp được đo bằng tỷ lệ giữa “tín hiệu” và “nhiều”, có giá trị >4 được cho là phù hợp. Sự chênh lệch của các giá trị R^2 hiệu chỉnh và R^2 dự đoán đều <0,2. Từ đó cho thấy, các mô hình này có thể sử dụng để điều hướng không gian thiết kế.

3.3. Sự ảnh hưởng của biến độc lập lên biến phụ thuộc

Xu hướng và mức độ ảnh hưởng của các biến độc lập lên từng biến phụ thuộc được thể hiện trong hình 2. Mỗi biến phụ thuộc bị ảnh hưởng bởi từng biến độc lập riêng biệt. Trong đó, tỷ lệ giá mang có ảnh hưởng đến cả 4 biến đầu ra của thiết kế thực nghiệm.

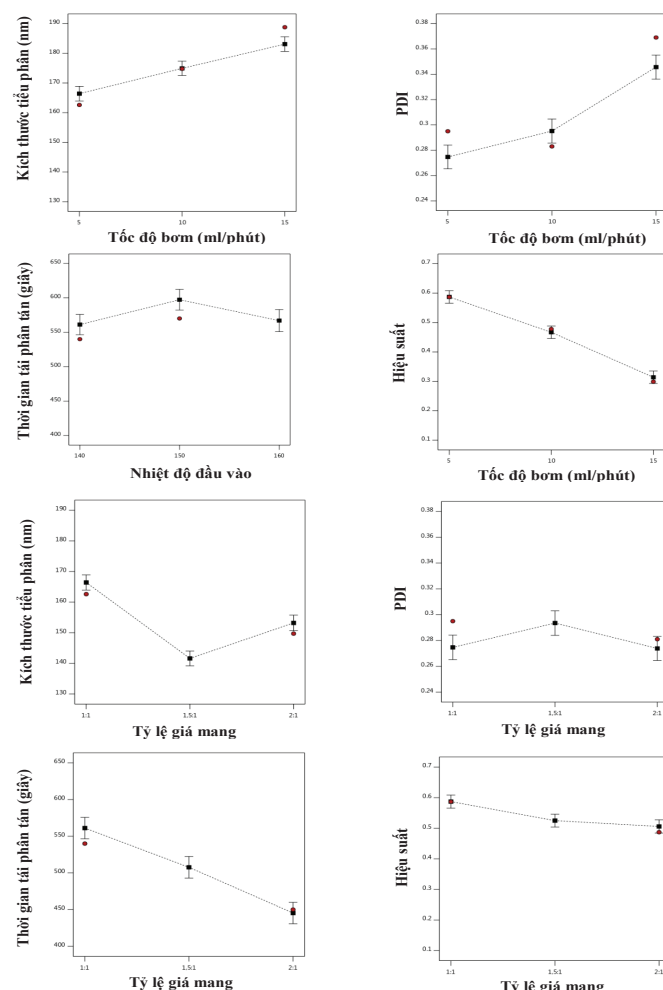
Kích thước tiểu phân sau khi tái phân tán: kích thước tiểu phân phụ thuộc vào cả tốc độ bơm và tỷ lệ giá mang. Việc tăng tốc độ bơm làm tăng kích thước tiểu phân, vì tốc độ bơm mẫu càng lớn càng làm giảm khả năng bay hơi của nước trong các giọt dịch phun ở cùng một nhiệt độ, dẫn tới các tiểu phân nano dễ bị kết dính vào nhau trước khi hình thành hạt bột phun sấy. Kết quả trên cũng phù hợp với nghiên cứu của B.B. Patel và cs (2015) [7] về tác động của tốc độ bơm tới kích thước tiểu phân. Bên cạnh đó, việc tăng tỷ lệ giá mang có xu hướng làm giảm kích thước tiểu phân. Điều này có thể giải thích do sự tăng tỷ lệ giá mang làm giảm khả năng tiếp xúc giữa các tiểu phân nano curcumin trong quá trình sấy phun, giúp tạo ra các tiểu phân có kích thước nhỏ hơn.

PDI: tốc độ bơm càng cao dẫn đến khả năng bay hơi của nước trong giọt dịch phun càng kém và tốc độ bay hơi dung môi cũng không đồng đều giữa các giọt dịch phun. Qua đó ảnh hưởng đến độ đồng đều kích thước của các hạt nano khi phun sấy, dẫn đến sự tăng rõ rệt của PDI ($p<0,0001$). Tỷ lệ

giá mang cũng ảnh hưởng đến PDI nhưng không đáng kể ($p=0,076$). Tỷ lệ giá mang 2:1 cho kết quả tốt nhất trong các tỷ lệ theo dự đoán của mô hình.

Thời gian tái phân tán của bột phun sấy trong nước (giây): thời gian tái phân tán bột phun sấy trong nước chịu ảnh hưởng rõ rệt của tỷ lệ giá mang. Tỷ lệ giá mang càng cao càng giúp giảm thời gian tái phân tán ($p<0,0001$), có thể vì giá mang sử dụng là maltodextrin rất dễ tan trong nước nên bột phun sấy có tỷ lệ giá mang cao hơn sẽ phân tán nhanh hơn. Nhiệt độ đầu vào 140°C cho thời gian phân tán thấp hơn 2 nhiệt độ thử nghiệm còn lại ($p=0,0349$).

Hiệu suất phun sấy: hiệu suất phun sấy chịu ảnh hưởng rõ rệt của cả tốc độ bơm và tỷ lệ giá mang. Tốc độ bơm quá cao làm giảm tốc độ bay hơi của dung môi trong giọt dịch phun, dẫn tới giọt dịch phun bám lại nhiều trên buồng sấy và tuýp thu mẫu, gây ra hiệu suất phun sấy thấp ($p<0,0001$). Kết quả này cũng tương tự một nghiên cứu về tối ưu hóa quy trình phun sấy của S.Z. Munawiroh và cs (2018) [8]. Việc tăng tỷ lệ giá mang làm giảm hiệu suất phun ($p=0,0029$) có thể giải thích do sự tăng độ nhớt của dịch phun làm giọt dịch có xu hướng bám nhiều hơn vào buồng sấy.



Hình 2. Sự ảnh hưởng của các biến độc lập lên các biến phụ thuộc.

3.4. Điều kiện ràng buộc cho biến độc lập và biến phụ thuộc

Để giúp phần mềm Design Expert thực hiện tối ưu hóa các thông số từ kết quả thực nghiệm, cần ràng buộc các biến độc lập trong khoảng giới hạn và đặt mục tiêu cụ thể cho các biến phụ thuộc. Các điều kiện này được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4. Điều kiện ràng buộc cho các biến số.

Biến số	Mục tiêu	Khoảng giới hạn
A	Trong khoảng giới hạn	140-160 (°C)
B	Trong khoảng giới hạn	5-15 (ml/phút)
C	Trong khoảng giới hạn	1:1-2:1
R1	Nhỏ nhất	140,4-206,6 (nm)
R2	Nhỏ nhất	0,258-0,374
R3	Nhỏ nhất	425-690 (giây)
R4	Lớn nhất	0,19-0,62

Dựa trên các điều kiện ràng buộc đối với các biến số, phần mềm Design-Expert đưa ra các thông số tối ưu với chỉ số mong muốn cao nhất, gồm: nhiệt độ đầu vào 140°C, tốc độ bơm 5 ml/phút, tỷ lệ giá mang 2:1.

Bảng 5. Kết quả thực nghiệm kiểm chứng.

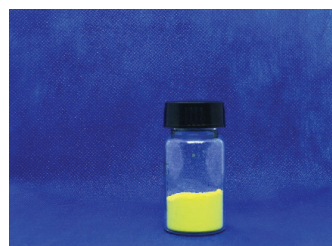
Lô	Giá trị trung bình của các chỉ tiêu kiểm nghiệm			
	R1	R2	R3	R4
1	153,8	0,284	435	0,5254
2	161,3	0,277	420	0,5377
3	172,4	0,288	430	0,5248
Trung bình	162,5	0,283	428,33	0,5293
Hệ số biến thiên CV (%)	5,759	1,967	1,783	0,728
Dự đoán	153,2	0,274	445,34	0,5062
Khoảng dự đoán (độ tin cậy 95%)	143,4-	0,237-	389,74-	0,4169-0,5948
	163,0	0,311	500,95	

Kết quả PDI, thời gian tái phân tán và hiệu suất có sự lặp lại tốt giữa 3 lô kiểm chứng (CV% lần lượt là 1,967, 1,783 và 0,728%). Kết quả trung bình của kích thước tiểu phân sau tái phân tán, PDI, thời gian tái phân tán và hiệu suất phun sấy đều nằm trong khoảng dự đoán (độ tin cậy 95%) của mô hình (bảng 5). Đồng thời, hình ảnh thành phẩm bột phun sấy hỗn dịch nano curcumin được thể hiện ở hình 3.

Hệ số biến thiên của 3 lô kiểm chứng về kích thước tiểu phân sau tái phân tán tương đối cao (5,759%), tuy nhiên kết quả trung bình vẫn nằm trong khoảng cho phép. Nguyên nhân có thể do trong quá trình điều chế nano curcumin, một số thay đổi nhỏ ở tốc độ khuấy từ trong lúc bơm pha cồn vào pha nước có thể làm ảnh hưởng đến độ đồng đều về kích thước của các tiểu phân nano.

Kích thước tiểu phân của bột thành phẩm sau khi tái phân tán trong nước cất lớn hơn nano curcumin ban đầu (ANOVA, $p=0,006$). Quá trình phun sấy giúp các tiểu phân nano curcumin được cố định trên giá mang maltodextrin. Bên cạnh đó, các tiểu

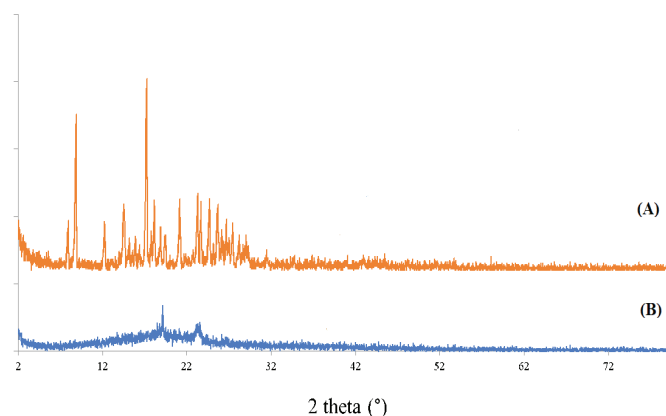
phân nano cũng có khả năng kết dính lại với nhau với một tỷ lệ nhất định trước khi các hạt này được sấy khô. Do vậy, khi thực hiện tái phân tán bột phun sấy trong nước cất bằng thiết bị khuấy từ sẽ ghi nhận giá trị kích thước tiểu phân cao hơn so với trước khi phun sấy. Kết quả này cũng tương đồng với thực nghiệm về hoá rắn tiểu phân nano bằng phương pháp phun sấy của X. Li và cs (2010) [9]. Trong nghiên cứu này, kích thước tiểu phân pha phân tán tăng từ 84,86-140,6 nm khi sử dụng maltodextrin làm chất mang cho quá trình phun sấy.



Hình 3. Thành phẩm bột phun sấy hỗn dịch nano curcumin.

3.5. Kết quả nghiên cứu tính chất của curcumin trong thành phẩm bột phun sấy

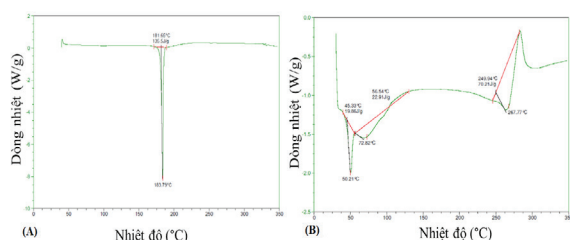
Kết quả phân tích phổ nhiễu xạ tia X (XRD):



Hình 4. XRD của curcumin nguyên liệu (A) và bột thành phẩm (B).

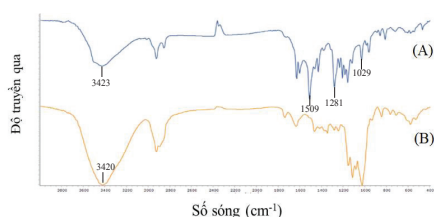
XRD là kỹ thuật dùng để phân tích nhanh, chủ yếu được dùng để xác định pha của vật liệu tinh thể. Mật độ và cường độ các đỉnh trong phổ XRD thể hiện mức độ kết tinh của dược chất [10]. Kết quả được trình bày ở hình 4 cho thấy, phổ nhiễu xạ tia X của curcumin nguyên liệu có nhiều đỉnh với cường độ lớn ở 8,64, 14,5, 17,22, 23,2, 24,31 và 25,62°, chứng tỏ curcumin tồn tại chủ yếu ở dạng kết tinh. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của F. Donsi và cs (2010) [11] về phổ nhiễu xạ tia X của curcumin. Trong khi mẫu bột thành phẩm phun sấy có mật độ và cường độ đỉnh đã giảm đi đáng kể so với mẫu nguyên liệu ban đầu, đồng thời không còn các đỉnh đặc trưng ở 8,64, 14,5, và 17,22°, chứng tỏ curcumin trong bột thành phẩm đã chuyển một phần sang trạng thái vô định hình. Kết quả này cũng tương tự như một số nghiên cứu về tính chất của curcumin trong nano curcumin [12] và trong bột phun sấy chứa curcumin [11].

Kết quả phân tích giản đồ nhiệt vi sai: Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) là công cụ nhiệt động lực học dùng để đánh giá trực tiếp sự hấp thu năng lượng nhiệt xảy ra ở một mẫu trong phạm vi tăng hoặc giảm nhiệt độ quy định. DSC thường được sử dụng để xác định nhiệt độ chuyển nhiệt của các chất trong dung dịch, chất rắn hoặc huyền phù [13]. Giản đồ nhiệt vi sai ở hình 5A cho thấy nhiệt độ nóng chảy của curcumin khoảng 183,8°C. Tuy nhiên, giản đồ nhiệt vi sai của bột thành phẩm (hình 5B) không có đỉnh ở vị trí tương tự. Kết quả này bổ sung thêm cho kết quả XRD chứng tỏ curcumin trong bột thành phẩm đã chuyển một phần sang trạng thái vô định hình.



Hình 5. Giản đồ nhiệt vi sai của curcumin nguyên liệu (A) và bột thành phẩm (B).

Kết quả phân tích phổ hồng ngoại FT-IR:



Hình 6. Phổ hồng ngoại của curcumin (A), bột phun sấy (B).

Phân tích phổ hồng ngoại giúp xác định được các loại dao động đặc trưng của các liên kết hay các nhóm chức có trong phân tử. Phổ hồng ngoại của curcumin (hình 6A) cho các đỉnh đặc trưng ở 3423 (nhóm OH phenol), 1509, 1281 và 1029 cm^{-1} . Kết quả thể hiện tương tự trong nghiên cứu của L. Pathak và cs (2015) [14]. Phổ hồng ngoại của mẫu bột phun sấy (hình 6B) đỉnh ở 3420 cm^{-1} cho thấy có sự chuyển dịch so với đỉnh ở 3423 cm^{-1} của curcumin, đồng thời có sự mất hoặc chuyển dịch các đỉnh ở vùng 1600-1400 cm^{-1} so với phổ hồng ngoại của curcumin. Điều này cho thấy có thể có sự tương tác ở nhóm OH phenolic và nhóm C=O của curcumin. Kết quả này phù hợp với kết quả phân tích nhiệt vi sai đã nêu trên.

4. Kết luận

Các thông số tối ưu của quá trình phun sấy nano curcumin đã được thiết lập thành công bằng phần mềm Design-Expert phiên bản 11.0.4.0 (trial) với mô hình thực nghiệm I-Optimal. Phân tích phổ XRD cho thấy curcumin trong bột thành phẩm đã chuyển một phần sang trạng thái vô định hình, phân tích nhiệt quét vi sai và phân tích phổ hồng ngoại cho thấy có sự liên kết giữa chitosan, curcumin và lipoid S100. Bột phun sấy nano curcumin có thể được ứng dụng để tạo ra sản phẩm như viên nang nano curcumin, kem bôi ngoài chứa nano curcumin...

nhằm góp phần làm đa dạng hóa, cải thiện chất lượng và hiệu quả cùng các sản phẩm chứa curcumin khác trên thị trường. Tuy nhiên, để có thể ứng dụng vào sản phẩm, bột phun sấy nano curcumin cần được tiêu chuẩn hóa, đánh giá độ ổn định, khảo sát lại một số hoạt tính sinh học đặc trưng và đánh giá độc tính liên quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] L. Hu, Q. Hu, C. Yang (2018), "Spray-dried curcumin nanoemulsion: a new road to improvement of oral bioavailability of curcumin", *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 31(1), pp.169-173.
- [2] A. Gharsallaoui, G. Roudaut, O. Chambin, et al. (2007), "Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview", *Food Research International*, 40(9), pp.1107-1121.
- [3] B.T. Tung, N.T. Hai, P.K. Son (2018), "Research preparation of curcumin in phytosome and PEGylated form", *VNU Journal of Science*, 34(1), pp.29-41 (in Vietnamese).
- [4] D.T.H. Anh, N.X. Duc (2020), "Preparation of curcumin nano emulsion using phase inversion method", *Pharmaceutical Research & Drug Information*, 11(1+2), pp.29-34 (in Vietnamese).
- [5] F. Sonvico, A. Cagnani, A. Rossi, et al. (2006), "Formation of self-organized nanoparticles by lecithin/chitosan ionic interaction", *International Journal of Pharmaceutics*, 324, pp.67-73.
- [6] L.C. Chen, et al. (2016), "Development and characterization of lecithinbased self-assembling mixed polymeric micellar (saMPMs) drug delivery systems for curcumin", *Sci. Rep.*, 6, DOI: 10.1038/srep37122.
- [7] B.B. Patel, J.K. Patel, S. Chakraborty, D. Shukla (2015), "Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement", *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(4), pp.352-365.
- [8] S.Z. Munawiroh, V. Lipipun, G.C. Ritthidej (2018), "Optimization of redispersible spray dried powder of chitosan coated solid lipid-based nanosystems", *International Journal of Drug Delivery Technology*, 8(1), pp.19-32.
- [9] X. Li, N. Anton, C. Arpagaus, F. Belleiteix, T.F. Vandamme (2010), "Nanoparticles by spray drying using innovative new technology: The Büchi nano spray dryer B-90", *Journal of Controlled Release*, 147(2), pp.304-310.
- [10] F. Sima, C. Ristoscu, L. Dutu et al. (2016), "Laser thin films deposition and characterization for biomedical applications", *Laser Surface Modification of Biomaterials*, Woodhead Publishing, United Kingdom, pp.77-125.
- [11] F. Donsi, Y. Wang, J. Li, Q. Huang (2010), "Preparation of curcumin sub-micrometer dispersions by high-pressure homogenization", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(5), pp.2848-2853.
- [12] W. Wang, R. Zhu, Q. Xie, et al. (2012), "Enhanced bioavailability and efficiency of curcumin for the treatment of asthma by its formulation in solid lipid nanoparticles", *International Journal of Nanomedicine*, 7, pp.3667-3677.
- [13] P. Gill, T.T. Moghadam, B. Ranjbar (2010), "Differential scanning calorimetry techniques: Applications in biology and nanoscience", *Journal of Biomolecular Techniques*, 21(4), pp.167-193.
- [14] L. Pathak, A. Kanwal, Y. Agrawal (2015), "Curcumin loaded self assembled lipid-biopolymer nanoparticles for functional food applications", *Journal of Food Science and Technology*, 52(10), pp.6143-6156.