

NGHIÊN CỨU SINH KHẢ DỤNG *IN VIVO* CỦA CHẾ PHẨM M3NC-MTC-CUR DÙNG CHO ĐƯỜNG UỐNG HOẶC QUA DA

Nguyễn Xuân Thành

Viện Nghiên cứu Khoa học và Ứng dụng, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội 2

TÓM TẮT

Curcumin (CUR) có nhiều tác dụng sinh học và an toàn với con người nhưng có sinh khả dụng thấp. Mạng lưới 3D-nano-cellulose (M3NC) được tạo ra từ *Acetobacter xylinum* trong môi trường chuẩn (MTC) dùng làm vật liệu mang CUR tạo chế phẩm M3NC-MTC-CUR đã được chứng minh có khả năng giải phóng curcumin kéo dài *in vitro*. Mục đích của nghiên cứu này nhằm đánh giá sinh khả dụng *in vivo* của chế phẩm M3NC-MTC-CUR dùng cho đường uống hoặc dùng qua da. Hàm lượng CUR trong huyết tương thô sau khi dùng chế phẩm được phân tích định lượng bởi sử dụng sắc ký lỏng siêu hiệu năng (UPLC). Các thông số được động học như nồng độ CUR cực đại (C_{max}), thời gian đạt nồng độ CUR cực đại (T_{max}), diện tích dưới đường cong (AUC), thời gian bán hủy của CUR ($t_{1/2}$),... được tính thông qua chương trình PKSolver. Kết quả dùng đường uống hoặc dùng qua da chế phẩm M3NC-MTC-CUR ở thỏ đều cho thấy chế phẩm có thể tạo hệ mang CUR giải phóng kéo dài. Sinh khả dụng *in vivo* của M3NC-MTC-CUR dùng đường uống là 342%, trong khi chế phẩm này dùng qua da ở cùng nồng độ CUR có sinh khả dụng *in vivo* là 368%. Chế phẩm M3NC-MTC-CUR đã làm tăng sinh khả dụng của CUR so với CUR nguyên chất ở cả đường uống và đường qua da ở thỏ.

Từ khóa: Curcumin (CUR); đường uống; đường qua da; sinh khả dụng *in vivo*; mạng lưới 3D-nano-cellulose (M3NC)

Ngày nhận bài: 07/6/2019; Ngày hoàn thiện: 15/7/2019; Ngày đăng: 09/9/2019

STUDY ON THE *IN VIVO* BIOAVAILABILITY OF 3DNC-SM-CUR FOR ORAL OR TRANSDERMAL ADMINISTRATION

Nguyen Xuan Thanh

Institute of Scientific Research and Applications (ISA), Hanoi Pedagogical University 2 (HPU2)

ABSTRACT

Curcumin (CUR) has many biological effects and safety for human but has low bioavailability. 3D-nano-cellulose (3DNC) networks were produced by *Acetobacter xylinum* in standard medium (SM) used as CUR carrying material, 3DNC-SM-CUR has been proven to prolonged release curcumin *in vitro*. The purpose of this study was to evaluate the *in vivo* bioavailability of 3DNC-SM-CUR for oral or transdermal administration. The concentration of CUR in rabbit plasma after use of 3DNC-SM-CUR was quantitatively analyzed by using ultra performance liquid chromatography (UPLC). The pharmacokinetic parameters such as maximum CUR concentration (C_{max}), maximum CUR concentration time (T_{max}), area under curve (AUC), CUR half-life ($t_{1/2}$), and so on were calculated using the compartmental method with PKSolver program. The results of oral or transdermal administration of 3DNC-SM-CUR in rabbits showed that 3DNC-SM-CUR can create a prolonged CUR release system. The *in vivo* bioavailability of 3DNC-SM-CUR administered orally was 342%, while 3DNC-SM-CUR was administered in the transdermal patch at the same CUR concentration with an *in vivo* bioavailability of 368%. 3DNC-SM-CUR has increased CUR bioavailability compared to pure CUR in both oral and transdermal administration in rabbits.

Keywords: Curcumin (CUR); oral administration; transdermal administration; *in vivo* bioavailability; 3D-nano-cellulose networks (3DNC)

Received: 07/6/2019; Revised: 15/7/2019; Published: 09/9/2019

Email: nguyentuanh@hpu2.edu.vn

1. Giới thiệu

Mạng lưới 3D-nano-cellulose (M3NC) là một loại nguyên liệu mới do vi khuẩn *Acetobacter xylinum* tạo ra có nhiều ứng dụng trong các lĩnh vực khác nhau. M3NC đã được nghiên cứu dùng làm tá dược, mặt nạ dưỡng da, mạch máu nhân tạo, màng sinh học trị bỏng và đặc biệt sử dụng làm hệ vận tải và phân phối thuốc [1]. Việc sử dụng M3NC làm màng bọc paracetamol cho thấy màng M3NC giúp cho thuốc được giải phóng một cách kéo dài làm tăng hiệu quả sử dụng của thuốc [2]. M3NC đã được dùng như chất nền nạp famotidine và tizanidine để tạo hệ mang thuốc cho thấy M3NC có tiềm năng dùng cho đường uống [1]. Màng M3NC mang thuốc dùng qua da đã được nghiên cứu bằng cách tải tetracycline cho thấy màng M3NC không chỉ có khả năng mang mà còn đề xuất một mô hình cho giải phóng thuốc qua màng [3]. Màng M3NC còn được dùng cho việc thẩm thấu qua da của nhiều thuốc như diclofenac, ibuprofen,... cho kết quả tích cực [4, 5]. Gần đây, nhóm nghiên cứu của chúng tôi đã sử dụng M3NC cho việc nghiên cứu sự mang và giải phóng berberine cho thấy thuốc đã được giải phóng kéo dài *in vitro* từ M3NC [6]. Sinh khả dụng *in vivo* của chế phẩm M3NC nạp famotidine đã được chúng tôi nghiên cứu và đánh giá; kết quả cho thấy chế phẩm M3NC nạp famotidine đã làm tăng sinh khả dụng *in vivo* của famotidine so với viên nén famotidine thương mại [7]. Các hoạt động được lý tiềm năng của curcumin (CUR) trong các rối loạn viêm, bệnh tim mạch, ung thư, bệnh Alzheimer và rối loạn thần kinh đã được chứng minh. Tuy nhiên, ứng dụng lâm sàng của CUR bị hạn chế nghiêm trọng bởi những nhược điểm chính của nó như độ hòa tan thấp, sinh khả dụng kém và chuyển hóa nhanh [8]. Nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra rằng CUR được giải phóng chậm và giải phóng kéo dài *in vitro* từ chế phẩm M3NC-MTC-CUR [9]. Vì thế, chúng tôi cho rằng M3NC-MTC-CUR có thể tạo hệ trị liệu phóng thích kéo dài nhằm làm tăng sinh khả dụng của CUR. Mục đích

của nghiên cứu này nhằm đánh giá sinh khả dụng *in vivo* của chế phẩm M3NC-MTC-CUR dùng cho đường uống hoặc dùng qua da.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Vật liệu và thiết bị

- Hóa chất: Curcumin (95%, Apollo, Ấn Độ); Acetonitril (Merck, grade $\geq 99,8\%$), Methanol (Merck, grade $\geq 99,8\%$), Ethyl acetat (Merck, 99,5%), Acid acetic (Merck, 99,8%),...; các hóa chất khác đạt tiêu chuẩn dùng trong sắc ký và phân tích.

- Chế phẩm: Vật liệu 3D-nano-cellulose (M3NC) được tạo ra từ *Acetobacter xylinum* trong môi trường chuẩn của Hestrin và Schramm (MTC) chứa curcumin (M3NC-MTC-CUR) ở dạng viên dùng cho đường uống hoặc dạng miếng dùng qua da được Viện Nghiên cứu Khoa học và Ứng dụng - Trường Đại học Sư phạm Hà Nội 2 cung cấp theo kết quả từ các nghiên cứu trước đây [10].

- Thiết bị: Hệ sắc ký lỏng siêu hiệu năng (Acquity UPLC H-Class, kết hợp khối phổ Xevo TQD, Waters, Mỹ); thiết bị lắc (xor Vortex ZX3, Velp Scientifica, Mỹ); thiết bị bốc hơi dung môi ở áp suất giảm (Centrivap solvent system, Labconco, Mỹ); tủ lạnh sâu (MDF 236, Sanyo, Nhật); một số thiết bị nghiên cứu khác.

2.2. Động vật thí nghiệm

Thỏ trắng khỏe mạnh, khối lượng khoảng 2,5-2,7 kg, 3-3,5 tháng tuổi, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, được cung cấp từ Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương. Thỏ được cho thích nghi với điều kiện phòng thí nghiệm ít nhất một tuần và cho nhịn đói 12 giờ, chỉ uống nước trước khi thí nghiệm.

2.3. Nghiên cứu giải phóng curcumin *in vivo* từ M3NC-MTC-CUR dùng cho đường uống

- Thiết kế thí nghiệm: Thỏ thí nghiệm gồm 6 con được chia thành 2 nhóm ($n = 3$ cho mỗi nhóm). Mỗi thỏ cho uống 10 viên chế phẩm (kích thước: 1,0x1,7x1,7 cm) hoặc 01 dung dịch curcumin với liều đơn có nồng độ 144

mg/thỏ: nhóm 1 (chế phẩm M3NC-MTC-CUR), nhóm 2 (dung dịch curcumin).

- Phương pháp lấy mẫu: Lấy mẫu máu thỏ vào thời gian trước khi cho thỏ dùng thuốc (0 giờ) thu được mẫu trắng không có được chất, sau đó lấy máu lần lượt từ 0,5 giờ, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ, 12 giờ, và 24 giờ sau khi cho thỏ dùng thuốc. Chọn tĩnh mạch thích hợp, máu được lấy ở sau tai thỏ. Dùng mũi kim đã sát khuẩn trích tĩnh mạch sau tai thỏ, hứng máu vào ống nghiệm có chứa sẵn chất chống đông máu (EDTA). Ngay sau khi lấy, mỗi mẫu máu được lắc nhẹ nhàng để đảm bảo trộn hoàn toàn với các thuốc chống đông máu và ngay lập tức ly tâm ở 5000 vòng/phút trong 10 phút ở 4°C để tách huyết tương. Huyết tương (plasma) nổi sẽ được chuyển sang ống sạch và tiến hành phân tích [7, 11-13].

- Định lượng curcumin trong huyết tương thỏ bằng UPLC.

2.4. Nghiên cứu giải phóng curcumin in vivo từ M3NC-MTC-CUR dùng qua da

- Thiết kế thí nghiệm: Trước thử nghiệm một ngày, cho thỏ lên bàn kẹp ở vị trí ổn định. Dùng bông gòn ẩm làm sạch lông thỏ ở vùng giữa lưng đều hai bên cột sống một khoảng đủ rộng để đặt màng M3NC-MTC-CUR và bôi dung dịch curcumin. Thỏ thí nghiệm gồm 6 con được chia thành 2 nhóm ($n = 3$ cho mỗi nhóm). Mỗi thỏ được đắp trên da 2 miếng chế phẩm (kích thước: 0,5x3,7x7,7 cm) hoặc được bôi trên da dung dịch curcumin với liều đơn có nồng độ 158 mg/thỏ: nhóm 1 (chế phẩm M3NC-MTC-CUR), nhóm 2 (dung dịch curcumin).

- Phương pháp lấy mẫu: Tương tự như nội dung trong mục 2.3.

- Định lượng curcumin trong huyết tương thỏ bằng UPLC.

2.5. Điều kiện sắc ký

Trên cơ sở tham khảo các tài liệu đã công bố [14-18], chúng tôi đã khảo sát, tối ưu hóa các điều kiện sắc ký và lựa chọn được các kết quả

sau: Cột thép không gỉ C18 (15 cm x 4,6 cm, 5 μ m); Tốc độ dòng: 1,2 ml/phút; Detector: bước sóng 425 nm; Nhiệt độ: 40°C; Thể tích tiêm mẫu: 200 μ l; Pha động: Acetonitril và acid acetic 2% (50/50, v/v), lọc qua màng lọc 0,45 μ m và đuổi khí. Kết quả khảo sát quy trình xử lý mẫu chọn được dung môi pha mẫu là methanol. Phương pháp được thẩm định đạt yêu cầu dùng phân tích curcumin trong huyết tương thỏ về tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, độ tuyến tính, giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng, độ lặp lại, độ đúng và khoảng xác định.

2.6. Thông số đánh giá sinh khả dụng in vivo

Nồng độ cực đại (C_{max}), thời gian đạt nồng độ cực đại (T_{max}), diện tích dưới đường cong (AUC), thời gian bán hủy của thuốc ($t_{1/2}$).

$$SKD_{\text{tương đối}} = \frac{AUC_{\text{thu}} \times D_{\text{chuan}}}{AUC_{\text{chuan}} \times D_{\text{thu}}} \times 100 \quad (1).$$

Trong công thức 1: AUC_{thu} là diện tích dưới đường cong của thuốc thử; AUC_{chuan} là diện tích dưới đường cong của thuốc đối chiếu; D_{thu} là liều sử dụng của thuốc thử; D_{chuan} là liều sử dụng của thuốc đối chiếu. Nếu chế phẩm thử có $SKD = 80-125\%$ so với chế phẩm đối chiếu sẽ được coi là tương đương sinh học với chế phẩm đối chiếu [19].

2.7. Xử lý số liệu

Sử dụng Microsoft Excel để xử lý số liệu thực nghiệm. Kết quả được biểu diễn dưới dạng “giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn”. Giá trị trung bình của hai mẫu được kiểm định giả thiết bằng test thống kê. Những khác biệt được coi là có ý nghĩa khi giá trị $p < 0,05$. Các thông số được động học được tính toán, xử lý bằng chương trình bổ sung cho phân tích dữ liệu trong Microsoft Excel (PKSolver) [20].

3. Kết quả và bàn luận

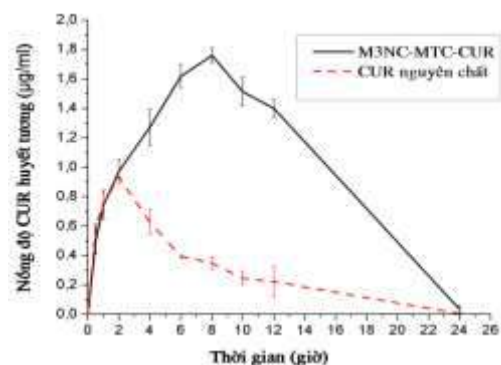
3.1. Sự giải phóng curcumin in vivo từ M3NC-MTC-CUR dùng cho đường uống

Các mẫu huyết tương thỏ thu được sau khi cho uống chế phẩm viên M3NC-MTC-CUR hoặc uống dung dịch CUR với cùng nồng độ 144 mg/thỏ được xử lý và định lượng theo

phương pháp UPLC. Kết quả xác định nồng độ CUR trong huyết tương thể hiện ở bảng 1 và hình 1 cho thấy, vào 2 giờ đầu khảo sát, nồng độ CUR trong huyết tương tăng nhanh ở cả thỏ uống chế phẩm M3NC-MTC-CUR hoặc uống dung dịch CUR. Tuy nhiên, sau thời điểm 2 giờ đầu, nồng độ CUR tiếp tục tăng ở thỏ uống chế phẩm M3NC-MTC-CUR nhưng nồng độ bắt đầu giảm ở thỏ uống dung dịch CUR. Nồng độ CUR ở thỏ uống chế phẩm M3NC-MTC-CUR đạt giá trị cực đại sau 8 giờ, sau đó giảm nhẹ và kéo dài đến 12 giờ.

Bảng 1. Nồng độ curcumin trong huyết tương thỏ sau khi uống chế phẩm M3NC-MTC-CUR và dung dịch curcumin ở cùng nồng độ 144 mg/thỏ ($n = 3$)

Thời gian (giờ)	M3NC-MTC-CUR (µg/ml)	Dung dịch CUR (µg/ml)
0	0,0000 ± 0,0000	0,0000 ± 0,0000
0,5	0,5054 ± 0,0956	0,6011 ± 0,0163
1	0,7436 ± 0,0980	0,7579 ± 0,0609
2	0,9728 ± 0,0806	0,9349 ± 0,0447
4	1,2696 ± 0,1225	0,6257 ± 0,0805
6	1,6185 ± 0,0812	0,3936 ± 0,0099
8	1,7607 ± 0,0503	0,3477 ± 0,0403
10	1,5121 ± 0,0983	0,2461 ± 0,0472
12	1,3985 ± 0,0590	0,2229 ± 0,1050
24	0,0355 ± 0,0231	0,0048 ± 0,0015



Hình 1. Biểu diễn nồng độ curcumin trong huyết tương thỏ theo thời gian (đường uống)

Các thông số liên quan đến hấp thụ thuốc qua đường uống trên các nhóm thỏ uống chế phẩm M3NC-MTC-CUR hoặc uống dung dịch CUR được trình bày ở bảng 2. Kết quả cho thấy, nhóm thỏ uống chế phẩm M3NC-MTC-CUR hoặc uống dung dịch CUR đạt được C_{max} sau lần lượt là 8 hoặc 2 giờ, chứng

tỏ, dung dịch CUR được hấp thụ nhanh hơn so với CUR được nạp trong M3NC-MTC. Nồng độ thuốc cực đại trong huyết tương, thời gian bán thải ($t_{1/2}$) và giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) của chế phẩm M3NC-MTC-CUR đều cao hơn so với dung dịch CUR. T_{max} của chế phẩm M3NC-MTC-CUR cao hơn dung dịch CUR chứng tỏ vật liệu M3NC-MTC nạp CUR có thể giúp CUR giải phóng kéo dài. Sinh khả dụng in vivo của chế phẩm M3NC-MTC-CUR là SKD tương đối = $(24,72 \times 100 / 7,25) \% = 342\%$. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu trước đây [7] đã chứng minh các loại vật liệu M3NC nạp famotidine đã làm tăng sinh khả dụng của famotidine so với viên nén famotidine thương mại khi dùng cho đường uống. Tuy nhiên, dùng vật liệu M3NC-MTC nạp famotidine cho sinh khả dụng in vivo của vật liệu thấp hơn so với nghiên cứu này (172%) [7]. Điều này có thể giải thích do đặc điểm của 2 loại thuốc này khác nhau, sự tương tác giữa thuốc và vật liệu có thể khác nhau. Như vậy, vật liệu M3NC-MTC nạp CUR đã giúp cải thiện sinh khả dụng của CUR so với dạng dung dịch CUR.

Bảng 2. Thông số dược động học trung bình của chế phẩm M3NC-MTC-CUR và dung dịch curcumin (dùng qua đường uống)

Thông số	Đơn vị	M3NC-MTC-CUR (µg/ml)	Dung dịch CUR (µg/ml)
T_{max}	giờ	8	2
C_{max}	µg/ml	1,7607	0,9349
$t_{1/2}$	giờ	2,46	2,35
AUC_{0-t}	giờ.µg/ml	24,72	7,24
$AUC_{0-\infty}$	giờ.µg/ml	24,85	7,25
$MRT_{0-\infty}$	h	8,76	6,01

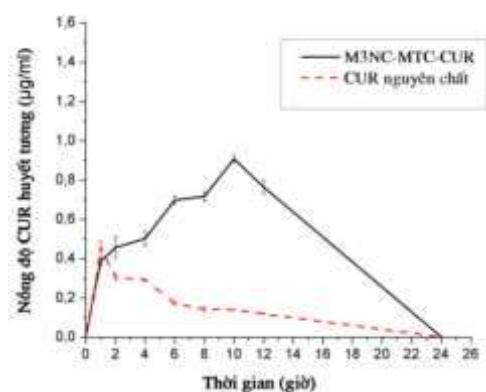
3.2. Sự giải phóng curcumin in vivo từ M3NC-MTC-CUR dùng qua da

Các mẫu huyết tương thỏ thu được sau khi cho dán trên da thỏ chế phẩm viên M3NC-MTC-CUR hoặc bôi dung dịch CUR trên da thỏ với cùng nồng độ 158 mg/thỏ được xử lý và định lượng theo phương pháp UPLC. Kết quả xác định nồng độ CUR trong huyết tương

thỏ thể hiện ở bảng 3 và hình 2 cho thấy, vào giờ đầu đầu tiên khi khảo sát, nồng độ CUR trong huyết tương thỏ tăng nhanh ở cả thỏ dán trên da chế phẩm màng M3NC-MTC-CUR hoặc bôi dung dịch CUR trên da. Tuy nhiên, sau thời điểm giờ đầu tiên, nồng độ CUR tiếp tục tăng ở thỏ dán trên da chế phẩm màng M3NC-MTC-CUR nhưng nồng độ bắt đầu giảm ở thỏ bôi dung dịch CUR trên da. Nồng độ CUR ở thỏ dán trên da chế phẩm màng M3NC-MTC-CUR đạt giá trị cực đại sau 10 giờ, sau đó giảm nhẹ và kéo dài đến 12 giờ.

Bảng 3.1 Nồng độ curcumin trong huyết tương thỏ sau khi dán ở da M3NC-MTC-CUR và bôi dung dịch curcumin ở cùng nồng độ 158 mg/thỏ ($n = 3$)

Thời gian (giờ)	M3NC-MTC-CUR ($\mu\text{g/ml}$)	Dung dịch CUR ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,0000 $\pm$ 0,0000	0,0000 $\pm$ 0,0000
0,5	0,2054 $\pm$ 0,0062	0,2011 $\pm$ 0,0036
1	0,3870 $\pm$ 0,0208	0,4579 $\pm$ 0,0352
2	0,4561 $\pm$ 0,0552	0,3049 $\pm$ 0,0186
4	0,5029 $\pm$ 0,0353	0,2923 $\pm$ 0,0059
6	0,6985 $\pm$ 0,0189	0,1736 $\pm$ 0,0101
8	0,7174 $\pm$ 0,0244	0,1444 $\pm$ 0,0121
10	0,9088 $\pm$ 0,0165	0,1394 $\pm$ 0,0021
12	0,7652 $\pm$ 0,0353	0,1196 $\pm$ 0,0041
24	0,0028 $\pm$ 0,0005	0,0018 $\pm$ 0,0003



Hình 2. Biểu diễn nồng độ curcumin trong huyết tương thỏ theo thời gian (dùng chế phẩm qua da)

Các thông số liên quan đến hấp thụ thuốc qua da trên các nhóm thỏ dán trên da chế phẩm màng M3NC-MTC-CUR hoặc bôi dung dịch CUR trên da được trình bày ở bảng 4. Kết quả cho thấy, nhóm thỏ dán trên da chế phẩm màng M3NC-MTC-CUR hoặc bôi dung dịch CUR trên da đạt được $C_{\max}$ sau lần lượt là 10

hoặc 1 giờ, chứng tỏ, dung dịch CUR được hấp thụ qua da nhanh hơn so với CUR được nạp trong M3NC-MTC. Nồng độ thuốc cực đại trong huyết tương, thời gian bán thải ($t_{1/2}$) và giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) của chế phẩm màng M3NC-MTC-CUR đều cao hơn so với bôi dung dịch CUR. $T_{\max}$ của chế phẩm màng M3NC-MTC-CUR cao hơn dung dịch CUR chứng tỏ vật liệu màng M3NC-MTC nạp CUR có thể giúp CUR giải phóng kéo dài. Sinh khả dụng in vivo của chế phẩm màng M3NC-MTC-CUR là SKD tương đối = $(12,16 \times 100 / 3,3) \% = 368\%$. Như vậy, vật liệu màng M3NC-MTC nạp CUR đã giúp cải thiện sinh khả dụng của CUR so với dạng dung dịch CUR khi dùng qua da.

Bảng 4. Thông số dược động học trung bình của chế phẩm M3NC-MTC-CUR và dung dịch curcumin (dùng qua da)

Thông số	Đơn vị	M3NC-MTC-CUR ($\mu\text{g/ml}$)	Dung dịch CUR ($\mu\text{g/ml}$)
$T_{\max}$	giờ	10	1
$C_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	0,9088	0,4579
$t_{1/2}$	giờ	2,15	1,60
AUC_{0-t}	giờ. $\mu\text{g/ml}$	12,16	3,30
$AUC_{0-\infty}$	giờ. $\mu\text{g/ml}$	12,16	3,30
$MRT_{0-\infty}$	h	8,93	6,44

Chế phẩm M3NC-MTC-CUR đã làm tăng sinh khả dụng của CUR so với CUR nguyên chất ở cả đường uống và đường qua da ở thỏ. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu sự giải phóng CUR từ chế phẩm M3NC-MTC-CUR in vitro [9]. Vật liệu M3NC-MTC gồm các sợi nano-cellulose có độ cấu trúc ổn định, không có sự thay đổi nhiều về kích thước các lỗ và cấu trúc hệ mạng lưới 3D nano-cellulose trước và sau khi nạp CUR, có sự tương tác giữa CUR và vật liệu M3NC (kết quả đo phổ FT-IR) [10]; các yếu tố này đã giúp cho CUR được bảo vệ trong cấu trúc M3NC và giúp CUR giải phóng chậm từ vật liệu này.

4. Kết luận

Hàm lượng CUR trong huyết tương thỏ sau khi dùng chế phẩm được phân tích định lượng

bởi sử dụng sắc ký lỏng siêu hiệu năng (UPLC). Kết quả dùng đường uống hoặc dùng qua da chế phẩm M3NC-MTC-CUR ở thỏ đều cho thấy chế phẩm có thể tạo hệ vận tải CUR giải phóng kéo dài. Sinh khả dụng *in vivo* của M3NC-MTC-CUR dùng đường uống là 342%, trong khi chế phẩm này dùng qua da có sinh khả dụng *in vivo* là 368%. M3NC-MTC-CUR đã làm tăng sinh khả dụng của CUR so với CUR nguyên chất ở cả đường uống và đường qua da ở động vật thí nghiệm. Chế phẩm M3NC-MTC-CUR có tiềm năng sử dụng như một hệ trị liệu giải phóng CUR kéo dài nhằm tăng sinh khả dụng và hiệu quả sinh học của thuốc.

Lời cảm ơn

Kết quả nghiên cứu được tài trợ kinh phí từ đề tài KHCN cấp Bộ, mã số: B2017-SP2-09. Xin trân trọng cảm ơn các thành viên đề tài đã đóng góp thực hiện các nội dung nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. M. Badshah, H. Ullah, S. A. Khan, J. K. Park, T. Khan, "Preparation, characterization and in-vitro evaluation of bacterial cellulose matrices for oral drug delivery", *Cellulose*, Vol. 24, No. 11, pp. 5041-5052, 2017.
- [2]. M. M. Abeer, M. C. Mohd Amin, C. Martin, "A review of bacterial cellulose-based drug delivery systems: their biochemistry, current approaches and future prospects", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Vol. 66, pp. 1047-1061, 2014.
- [3]. I. F. Almeida, T. Pereira, N. H. Silva, F. P. Gomes, A. J. Silvestre, C. S. Freire, J. M. Sousa Lobo, P. C. Costa, "Bacterial cellulose membranes as drug delivery systems: An *in vivo* skin compatibility study", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 86, No. 3, pp. 332-336, 2014.
- [4]. N. H. Silva, A. F. Rodrigues, I. F. Almeida, P. C. Costa, C. Rosado, C. P. Neto, A. J. Silvestre, C. S. Freire, "Bacterial cellulose membranes as transdermal delivery systems for diclofenac: *in vitro* dissolution and permeation studies", *Carbohydrate Polymers*, Vol. 106, pp. 264-269, 2014.
- [5]. E. Trovatti, C. S. Freire, P. C. Pinto, I. F. Almeida, P. Costa, A. J. Silvestre, C. P. Neto, C. Rosado, "Bacterial cellulose membranes applied in topical and transdermal delivery of lidocaine hydrochloride and ibuprofen: *in vitro* diffusion studies", *Int. J. Pharm.*, Vol. 435, No. 1, pp. 83-87, 2012.
- [6]. L. Huang, X. Chen, Nguyen Xuan Thanh, H. Tang, L. Zhang, G. Yang, "Nano-cellulose 3D-networks as controlled-release drug carriers", *Journal of Materials Chemistry B (Materials for biology and medicine)*, Vol. 1, pp. 2976-2984, 2013.
- [7]. Nguyễn Xuân Thành, "Đánh giá sinh khả dụng *in vivo* của famotidine từ vật liệu mạng lưới 3D-nano-cellulose nạp famotidine được tạo ra từ *Acetobacter xylinum* trong một số môi trường nuôi cấy", *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược*, T. 34, S. 2, tr. 19-25, 2018.
- [8]. M. Sun, X. Su, B. Ding, X. He, X. Liu, A. Yu, H. Lou, G. Zhai, "Advances in nanotechnology-based delivery systems for curcumin", *Nanomedicine (Lond)*, Vol. 7, No. 7, pp. 1085-1100, 2012.
- [9]. Nguyễn Xuân Thành, "Đánh giá sự giải phóng curcumin của vật liệu cellulose vi khuẩn nạp curcumin định hướng dùng qua đường uống", *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Đại học Thái Nguyên*, T. 184, S. 08, tr. 17-21, 2018.
- [10]. Nguyễn Xuân Thành, "Nghiên cứu một số đặc tính của mạng lưới 3D-nano-cellulose nạp curcumin được sản xuất từ vi khuẩn *Acetobacter xylinum*", *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Đại học Thái Nguyên*, T. 184, S. 08, tr. 83-88, 2018.
- [11]. Phan Thị Huyền Vy, Bùi Minh Thy, Phùng Thị Kim Huệ, Nguyễn Xuân Thành, Triệu Nguyên Trung, "Thẩm định phương pháp phân tích định lượng famotidine trong huyết tương thỏ", *Tạp chí Y học Thực hành*, T. 1, S. 1066, tr. 46-50, 2018.
- [12]. Nguyen Xuan Thanh, L. Huang, L. Liu, A. M. E. Abdalla, M. Gauthier, and G. Yang, "Chitosan-coated nano-liposomes for the oral delivery of berberine hydrochloride", *Journal of Materials Chemistry B (Materials for biology and medicine)*, Vol. 2, pp. 7149-7159, 2014.
- [13]. M. Purpura, R. P. Lowery, J. M. Wilson, H. Mannan, G. Münch, V. Razmovski-Naumovski, "Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects", *Eur. J. Nutr.*, Vol. 57, No. 3, pp. 929-938, 2018.
- [14]. L. Hu, D. Kong, Q. Hu, N. Gao, S. Pang, "Evaluation of high-performance curcumin nanocrystals for pulmonary drug delivery both *in vitro* and *in vivo*", *Nanoscale Res. Lett.*, Vol. 10, No. 1, pp. 1-9, 2015.
- [15]. V. Kakkar, S. Singh, D. Singla, S. Sahwney, A. S. Chauhan, G. Singh, I. P. Kaur, "Pharmacokinetic applicability of a validated

liquid chromatography tandem mass spectroscopy method for orally administered curcumin loaded solid lipid nanoparticles to rats”, *J. Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, Vol. 878, No. 32, pp. 3427-3431, 2010.

[16]. J. Li, Y. Jiang, J. Wen, G. Fan, Y. Wu, C. Zhang, “A rapid and simple HPLC method for the determination of curcumin in rat plasma: assay development, validation and application to a pharmacokinetic study of curcumin liposome”, *Biomed Chromatogr.*, Vol. 23, No. 11, pp. 1201-1207, 2009.

[17]. Z. Ma, A. Shayeganpour, D. R. Brocks, A. Lavasanifar, J. Samuel, “High-performance liquid chromatography analysis of curcumin in rat plasma: application to pharmacokinetics of polymeric

micellar formulation of curcumin”, *Biomed Chromatogr.*, Vol. 21, No. 5, pp. 546-552, 2007.

[18]. A. Mishra, G. Dewangan, W. R. Singh, S. Hazra, T. K. Mandal, “A simple reversed phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) method for determination of curcumin in aqueous humor of rabbit”, *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, Vol. 5, No. 3, pp. 147-149, 2014.

[19]. Trần Thị Thu Hằng, *Dược động học lâm sàng*, Nxb Phương Đông, Hà Nội, 2009.

[20]. Y. Zhang, M. Huo, J. Zhou, S. Xie, “PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel”, *Comput Methods Programs Biomed.*, Vol. 99, No. 3, pp. 306-314, 2010.

