

DOI: 10.58490/ctump.2025i86.3801

BƯỚC ĐẦU XÂY DỰNG CÔNG THỨC VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ NIOSOME CHỨA ACID ASCORBIC

Phạm Minh Đủ, Nguyễn Nhựt Anh Huy, Huỳnh Hữu Lộc,
Lý Trung Kiên, Lâm Chí Khanh, Nguyễn Ngọc Nhã Thảo*

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: nnnthao@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 22/3/2025

Ngày phản biện: 22/4/2025

Ngày duyệt đăng: 25/4/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Niosome là một hệ mang thuốc đầy tiềm năng, có cấu trúc hai lớp hình thành từ sự tự lắp ráp của các chất hoạt động bề mặt không ion hoá và cholesterol trong môi trường nước. Niosome chứa acid ascorbic có tiềm năng cải thiện độ ổn định, tăng cường tính thấm và khả năng phân phối có kiểm soát, tuy nhiên nghiên cứu hiện tại mới dừng ở bước xây dựng công thức và khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến đặc tính của hệ niosome. Hệ này giúp bảo vệ hoạt chất, đảm bảo hiệu quả trong thời gian dài. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xây dựng công thức, quy trình bào chế niosome chứa acid ascorbic bằng phương pháp tiêm ethanol đạt yêu cầu của hệ phân tán kích thước nano. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Bào chế niosome chứa acid ascorbic bằng phương pháp tiêm ethanol. Khảo sát sự ảnh hưởng của các thành phần trong công thức và các thông số quy trình (bao gồm: nhiệt độ phối hợp hai pha, tốc độ tiêm mẫu) đến các đặc tính về kích thước tiểu phân (KTP), chỉ số đa phân tán (PDI), hiệu suất niosome hóa của niosome chứa acid ascorbic thu được. **Kết quả:** Bào chế được niosome acid ascorbic bằng phương pháp tiêm ethanol với tỷ lệ chất diện hoạt (Span 60):Cholesterol là 1:1, cùng các thông số kỹ thuật như: tốc độ tiêm là 1 mL/phút, nhiệt độ phối hợp 2 pha là 60°C cho niosome acid ascorbic kích thước nano và đồng nhất ($285,90 \pm 16,10$ nm, $PDI = 0,35 \pm 0,04$), hiệu suất niosome hóa đạt $26,83 \pm 0,71\%$. **Kết luận:** Niosome chứa acid ascorbic đã được bào chế thành công bằng phương pháp tiêm ethanol. Là cơ sở bước đầu cho các nghiên cứu tiếp theo nhằm đánh giá khả năng ứng dụng ở quy mô lớn hơn.

Từ khóa: Acid ascorbic, niosome acid ascorbic, phương pháp tiêm ethanol, hiệu suất niosome hóa.

ABSTRACT

PRELIMINARY DEVELOPMENT OF THE FORMULATION AND PREPARATION PROCESS OF NIOSOMES CONTAINING ASCORBIC ACID

Phạm Minh Du, Nguyen Nhut Anh Huy, Huynh Huu Loc,
Ly Trung Kien, Lam Chi Khanh, Nguyen Ngoc Nha Thao*

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Niosomes are a promising drug delivery system composed of bilayer vesicles formed by the self-assembly of non-ionic surfactants and cholesterol in an aqueous environment. Niosomes containing ascorbic acid have the potential to improve stability, enhance permeability, and provide controlled drug delivery. However, the current study is limited to formulation development and the investigation of certain factors affecting the characteristics of the niosomal system. This system effectively protects the active ingredient, ensuring sustained efficacy over time. **Objectives:** To develop a formulation and optimize the ethanol injection method for the preparation of ascorbic acid-loaded niosomes, meeting the criteria of a nanosized dispersion system. **Materials and Methods:** Niosomes containing ascorbic acid were prepared using the ethanol injection method. The effects of formulation

components and process parameters—including phase mixing temperature and injection rate—were evaluated concerning particle size (PS), polydispersity index (PDI), and niosomal encapsulation efficiency (EE%). **Results:** Ascorbic acid-loaded niosomes were successfully formulated using the ethanol injection method with an optimized surfactant (Span 60) to Cholesterol ratio of 1:1. The optimized process parameters included an injection rate of 1 mL/min and a phase mixing temperature of 60°C. The resulting niosomes exhibited a nanosized and homogeneous distribution (285.90 ± 16.10 nm, $PDI = 0.35 \pm 0.04$), with an encapsulation efficiency of $26.83 \pm 0.71\%$. **Conclusion:** Ascorbic acid-loaded niosomes were successfully developed using the ethanol injection method. This serves as a preliminary foundation for further studies aiming to evaluate their potential for large-scale application.

Keywords: Ascorbic acid, niosome ascorbic acid, ethanol injection method, niosomal encapsulation efficiency.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Acid ascorbic (vitamin C) là một chất chống oxy hóa quan trọng, tham gia vào quá trình tổng hợp collagen, giúp giảm nếp nhăn, cải thiện sắc tố da và trung hòa các gốc tự do gây lão hóa do tác động của tia UV. Tuy nhiên, ứng dụng của acid ascorbic trong mỹ phẩm gặp nhiều thách thức do độ ổn định kém, dễ bị oxy hóa và hạn chế trong khả năng thẩm thấu qua da do tính ưa nước và cấu trúc đặc biệt của hàng rào biểu bì [1].

Một giải pháp để khắc phục những hạn chế trên là sử dụng hệ thống mang dược chất. Trong số đó, niosome được đánh giá cao nhờ khả năng tăng cường hấp thu qua da và bảo vệ hoạt chất khỏi sự phân hủy. Niosome là các tiểu phân hình túi được cấu tạo từ chất hoạt động bề mặt không ion kết hợp với cholesterol – một thành phần tự nhiên trong màng lipid da – giúp tăng tính thẩm của hoạt chất, kiểm soát tốc độ giải phóng và cải thiện hiệu quả phân phối dược chất đến đích tác dụng [2]. Bên cạnh đó, niosome còn có nhiều ưu điểm như khả năng phân hủy sinh học, tương thích sinh học, không gây độc, chi phí sản xuất thấp và dễ bảo quản [3]. Do đó, nghiên cứu này tập trung vào phát triển hệ niosome chứa acid ascorbic với mục tiêu đạt các tiêu chuẩn của hệ tiểu phân nano, đồng thời sử dụng phương pháp bào chế đơn giản, có tiềm năng mở rộng quy mô sản xuất.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Acid ascorbic và niosome chứa acid ascorbic được bào chế và bảo quản tại Phòng nghiên cứu - Bộ môn Bào chế - Công nghiệp dược - Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

2.2. Nguyên liệu và thiết bị

Các nguyên liệu được sử dụng trong nghiên cứu: Acid ascorbic (Vitamin C), Span 60, Tween 60, Cholesterol, Ethanol tuyệt đối, Methanol, Nước cất. Các thiết bị được sử dụng trong nghiên cứu: xi lanh tiêm 1 mL/cc đầu kim 20Gx3 (VinaHankook, Việt Nam), máy siêu âm (Wisd WUC-D22H, Hàn Quốc), cân phân tích (Ohaus, Đức), máy quang phổ UV-Vis 2 chùm tia (Jasco V730, Nhật), máy khuấy từ gia nhiệt (IKA C-MAG HS10, Đức), máy bơm nhu động (1B.1003-R/65, Đức), máy phân tích kích thước hạt Brookhaven 90 Plus (NY, Hoa Kỳ).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Quy trình bào chế niosome

Quy trình bào chế niosome bằng phương pháp tiêm ethanol: Các chất hoạt động bề mặt không ion hoá (Span 60, Tween 60) kết hợp với cholesterol và hòa tan trong 20 mL

ethanol tuyệt đối thu được pha hữu cơ. Pha hữu cơ thu được sau đó tiêm từ từ vào pha nước có chứa 74 mg acid ascorbic đang được duy trì ở nhiệt độ thích hợp. Dung dịch được khuấy liên tục bằng máy khuấy từ với tốc độ 400 vòng/phút và duy trì ở nhiệt độ thích hợp.

Nghiên cứu công thức bào chế niosome chứa acid ascorbic

Tiến hành bào chế niosome acid ascorbic bằng cách cố định tỷ lệ pha hữu cơ/pha nước là 1:5, nhiệt độ là 60°C, tốc độ tiêm là 1 mL/phút. Thay đổi loại chất diện hoạt, tỷ lệ chất diện hoạt, tỷ lệ cholesterol/chất diện hoạt thu được các mẫu lần lượt là F1 - F12.

Bảng 1. Tỷ lệ các thành phần trong công thức niosome acid ascorbic

Công thức	Loại chất diện hoạt	Tỷ lệ chất diện hoạt (mol/mol)	Tỷ lệ chất diện hoạt/cholesterol (mol/mol)	HLB
F1	S60:T60	3:2	1:1	11,53
F2	S60:T60	3:2	1:3	11,53
F3	S60:T60	3:2	2:1	11,53
F4	S60:T60	3:1	1:1	9,8
F5	S60:T60	3:1	1:3	9,8
F6	S60:T60	3:1	2:1	9,8
F7	T60	-	1:1	14,9
F8	T60	-	1:3	14,9
F9	T60	-	2:1	14,9
F10	S60	-	1:1	4,7
F11	S60	-	1:3	4,7
F12	S60	-	2:1	4,7

Khảo sát một số thông số kỹ thuật ảnh hưởng đến công thức: Nhiệt độ gia nhiệt cho pha nước, tốc độ tiêm mẫu.

Dựa trên đánh giá hiệu suất bắt giữ của 12 công thức trên, lựa chọn công thức tối ưu nhất để khảo sát một số thông số kỹ thuật ảnh hưởng đến công thức: nhiệt độ gia nhiệt cho pha nước, tốc độ tiêm mẫu theo bảng 2.

Bảng 2. Khảo sát một số thông số kỹ thuật ảnh hưởng đến công thức bào chế

Công thức	Nhiệt độ (°C)	Tốc độ tiêm mẫu (mL/phút)
H1	50	1
H2	60	1
H3	70	1
H4	50	0,5
H5	60	0,5
H6	70	0,5

Xác định hiệu suất niosome hóa

Hiệu suất niosome hóa (EE%) được xác định bằng cách định lượng acid ascorbic toàn phần và lượng acid ascorbic tự do. Lượng toàn phần được phá vỡ bằng hỗn hợp dung môi methanol:đệm pH 7,4 tỷ lệ 8:2 (v/v) và định lượng bằng UV-Vis tại 267 nm. Lượng tự do được thu từ dịch ly tâm hỗn dịch niosome (13.000 vòng/phút, 30 phút) sau đó pha với hỗn hợp dung môi với tỷ lệ thích hợp và cũng được định lượng bằng UV-Vis tại 267 nm. EE% được tính theo công thức:

$$\%EE = \left(\frac{\text{Lượng acid ascorbic toàn phần} - \text{Lượng acid ascorbic tự do}}{\text{Lượng acid ascorbic toàn phần}} \right) \times 100\%$$

Xác định kích thước tiểu phân (KTTP) và chỉ số đa phân tán (PDI)

Kích thước tiểu phân (KTTP) và chỉ số đa phân tán (PDI) của các công thức niosome được xác định bằng máy phân tích kích thước hạt Brookhaven 90 Plus (NY, Hoa Kỳ). Trước khi đo, các niosome được phân tán trong nước cất và siêu âm ở 25 °C cho đến khi thu được dung dịch trong. PDI được hiển thị tự động bởi phần mềm Zetasizer tích hợp. Mỗi mẫu được đo lặp lại ba lần và kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ SD.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Nghiên cứu công thức bào chế niosome acid ascorbic**

Nghiên cứu thành công công thức bào chế niosome chứa acid ascorbic có hiệu suất tương đối cao ($25,30 \pm 0,66\%$) với việc cố định tỷ lệ pha hữu cơ/pha nước là 1:5, nhiệt độ là 60°C, tốc độ tiêm là 1 mL/phút và thay đổi các biến như loại chất diện hoạt, tỷ lệ chất diện hoạt, tỷ lệ cholesterol/chất diện hoạt. Kết quả được trình bày dưới bảng 3.

Bảng 3. Kết quả tỷ lệ các thành phần trong công thức niosome acid ascorbic ($\pm$ SD, n = 6)

Công thức	Hàm lượng acid ascorbic tổng (mg)	Hàm lượng acid ascorbic trong dịch lọc (mg)	Hiệu suất bắt giữ (%)
F1	$72,27 \pm 0,32$	$59,11 \pm 0,24$	$18,2 \pm 0,69$
F2	$55,55 \pm 0,33$	$49,78 \pm 0,09$	$10,38 \pm 0,57$
F3	$69,29 \pm 0,95$	$64,57 \pm 0,28$	$6,81 \pm 1,17$
F4	$66,16 \pm 0,57$	$54,45 \pm 0,9$	$17,7 \pm 0,95$
F5	$66,29 \pm 0,68$	$62,77 \pm 0,51$	$5,32 \pm 0,20$
F6	$62,47 \pm 0,57$	$54,57 \pm 0,8$	$12,66 \pm 1,28$
F7	$71,14 \pm 0,62$	$65,19 \pm 0,38$	$8,36 \pm 1,26$
F8	$66,77 \pm 0,22$	$54,72 \pm 0,43$	$18,04 \pm 0,52$
F9	$69,83 \pm 0,7$	$65,87 \pm 0,62$	$5,68 \pm 0,13$
F10	$72,55 \pm 0,22$	$54,20 \pm 0,40$	$25,30 \pm 0,66$
F11	$68,64 \pm 1,04$	$67,44 \pm 0,56$	$1,74 \pm 0,72$
F12	$67,79 \pm 0,64$	$55,49 \pm 0,55$	$18,15 \pm 0,15$

Nhận xét: Kết quả cho thấy hiệu suất bắt giữ của các công thức có sự khác biệt rõ ràng khi thay đổi tỷ lệ cholesterol/hoạt chất, ảnh hưởng rõ rệt đến hiệu suất bắt giữ. Công thức F10 sử dụng Span 60 với tỷ lệ chất diện hoạt/cholesterol là 1:1 cho hiệu suất bắt giữ cao nhất ($25,30 \pm 0,66\%$).

3.2. Xây dựng quy trình bào chế niosome acid ascorbic

Khảo sát thành công điều kiện phù hợp cho quy trình bào chế niosome acid ascorbic với việc duy trì ở nhiệt độ ở 60°C và tốc độ tiêm 1 mL/phút thu được hỗn dịch đồng nhất, có hiệu suất cao ($26,83 \pm 0,71\%$), kích thước tiểu phân trong khoảng mong muốn từ 200 - 300 nm ($285,90 \pm 16,10$ nm), PDI thấp ($0,35 \pm 0,04$). Kết quả được trình bày dưới bảng 4.

Bảng 4. Kết quả một số thông số kỹ thuật ảnh hưởng đến đặc tính của niosome acid ascorbic (trung bình $\pm$ SD, n = 3)

Công thức	KTTP (nm)	PDI	Hiệu suất niosome hóa (%)
P1	$447,13 \pm 63,73$	$0,56 \pm 0,13$	$22,97 \pm 2,06$
P2	$285,90 \pm 16,10$	$0,35 \pm 0,04$	$26,83 \pm 0,71$
P3	$273,30 \pm 5,47$	$0,27 \pm 0,01$	$20,57 \pm 1,53$
P4	$402,87 \pm 34,49$	$0,51 \pm 0,02$	$20,84 \pm 1,50$

Công thức	KTTP (nm)	PDI	Hiệu suất niosome hóa (%)
P5	349,53 ± 7,20	0,46 ± 0,02	22,11 ± 0,89
P6	285,80 ± 6,87	0,31 ± 0,03	18,00 ± 1,50

Nhận xét: Công thức P2 đạt kích thước $285,90 \pm 16,10$ nm trong khoảng mong muốn (200 - 300 nm), PDI thấp ($0,35 \pm 0,04$), hiệu suất bắt giữ cao ($26,83 \pm 0,71\%$) với việc thực hiện quy trình bào chế ở nhiệt độ 60°C và tốc độ tiêm là 1 mL/phút.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Nghiên cứu công thức bào chế niosome acid ascorbic

Kết quả nghiên cứu công thức bào chế niosome acid ascorbic cho thấy hiệu suất bắt giữ của các công thức khác nhau có sự khác biệt đáng kể khi thay đổi thành phần, đặc biệt là tỷ lệ cholesterol và chất diện hoạt. Cholesterol là một chất ổn định màng, giúp truyền độ cứng cho các niosome [4]. Tuy nhiên, việc tăng thêm tỷ lệ cholesterol có thể cạnh tranh với các phân tử acid ascorbic về không gian, do đó buộc hệ phải loại bỏ dẫn đến giảm EE% [5], [6]. Công thức F10 sử dụng Span 60 đơn độc cho kết quả hiệu suất bao gói cao hơn so với các công thức có sự kết hợp với Tween 60 hoặc chỉ dùng Tween 60. Span 60 có giá trị HLB thấp hơn ($\text{HLB} = 4,7$), giúp tạo màng kép kỵ nước bền vững hơn, thuận lợi cho việc hình thành niosome và bao gói hoạt chất thân nước như acid ascorbic. Tuy nhiên, để kết luận rõ vai trò vượt trội của Span 60 so với các chất diện hoạt khác, cần thực hiện thêm các khảo sát sâu hơn như khảo sát độ bền, độ ổn định theo thời gian và đặc tính tương tác hoạt chất – chất mang [7].

4.2. Xây dựng quy trình bào chế niosome acid ascorbic

Kết quả khảo sát quy trình bào chế cho thấy nhiệt độ và tốc độ tiêm có ảnh hưởng đáng kể đến đặc tính của niosome. Công thức H2 (nhiệt độ 60°C , tốc độ tiêm 1 mL/phút) đạt hiệu suất niosome hóa cao nhất ($26,83 \pm 0,71\%$), kích thước tiểu phân phù hợp ($285,90 \pm 16,10$ nm) và chỉ số đa phân tán (PDI) thấp ($0,35 \pm 0,04$), cho thấy sự đồng nhất của hệ niosome. Khi nhiệt độ tăng lên 70°C (H3), hiệu suất niosome hóa giảm xuống $20,57 \pm 1,53\%$, có thể do nhiệt độ quá cao làm ảnh hưởng đến cấu trúc của màng lipid, làm giảm khả năng bao bọc hoạt chất. Ngược lại, ở nhiệt độ thấp hơn (50°C - H1), hiệu suất bắt giữ cũng thấp hơn ($22,97 \pm 2,06\%$), có thể do nhiệt độ không đủ để hình thành cấu trúc niosome ổn định [8].

Bên cạnh đó, tốc độ tiêm mẫu cũng ảnh hưởng đến đặc tính của hỗn dịch niosome acid ascorbic. Khi tốc độ tiêm mẫu quá chậm, chất hoạt động bề mặt khuếch tán vào nước chậm, làm giảm khả năng hình thành niosome và dễ gây thất thoát acid ascorbic do tiếp xúc kéo dài với môi trường ngoài, dẫn đến làm giảm hiệu suất niosome hóa [9]. Khi tiêm mẫu tốc độ nhanh, hoặc cho tất cả vào cùng một lúc, pha ethanol pha loãng trong pha nước không kịp với tốc độ bay hơi của ethanol do đó tạo thành các tiểu phân kích thước lớn nhỏ khác nhau, PDI cao. Như vậy, việc duy trì tốc độ tiêm 1 mL/phút giúp tối ưu hóa sự phân tán và tạo ra hệ niosome có kích thước phù hợp, PDI thấp và hiệu suất bắt giữ cao [10].

Nhìn chung, kết quả nghiên cứu đã thành công trong việc xây dựng công thức và quy trình bào chế niosome acid ascorbic với các điều kiện phù hợp, đáp ứng mục tiêu nghiên cứu đề ra. Trong số các công thức khảo sát, P2 thể hiện đặc tính phân tán tốt nhất với KTTP, PDI và hiệu suất bao gói đạt giá trị phù hợp, nên được lựa chọn làm công thức tiềm năng để tiếp tục các nghiên cứu tiếp theo nhằm ứng dụng của niosome acid ascorbic trong dược phẩm và mỹ phẩm.

IV. KẾT LUẬN

Công thức và quy trình bào chế niosome acid ascorbic đã được nghiên cứu thành công bằng phương pháp tiêm ethanol. Công thức sử dụng Span 60 với tỷ lệ chất diện hoạt/cholesterol là 1:1, tốc độ tiêm 1 mL/phút và nhiệt độ phối hợp pha là 60°C, thu được niosome có kích thước trung bình $285,90 \pm 16,10$ nm, hệ số phân tán kích thước (PDI) thấp ($0,35 \pm 0,04$) và hiệu suất niosome hóa đạt $26,83 \pm 0,71\%$. Kết quả ban đầu cho thấy hệ niosome chứa acid ascorbic sở hữu những đặc tính tiềm năng, phù hợp để tiếp tục nghiên cứu và phát triển trong các ứng dụng tương lai, đặc biệt trong lĩnh vực dược phẩm và mỹ phẩm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Beatriz Hecht Ortiz *et al.* Current application of nanotechnology to enhance cutaneous permeation of vitamin C and derivatives. *Current Nanoscience*. 2025. 21(3), 481-497, 10.2174/0115734137279981240104061749.
 2. Prabhjot Kaur and Priyanka Kriplani. Quality by design for Niosome-Based nanocarriers to improve transdermal drug delivery from lab to industry. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024. 124747, doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124747.
 3. Clara Laslau *et al.* Niosomes loaded with ascorbic acid—Influence of surfactants on stability and morphology. *UPB Sci. Bull. Ser. B Chem. Mater. Sci.* 2020. 82, 101-112.
 4. Jafar Akbari *et al.* Curcumin Niosomes (curcusomes) as an alternative to conventional vehicles: A potential for efficient dermal delivery. *Journal of drug delivery science and technology*. 2020. 60, 102035, DOI:10.1016/j.jddst.2020.102035.
 5. Hagar Ahmed Oransa, Mariza Fouad Boughdady and Hassan Mohamed El-Sabbagh. Novel mucoadhesive chitosomes as a platform for enhanced oral bioavailability of Cinnarizine. *International Journal of Nanomedicine*. 2022. 17, 5641, doi: 10.2147/IJN.S384494.
 6. Abhishek A Revankar *et al.* Enhanced bioavailability of Quercetin-loaded niosomal in situ gel for the management of Parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2025. 15, 1519649, doi: 10.3389/fphar.2024.1519649.
 7. Ahlam Zaid Alkilani *et al.* Development and evaluation of an innovative approach using niosomes based polymeric microneedles to deliver dual antioxidant drugs. *Polymers*. 2023. 15(8), 1962, doi: 10.3390/polym15081962.
 8. Thao Phuong Nguyen-Truong, Quynh Ngoc Le and Thanh Van Tran. Preparation of rutin loaded niosome by ethanol injection method. *Science and Technology Development Journal: Health Sciences*. 2021. 2(2), 330-337, DOI: <https://doi.org/10.32508/stdjhs.v2i2.477>.
 9. Akshay Katkale *et al.* Review on niosomes as novel drug delivery system. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2022. 1137(10.20959), DOI:10.20959/wjpr20223-23338.
 10. Ahmed Gouda *et al.* Ethanol injection technique for liposomes formulation: An insight into development, influencing factors, challenges and applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021. 61, 102174, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102174>.
-