Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ
Số chuyên đề: Khoa học tự nhiên Đồng bằng sông Cửu Long
ISSN 1859-2333 | e-ISSN 2815-5599

DOI:10.22144/ctujos.2026.182

SÀNG LỌC TÁ DƯỢC CHO MỘT SỐ ANTHRAQUINONE TRONG CHẾ PHẨM DÙNG NGOÀI DA BẰNG THÔNG SỐ HÒA TAN HANSEN VÀ MÔ PHỎNG THẤM LIỀU HỮU HẠN

Võ Thành Khang[1,2], Dương Nhựt Phong[1,2], Nguyễn Trọng Tuân[2], Triệu Phú Hậu[2] và Nguyễn Quốc Châu Thanh[2,*]

[1]*Phòng thí nghiệm Hóa dược Tiên tiến, Tòa nhà Công nghệ cao, Đại học Cần Thơ, Việt Nam*
[2]*Trường Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ, Việt Nam*
**Tác giả liên hệ (Corresponding author): nqcthanh@ctu.edu.vn*

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 21/04/2026
Sửa bài (Revised): 13/05/2026
Duyệt đăng (Accepted): 21/08/2026

Title: *Screening of vehicle systems for topical delivery of anthraquinones using Hansen solubility parameters and finite-dose skin permeation modeling*

Author(s): *Vo Thanh Khang[1,2], Duong Nhut Phong[1], Nguyen Trong Tuan[2], Trieu Phu Hau[3], and Nguyen Quoc Chau Thanh[1,2*]*

Affiliation(s): *[1]Advanced Medicinal Chemistry Laboratory, High-Tech Building, Can Tho University, Viet Nam; [2]College of Natural Sciences, Can Tho University, Viet Nam*

TÓM TẮT

Bài báo được thực hiện nhằm nghiên cứu in silico mô phỏng thấm qua da liều hữu hạn kết hợp với thông số hòa tan Hansen và phân tích tối ưu đa mục tiêu Pareto sàng lọc hệ tá dược cho một số anthraquinone ứng dụng cho các chế phẩm ngoài da. Kết quả cho thấy 5 hợp chất bao gồm: rubiadin có khả năng thấm qua da tốt nhất, morindone nổi bật về tốc độ khởi phát hấp thu, nordamnacanthal và damnacanthal có xu hướng phân bố sâu hơn vào da sống, trong khi lucidin kém thuận lợi nhất về thấm qua da nhưng lưu giữ mạnh ở lớp sừng. Trong 7.200 hệ tá dược, hệ poly(ethylene glycol)/poly(ethylene oxide): castor oil: dimethyl sulfoxide (60:20:20, w/w/w) tương hợp với da tốt nhất, hệ urea:benzyl benzoate:propylene carbonate (50:30:20, w/w/w) có mức tương hợp cao nhất với nhóm anthraquinone. Việc phân tích Pareto giúp xác định hệ cân bằng tương hợp với da và hoạt chất là poly(1-vinyl-2-pyrrolidone): benzyl benzoate: propylene carbonate (50:30:20, w/w/w). Kết quả nghiên cứu cung cấp cơ sở định hướng tiền công thức cho việc lựa chọn hệ tá dược của anthraquinone trong chế phẩm dùng ngoài da.

Từ khóa: *Anthraquinone, Hansen, in silico, Pareto, tá dược*

ABSTRACT

A combined in silico approach using skin permeation simulation, Hansen solubility parameters, and Pareto optimization was used to screen excipient systems for topical anthraquinone formulations. Simulation results revealed five compounds, including rubiadin (highest permeation), morindone (earliest absorption onset), nordamnacanthal and damnacanthal (deeper viable-skin distribution), while lucidin showed the poorest transdermal permeation but the strongest stratum corneum retention. Among 7.200 excipient systems, poly(ethylene glycol)/poly(ethylene oxide): castor oil: dimethyl sulfoxide (60:20:20, w/w/w) exhibited optimal skin coMPatibility, while urea: benzyl benzoate: propylene carbonate (50:30:20, w/w/w) showed the highest coMPatibility with anthraquinones. Pareto analysis further identified poly(1-vinyl-2-pyrrolidone):benzyl benzoate:propylene carbonate (50:30:20, w/w/w) as a skin-coMPatible balanced system for the active ingredient. These findings offer a rational preformulation-oriented basis for excipient screening in topical anthraquinone systems.

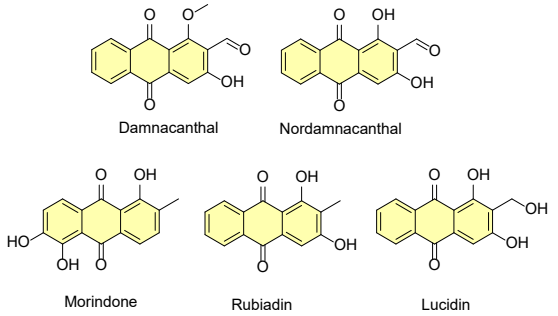
Keywords: *Anthraquinone, Hansen, in silico, Pareto, vehicle*

1. GIỚI THIỆU

Trong những năm gần đây, việc khai thác và ứng dụng các hợp chất có nguồn gốc tự nhiên trong nghiên cứu phát triển chế phẩm dẫn truyền thuốc qua da ngày càng nhận được nhiều sự quan tâm. Điều này không chỉ xuất phát từ xu hướng tìm kiếm các liệu pháp an toàn, có tính tương hợp sinh học cao, mà còn do nhiều hoạt chất tự nhiên có tác dụng sinh học phong phú và đa dạng (Schafer et al., 2023). Tuy nhiên, từ tiềm năng sinh học đến khả năng ứng dụng thực tế trong một dạng bào chế phù hợp là một khoảng cách không nhỏ. Các phân tử tổng hợp thường được định hướng ngay từ đầu cho những mục tiêu dược lý hoặc dược động học nhất định, các hợp chất tự nhiên thường bộc lộ nhiều hạn chế về tính chất lý hóa, khả năng hòa tan, độ ổn định và mức độ tương hợp với tá dược (Coimbra et al., 2011). Những hạn chế này càng nghiêm trọng hơn đối với các chế phẩm dùng ngoài da, khi hiệu quả điều trị của hoạt chất không chỉ phụ thuộc vào bản chất hóa học và tính chất dược động học của chính phân tử, mà còn chịu ảnh hưởng từ các tương tác phức tạp giữa hoạt chất, các thành phần tá dược trong công thức và hàng rào bảo vệ sinh học của da (Crasta et al., 2025; Zhao et al., 2024).

Da vốn là một lớp bảo vệ rất tinh vi và chọn lọc; vì vậy, việc thiết kế một công thức dùng ngoài da hiệu quả là rất khó khăn (Van Gheluwe et al., 2021). Hệ tá dược lý tưởng không chỉ cần thúc đẩy hoạt chất xuyên qua lớp sừng, mà còn phải kiểm soát hiệu quả quá trình phân bố của hoạt chất, cho phép nó được lưu giữ ở mức độ phù hợp tại lớp da đích và duy trì nồng độ đủ để phát huy tác dụng tại chỗ trên bề mặt da (Zhao et al., 2024). Nói cách khác, hiệu quả của một công thức chế phẩm qua da thường được quyết định bởi ít nhất ba phương diện quan trọng: khả năng thấm qua da, khả năng lưu giữ trong da và mức độ phân bố trên bề mặt da (Alkilani et al., 2015). Ba khía cạnh trên tuy có mối liên hệ mật thiết, nhưng thường không đồng pha với nhau. Một công thức chế phẩm được thiết kế để nâng cao độ thấm chưa hẳn đã duy trì được lượng hoạt chất lưu trú thích hợp trong mô đích. Ngược lại, một hệ tá dược ưu tiên khả năng lưu giữ hoạt chất lại có thể làm giảm đáng kể sự khuếch tán sâu vào các lớp da. Vì vậy, việc xây dựng một công thức phù hợp với bản chất là quá trình tìm kiếm sự cân bằng giữa các mục tiêu đôi khi mâu thuẫn, thay vì chỉ tối ưu hóa một thông số đơn lẻ.

Trong bối cảnh đó, nhóm hợp chất anthraquinone tự nhiên được xem như một đối tượng nghiên cứu đầy tiềm năng. Các hợp chất điển hình như damnacanthal, nordamnacanthal, morindone, rubiadin và lucidin (Hình 1) đã được ghi nhận có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng, bao gồm tác dụng kháng viêm, kháng khuẩn, kháng oxy hóa và tiềm năng kháng ung thư (Aloqbi et al., 2025; Chee et al., 2022; Latifah et al., 2021; Xin et al., 2022). Đây là những đặc điểm cho thấy nhóm chất này có nhiều triển vọng trong phát triển các hệ dẫn truyền thuốc qua da. Tuy nhiên, tiềm năng đó đến nay vẫn chưa được khai thác sâu. Một trong những nguyên nhân quan trọng là các anthraquinone thường có đặc tính lý hóa ở mức trung gian, nghĩa là không thật sự quá thân nước nhưng cũng không hoàn toàn thân dầu. Chính đặc điểm này khiến khả năng phân bố của chúng rất nhạy với sự thay đổi thành phần tá dược, chỉ một thay đổi trong hệ công thức cũng có thể làm biến đổi đáng kể khả năng thấm, khả năng lưu giữ hoặc cách hoạt chất hiện diện trên bề mặt da (Lin et al., 2022).



Hình 1. Các anthraquinone trong nghiên cứu

Mặc dù việc khảo sát riêng lẻ từng hoạt chất anthraquinone hoặc đánh giá một vài tiêu chí hiệu năng nhất định đã được thực hiện ở một số công trình, nhưng phần lớn các nghiên cứu trên da vẫn còn hạn chế về phạm vi và thiếu một cách tiếp cận thống nhất (Lin et al., 2022). Đặc biệt là những nghiên cứu so sánh một cách có hệ thống nhiều anthraquinone trong cùng một không gian công thức, đồng thời việc xem xét đầy đủ mối quan hệ giữa các tiêu chí quan trọng của chế phẩm qua da, hiện vẫn còn ít.

Trên cơ sở đó, nghiên cứu này đã sàng lọc hệ tá dược tiềm năng cho năm anthraquinone dùng ngoài da bằng cách tích hợp mô phỏng thấm da liều hữu hạn, thông số hòa tan Hansen và tối ưu đa mục tiêu Pareto. Trong đó, mô phỏng quá trình thấm da được sử dụng để mô tả hành vi thấm nội tại của từng hoạt chất trong điều kiện chuẩn hóa, còn phân tích thông số hòa tan Hansen (Hansen Solubility Parameters, HSP) kết hợp Pareto được sử dụng để sàng lọc không gian tá dược theo mức độ tương hợp với hoạt chất và với da. Hai lớp mô hình này không liên kết

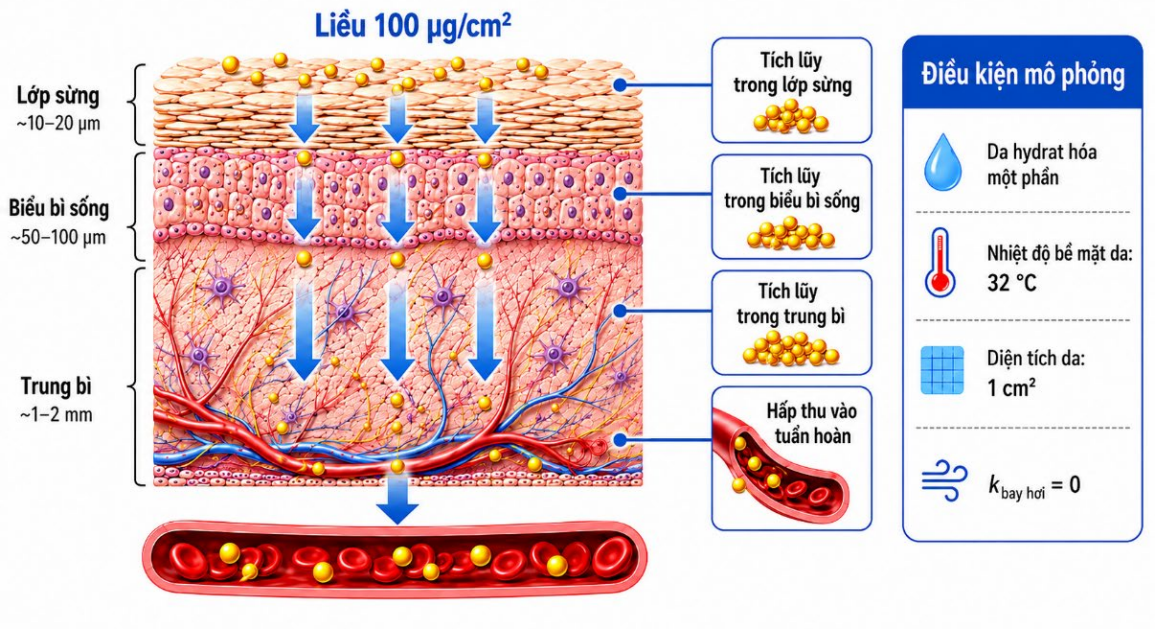
với nhau bằng sự đồng nhất hóa chỉ số, mà bằng sự phù hợp cơ chế, lớp thứ nhất cung cấp cơ sở để nhận diện xu hướng phân bố và thấm qua da của hoạt chất, còn lớp thứ hai giúp lựa chọn các hệ tá dược có tiềm năng điều chỉnh tương tác tá dược – thuốc – da theo hướng phù hợp hơn cho phát triển tiền công thức. Vì vậy, các hệ tá dược trong nghiên cứu này là tiền đề cho giai đoạn kiểm chứng thực nghiệm tiếp theo. Từ đó, hướng tiếp cận hiệu quả đã được mở ra để thu hẹp khoảng cách giữa tiềm năng sinh học và ứng dụng thực tiễn của các hợp chất tự nhiên trong phát triển chế phẩm dùng ngoài da.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mô phỏng thấm qua da trong điều kiện liều hữu hạn

Trước khi thực hiện mô phỏng thấm qua da, *Consensus logP* của năm anthraquinone được dự đoán bằng công cụ SwissADME (https://www.swissadme.ch/) (Daina et al., 2017).

Khả năng thấm của các anthraquinone được mô phỏng trong điều kiện liều hữu hạn bằng phần mềm Finite Dose Skin Permeation Calculator (National Institute for Occupational Safety and Health, Mỹ). Mô hình được thiết lập trong điều kiện da ở trạng thái hydrat hóa một phần, nhiệt độ bề mặt da 32°C và cấu trúc da gồm lớp sừng, biểu bì sống và trung bì, với độ dày các phân lớp da được thiết lập theo thông số sinh lý mặc định của da người (Hình 2). Các dẫn xuất anthraquinone khảo sát đều là những hợp chất dạng rắn, cồng kềnh và ít bay hơi, vì vậy áp suất hơi của chúng ở nhiệt độ bề mặt da là cực kỳ nhỏ. Do đó, hằng số tốc độ bay hơi của hoạt chất trên bề mặt được giả định bằng không, qua đó loại trừ yếu tố thất thoát dược chất ra môi trường và cho phép mô hình tập trung phân tích quá trình phân bố cũng như khuếch tán qua lớp sừng. Quá trình đánh giá động học thẩm thấu qua da được mô phỏng trên diện tích da quy chuẩn 1 cm^2 thông qua lõi thuật toán 4C3L (phiên bản 2.4.09.09.2010 rev 3.3). Với mỗi hoạt chất, các thông số lý hóa đầu vào như khối lượng phân tử, logKow, nhiệt độ nóng chảy, nhiệt độ sôi được nhập tương ứng để xây dựng hồ sơ thấm qua da riêng biệt. Hoạt chất được áp dụng lên bề mặt da dưới dạng liều hữu hạn 100 µg/cm^2 (Kasting & Miller, 2006; Kasting et al., 2008). Các thông số thu được từ mô hình thấm da trong nghiên cứu này được sử dụng nhằm mô tả hành vi thấm nội tại của hoạt chất trong điều kiện chuẩn hóa, không nhằm thay thế cho đánh giá trực tiếp ảnh hưởng của từng hệ tá dược cụ thể lên khả năng thấm qua da.



Hình 2. Sơ đồ minh họa mô phỏng thấm qua da trong điều kiện liều hữu hạn

2.2. Thiết kế hệ tá dược

Trong phạm vi nghiên cứu này, ba nhóm tá dược được lựa chọn làm đối tượng khảo sát chính gồm pha nước, pha dầu và đồng dung môi, do đây là các thành phần nền thường chiếm tỷ trọng chủ yếu trong công thức chế phẩm ngoài da và có vai trò chi phối đáng kể đối với khả năng hòa tan, phân bố và thấm qua da của hoạt chất (Ahuja et al., 2024). Trong nghiên cứu này, 8 tá dược pha nước được sử dụng

gồm water, urea, lactic acid, triethanolamine, ethanolamine, poly(ethylene glycol)/poly(ethylene oxide) (PEG/PEO), poly(1-vinyl-2-pyrrolidone) (PVP) và poly(vinyl alcohol), đặc trưng bởi độ phân cực và khả năng tạo liên kết hydrogen cao. Nhóm pha dầu có 15 tá dược gồm isopropyl palmitate, ethyl oleate, oleic acid, stearic acid, castor oil, oleyl alcohol, cetyl alcohol, triethyl citrate, polysilicone, D-limonene, L-menthol, 1,8-cineole, benzyl benzoate, butyl stearate và isopropyl myristate, chủ yếu có tính thân dầu. Nhóm tá dược đồng dung môi có 12 tá dược gồm ethanol, isopropanol, propylene glycol, glycerol, diethylene glycol monoethyl ether (DEGEE), dimethyl isosorbide (DMI), N-methyl-2-pyrrolidone (NMP), dimethyl sulfoxide (DMSO), propylene carbonate, ethyl lactate, benzyl alcohol và phenoxyethanol. Những tá dược này được ưu tiên vì đã được sử dụng rộng rãi trong công nghiệp dược phẩm và mỹ phẩm, có dữ liệu an toàn phong phú, dễ tiếp cận và dễ dàng áp dụng vào thực tế bào chế.

Sau khi phối trộn ba nhóm tá dược (mỗi hệ gồm 1 tá dược pha nước + 1 tá dược pha dầu + 1 tá dược đồng dung môi), các hệ này được thiết kế theo các nhóm tỷ lệ khối lượng của pha nước: pha dầu: đồng dung môi (N:D:DM) (*w/w/w*) khác nhau (Bảng 1) (Ponphaiboon et al., 2024). Kết quả thu được 8 tá dược pha nước × 15 tá dược pha dầu × 12 tá dược đồng dung môi × 5 phân nhóm tỷ lệ = 7.200 hệ tá dược nhằm tạo không gian công thức rộng, bao quát nhiều khả năng phối hợp. Mỗi hệ được xem như một công thức giả định để đánh giá mức độ tương hợp với hoạt chất và với da.

Bảng 1. Phân nhóm các hệ tá dược theo tỷ lệ N:D:DM

STT	Tỷ lệ N:D:DM (*w/w/w*)	Tên hệ
1	70:15:15	Hệ nước cao
2	65:20:15	Hệ cân bằng tiêu chuẩn
3	60:20:20	Hệ đồng dung môi cao
4	55:25:20	Hệ dầu trung bình
5	50:30:20	Hệ dầu cao

2.3. Xây dựng không gian công thức và tính thông số hòa tan Hansen (HSP)

Thông số hòa tan Hansen (Hansen Solubility Parameters, HSP) là hệ ba tham số mô tả đặc tính tương tác phân tử của một chất, gồm thành phần phân tán (δ_D), phân cực (δ_P) và liên kết hydrogen (δ_H). HSP được dùng để dự đoán mức độ tương hợp giữa dược chất, tá dược và mô đích. Khoảng cách HSP (R_a) càng nhỏ thì khả năng hòa tan hoặc ái lực tương tác thường càng cao. Các thông số hòa tan Hansen của các tá dược được thu thập từ cơ sở dữ liệu Hansen Solubility Parameters (https://hansen-solubility.com/). Thông số HSP của lớp sừng da người ở 32°C được sử dụng làm hệ tham chiếu, với các giá trị δ_D = 16,5; δ_P = 12,0 và δ_H = 7,7 ($MPa^{1/2}$). Bên cạnh đó, bán kính tương tác R_0 = 6,3 ($MPa^{1/2}$) của da theo dữ liệu thực nghiệm trong một nghiên cứu trước đó cũng được dùng trong nghiên cứu này (Ezati et al., 2020). Thông số HSP của damnacanthal, nordamnacanthal, morindone, rubiadin và lucidin được ước tính bằng công cụ HSP Parameter & Affinity Estimator (https://processchemistryportal.com/tools/solubility_tool/1_affinity_estimator/) (Bảng 2).

Bảng 2. Thông số Hansen của các anthraquinone trong nghiên cứu

Tên chất	δ_D	δ_P	δ_H
Damnacanthal	27,86	9,20	11,24
Morindone	25,58	9,94	15,94
Rubiadin	26,35	9,05	13,32
Nordamnacanthal	32,57	11,87	15,26
Lucidin	29,79	10,26	16,19

Ghi chú: đơn vị $MPa^{1/2}$.

Đối với các hệ tá dược, thông số Hansen của hỗn hợp được tính theo trung bình có trọng số theo phần khối lượng w_i của từng thành phần (Fernandes et al., 2025):

$$\delta_{D\text{mix}} = \sum_i w_i \, \delta_{Di}$$

$$\delta_{P\text{mix}} = \sum_i w_i \, \delta_{Pi}$$

$$\delta_{H\text{mix}} = \sum_i w_i \, \delta_{Hi}$$

Khoảng cách Hansen giữa hệ tá dược với hoạt chất ($R_{a\text{-}drug}$) hoặc da ($R_{a\text{-}skin}$) với đơn vị là $MPa^{1/2}$ được tính theo công thức (Tsioptsias et al., 2025):

$$R_a = \sqrt{4(\delta_D^{(1)} - \delta_D^{(2)})^2 + (\delta_P^{(1)} - \delta_P^{(2)})^2 + (\delta_H^{(1)} - \delta_H^{(2)})^2}$$

Chỉ số khoảng cách tương đối (Relative Energy Difference, *RED*) với $RED = \frac{R_a}{R_0}$ giữa hệ tá dược và da cũng được tính để hỗ trợ đánh giá mức độ gần nhau trong không gian HSP (Ezati et al., 2020).

2.4. Sàng lọc đa tiêu chí dựa trên khoảng cách Hansen và tối ưu Pareto

Hệ tá dược được sàng lọc đồng thời theo hai tiêu chí: $R_{a\text{-}drug}$ và $R_{a\text{-}skin}$/*RED*. Xếp hạng theo $R_{a\text{-}drug}$ được

thực hiện riêng cho từng anthraquinone nhằm chọn công thức hỗ trợ hòa tan và phân tán hoạt chất tốt nhất. Xếp hạng theo $R_{a\text{-}skin}$ và *RED* được áp dụng cho toàn bộ hệ để đánh giá khả năng tương tác thuận lợi với hàng rào da.

Phân tích Pareto được áp dụng trên hai mục tiêu cần tối thiểu hóa là $R_{a\text{-}drug}$ và *RED*, được xử lý và phân tích thống kê bằng phần mềm R 4.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Một hệ được xem là nằm trên Pareto front (tập hợp các điểm không trội) khi không tồn tại hệ nào khác có giá trị mục tiêu không lớn hơn ở tất cả các tiêu chí và nhỏ hơn ở ít nhất một tiêu chí. Từ tập nghiệm Pareto, điểm cân bằng đại diện (mức cân bằng đánh đổi tốt nhất) được xác định là nghiệm thức đại diện cho trạng thái cân bằng đại diện giữa hai mục tiêu (Lee et al., 2020). Để lựa chọn nghiệm trong Pareto, từ tập nghiệm không trội, nghiệm cân bằng được xác định bằng phương pháp khoảng cách đến điểm lý tưởng. Cụ thể, các giá trị $R_{a\text{-}drug}$ và *RED* của các nghiệm trên Pareto front được chuẩn hóa theo phương pháp min-max về khoảng [0,1]. Điểm lý tưởng được xác định tại tọa độ (0,0), tương ứng với trạng thái đồng thời tối thiểu hóa cả hai mục tiêu sau chuẩn hóa. Sau đó, balance score, một chỉ số khoảng cách Euclid tới điểm lý tưởng trong không gian mục tiêu, được tính cho từng nghiệm. Chỉ số này phản ánh mức độ cân bằng tổng thể của nghiệm, giá trị càng nhỏ cho thấy nghiệm càng gần điểm lý tưởng và do đó càng đạt được sự thỏa hiệp tốt hơn giữa các mục tiêu (Ballestero & Garcia-Bernabeu, 2015). Balance score trong nghiên cứu này chỉ là giá trị hỗ trợ lựa chọn một nghiệm đại diện có mức cân bằng hài hòa nhất trong tập Pareto, không mang ý nghĩa xác nhận một công thức tối ưu tuyệt đối.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Xác định các thông số lý hóa của các anthraquinone bằng công cụ SwissADME

Kết quả ở Bảng 3 cho thấy có sự khác biệt giữa các hoạt chất ở tổng diện tích của các nguyên tử phân cực (Topological Polar Surface Area - TPSA), tính thân dầu (LogP) và độ tan dự đoán (Estimated SOLubility - ESOL).

Rubiadin có TPSA thấp nhất (74,6 $Å^2$) và LogP cao nhất (2,23), dự đoán có xu hướng thuận lợi cho khuếch tán qua môi trường thân dầu, nhưng độ tan vẫn thấp (0,0387 mg/mL). Ngược lại, lucidin có LogP thấp nhất (1,32) và độ tan cao nhất (0,111 mg/mL), dự đoán xu hướng ưu tiên các môi trường có độ phân cực cao hơn so với các anthraquinone còn lại. Morindone và lucidin cùng có TPSA cao nhất (94,83 $Å^2$), song morindone có LogP cao hơn và lại cho độ tan thấp nhất (0,0258 mg/mL). Trong khi đó, damnacanthal và nordamnacanthal có đặc tính trung gian hơn, đặc biệt là damnacanthal có TPSA tương đối thấp, LogP trung bình và ESOL khá cao, dự đoán sẽ có sự cân bằng giữa khả năng hòa tan và phân bố. Dữ liệu cho thấy rubiadin nghiêng về ưu thế thấm qua pha lipid, lucidin nghiêng về ưu thế hòa tan, còn damnacanthal và nordamnacanthal có xu hướng cân bằng giữa các tiêu chí. Sự khác biệt về TPSA và LogP trong nhóm anthraquinone là tiền đề hợp lý cho những thay đổi về hệ số thấm, thông lượng và mức độ lưu giữ tại da (Tian et al., 2021).

Bảng 3. Thông số TPSA, LogP và ESOL của các anthraquinone

Hoạt chất	TPSA	LogP	ESOL
Damnacanthal	80,67	1,84	0,0988
Morindone	94,83	2,03	0,0258
Rubiadin	74,6	2,23	0,0387
Nordamnacanthal	91,67	1,65	0,0682
Lucidin	94,83	1,32	0,111

Ghi chú: TPSA: tổng diện tích của các nguyên tử phân cực (Topological Polar Surface Area) ($Å^2$), LogP: hệ số phân bố octanol/nước dự đoán (không thứ nguyên), ESOL: độ tan dự đoán (Estimated SOLubility) (mg/mL).

3.2. Mô phỏng thấm qua da trong điều kiện liều hữu hạn của các anthraquinone

Kết quả mô phỏng thấm qua da cho các anthraquinone trong cùng điều kiện da người, bán ngập nước, ở 32°C cho thấy sự khác biệt rõ rệt về khả năng khuếch tán, mức độ xâm nhập biểu bì và xu hướng lưu giữ trong da giữa các hợp chất. Việc xét theo hệ số thấm hiệu quả (*effective* K_P) và thông lượng hấp thu cực đại (Bảng 4) cho thấy rubiadin là hợp chất có khả năng thấm nổi trội nhất, với K_P = $5{,}70.10^{-4}$ cm/h và thông lượng cực đại đạt 0,007 µg/cm^2/h. Morindone xếp thứ hai ($3{,}13.10^{-4}$ cm/h; 0,016 µg/cm^2/h), trong khi lucidin cho giá trị thấp nhất ($8{,}30.10^{-5}$ cm/h, 0,004 µg/cm^2/h). Tuy nhiên, đối với nồng độ cực đại tại lớp thượng bì giữa, nordamnacanthal đạt giá trị cao nhất (2,390 µM), tiếp theo là damnacanthal (1,951 µM), còn lucidin thấp nhất (0,204 µM). Kết quả này cho thấy rubiadin được dự đoán biểu hiện tiềm năng thấm da mạnh nhất, trong khi lucidin là chất bị cản trở nhiều nhất khi đi qua hàng rào da.

Về động học khởi phát, morindone đạt thời điểm xuất hiện của thông lượng hấp thu cực đại sớm nhất (329,169 giờ), tiếp theo là rubiadin (510,709 giờ), trong khi nordamnacanthal đạt cực đại muộn nhất

(khoảng 1000 giờ) (Bảng 4). Điều này cho thấy morindone không phải là chất có cường độ thấm mạnh nhất, nhưng có xu hướng đạt trạng thái hấp thu cực đại nhanh hơn. Về mặt định hướng ứng dụng, đây có thể là đặc điểm thuận lợi nếu mục tiêu là tạo đáp ứng sớm trên da; dù vậy, giả thuyết này vẫn cần được xác nhận thêm trong bối cảnh công thức cụ thể. Tuy nhiên, nếu các yếu tố được xem xét đồng thời thì rubiadin vẫn triển vọng hơn (xét trên các chỉ số thấm nội tại trong mô hình hiện tại).

Bên cạnh đó, rubiadin có hệ số phân bố lớp sừng/nước ($K_{sc/w}$) cao nhất (19,15); do đó, hợp chất này cho khả năng thấm cao nhất và cản trở khuếch tán thấp nhất. Ngược lại, lucidin có $K_{sc/w}$ thấp nhất (10,05), tương ứng với cản trở khuếch tán cao nhất và khả năng thấm yếu nhất. Kết quả này cho thấy trong nhóm anthraquinone khảo sát, sự gia tăng tính thân dầu ở mức vừa phải cùng với khối lượng phân tử thấp là những yếu tố thuận lợi cho quá trình xuyên qua lớp sừng. Nói cách khác, hiệu quả thấm không phụ thuộc đơn thuần vào độ hòa tan bão hòa trong môi trường chứa thuốc, mà phụ thuộc mạnh vào mức độ tương hợp của phân tử với môi trường lipid của lớp sừng.

Bảng 4. Các thông số mô phỏng thấm qua da và lưu giữ trong da của các anthraquinone

Hoạt chất	*Effective Kp* (cm/h)	Thông lượng hấp thụ tối đa (μg/cm²/h)	Thời gian đạt thông lượng cực đại (giờ)	Nồng độ cực đại tại lớp thượng bì giữa (μM)	$K_{sc/w}$
Rubiadin	$5{,}70.10^{-4}$	0,007	510,709	0,490	19,150
Morindone	$3{,}13.10^{-4}$	0,016	329,169	1,039	16,450
Damnacanthal	$1{,}86.10^{-4}$	0,032	929,650	1,951	14,330
Nordamnacanthal	$1{,}58.10^{-4}$	0,041	988,616	2,390	12,540
Lucidin	$8{,}30.10^{-5}$	0,004	644,456	0,204	10,050

Bảng 5. Đóng góp của các lớp da vào tổng trở khuếch tán của các anthraquinone khảo sát

Hoạt chất	Tổng trở khuếch tán (%)		
	Lớp sừng	Lớp biểu bì sống	Lớp sâu/trung bì
Damnacanthal	99,76	0,0460	0,20
Lucidin	99,87	0,0204	0,11
Morindone	99,64	0,0743	0,29
Nordamnacanthal	99,79	0,0382	0,17
Rubiadin	99,41	0,1300	0,47

Tỷ lệ đóng góp của lớp sừng vào tổng trở khuếch tán dao động từ 99,41 đến 99,87%, trong khi biểu bì sống và lớp sâu chỉ đóng góp rất nhỏ (Bảng 5). Tổng trở khuếch tán giảm theo thứ tự: lucidin, nordamnacanthal, damnacanthal, morindone, rubiadin. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận ở một nghiên cứu khác khi các phân tử rất thân dầu tích lũy trong lớp sừng và khuếch tán theo con đường lipid (Neubert, 2024). Kết quả này cho thấy sự khác biệt về thấm giữa các anthraquinone chủ yếu được quyết định bởi khả năng phân bố vào và khuếch tán qua lớp sừng, hơn là bởi sự vận chuyển trong các lớp da sâu hơn. Trong định hướng tối ưu hóa công thức ngoài da, các chiến lược cải thiện phân bố vào lớp sừng và giảm trở kháng khuếch tán tại lớp này có vai trò quyết định sự thành công của chế phẩm (Zhao et al., 2024).

Về lưu giữ trong da, xu hướng thu được không hoàn toàn trùng với xếp hạng thấm. Lucidin cho tổng lượng lưu giữ trong da cao nhất (93,20 μg/cm²), tiếp theo là rubiadin và morindone, trong khi nordamnacanthal có tổng lượng lưu giữ thấp nhất (56,56 μg/cm²) (Bảng 6). Tuy nhiên, khi tách riêng theo từng lớp cho thấy có sự khác biệt về cơ chế phân bố: lucidin lưu giữ chủ yếu ở lớp sừng (SC = 93,19 μg/cm²) còn damnacanthal và nordamnacanthal tuy có tổng lưu giữ thấp hơn, lại có lượng lưu giữ ở biểu bì sống và lớp sâu cao nhất VE+DE = 0,03 (μg/cm²) (Bảng 6). Điều này cho thấy rằng lucidin có xu hướng tích tụ tại bề mặt hàng rào da, trong khi damnacanthal và nordamnacanthal có xu hướng phân bố sâu hơn vào mô da sống. Vì vậy, nếu mục tiêu là tác dụng tại chỗ ở lớp nông thì lucidin là ứng viên đáng chú ý, còn nếu hướng đến đưa hoạt chất vào các lớp da sâu hơn thì damnacanthal và nordamnacanthal có lợi thế rõ hơn.

Bảng 6. Phân bố lượng hoạt chất lưu giữ trong các lớp da của năm anthraquinone

Hoạt chất	Lượng lưu giữ trong da *(µg/cm²)*	SC *(µg/cm²)*	VE *(µg/cm²)*	DE *(µg/cm²)*	VE+DE *(µg/cm²)*
Damnacanthal	65,12	65,09	0,01	0,02	0,03
Lucidin	93,20	93,19	0,00	0,00	0,00
Morindone	80,55	80,53	0,00	0,01	0,01
Nordamnacanthal	56,56	56,53	0,01	0,03	0,03
Rubiadin	89,78	89,78	0,00	0,00	0,01

Chú thích: SC: lớp sừng (stratum corneum); VE: biểu bì sống (viable epidermis); DE: trung bì (dermis); VE+DE: tổng lượng hoạt chất lưu giữ trong biểu bì sống và trung bì.

Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với một kết quả nghiên cứu trên khung anthraquinone gồm aloe-emodin, rhein, emodin, physcion, chrysophanol. Trong đó, những khác biệt cấu trúc nhỏ cũng quyết định đặc tính phân bố, cụ thể, chrysophanol tích lũy cao tại mô da, ngược lại, rhein có tính xuyên thấm mạnh (Lin et al., 2022).

Kết quả mô phỏng cho thấy rubiadin là hợp chất có tiềm năng thấm qua da mạnh nhất xét theo hệ số thấm hiệu quả, trong khi nordamnacanthal đạt nồng độ cực đại cao nhất tại lớp thượng bì giữa. Về động học khởi phát, morindone là hợp chất đạt thông lượng hấp thụ cực đại sớm nhất, còn lucidin là hợp chất kém thuận lợi nhất về khả năng xuyên da. Việc xét về lưu giữ trong da cho thấy lucidin cho tổng lượng lưu giữ cao nhất và sự tích lũy này chủ yếu tập trung ở lớp sừng. Vì vậy, sự khác biệt giữa các anthraquinone chủ yếu bắt nguồn từ mức độ tương tác của chúng với lớp sừng, cho thấy đây là đích tối ưu quan trọng nhất khi thiết kế hệ tá dược hoặc chiến lược tăng thấm cho nhóm hoạt chất này.

3.3. Đánh giá mức độ tương hợp HSP giữa hệ tá dược, da và hoạt chất

Có tổng số 7.200 hệ tá dược được đánh giá, kết quả sàng lọc HSP cho thấy giá trị $R_{a\text{-}skin}$ dao động trong khoảng 2,136 đến 27,866 ($MPa^{1/2}$), với 17,54% số hệ đạt RED < 1, cho thấy số hệ thực sự nằm trong vùng tương hợp HSP của da là tương đối hạn chế (Bảng 7) (Haq et al., 2020). Hệ có mức tương hợp cao nhất theo tiêu chí này là PEG/PEO: castor oil: DMSO (60:20:20, *w/w/w*), với $R_{a\text{-}skin}$ = 2,136 ($MPa^{1/2}$) và *RED* = 0,339, trong khi hệ kém nhất là water: castor oil: glycerin (70:15:15, *w/w/w*), với $R_{a\text{-}skin}$ = 27,866 ($MPa^{1/2}$) và *RED* = 4,423 (Bảng 8). Ở một nghiên cứu khác, vai trò làm biến đổi tính thấm lớp sừng của DMSO thông qua việc tương tác trực tiếp với màng lipid, mạng lưới keratin và môi trường nội bào đã được báo cáo (Vasyuchenko et al., 2021). Mặc dù vậy, mức độ tương hợp HSP chỉ phản ánh độ gần nhau về đặc tính tương tác phân tử trong không gian tham số hòa tan, chứ không đồng nghĩa trực tiếp với hiệu quả thấm qua da hoặc hiệu năng dược học của công thức tá dược hoàn chỉnh.

Bảng 7. Các chỉ số thống kê đánh giá mức độ tương hợp HSP giữa hệ tá dược và da

Chỉ số	Giá trị
Số hệ khảo sát	7200
$R_{a\text{-}skin}$ trung bình ($MPa^{1/2}$)	10,907 ± 5,324
Giá trị $R_{a\text{-}skin}$ nhỏ nhất ($MPa^{1/2}$)	2,136
Giá trị $R_{a\text{-}skin}$ lớn nhất ($MPa^{1/2}$)	27,866
RED trung bình	1,731 ± 0,845
RED < 1	17,54%
RED < 1,5	46,81%
RED < 2	69,22%

Bảng 8. Xếp hạng mức độ tương hợp HSP giữa các hệ tá dược và da

Xếp hạng	Tỷ lệ N:D:DM (*w/w/w*)	Tá dược thân nước	Tá dược thân dầu	Tá dược đồng dung môi	$R_{a\text{-}skin}$ ($MPa^{1/2}$)	*RED*
1	60:20:20	PEG/PEO	Castor oil	DMSO	2,1359	0,3390
2	60:20:20	PEG/PEO	Triethyl citrate	DMSO	2,2237	0,3530
3	60:20:20	PEG/PEO	L-Menthol	DMSO	2,2921	0,3638
…	…	…	…	…	…	…
7198	70:15:15	Water	L-Menthol	Glycerin	27,4167	4,3519
7199	70:15:15	Water	Triethyl citrate	Glycerin	27,8607	4,4223
7200	70:15:15	Water	Castor oil	Glycerin	27,8660	4,4232

Ngược lại, khi mức độ tương hợp của các hệ tá dược được xét với hoạt chất trên tổng số 36.000 khảo sát đã cho thấy xu hướng tương hợp lại dịch chuyển sang một tổ hợp khác (Bảng 9). Hệ urea: benzyl benzoate: propylene carbonate (50:30:20, *w/w/w*) đạt $R_{a\text{-}drug}$ thấp nhất trong toàn bộ không gian công thức, đồng thời cũng là hệ tương hợp cao nhất cho cả năm anthraquinone khảo sát (Bảng 10). Điều này ủng hộ giả thuyết rằng tổ hợp trên không chỉ thuận lợi cho một hoạt chất đơn lẻ mà còn có khả năng dung hòa tốt với toàn bộ nhóm chất nghiên cứu. Tuy nhiên, hệ này không phải là hệ tương hợp tốt với da, khi *RED* vẫn nằm ngoài vùng tương hợp lý tưởng của da. Kết quả này cho thấy hệ tá dược tốt nhất cho hoạt chất hoàn toàn không phải là hệ có mức tương hợp cao nhất cho nền sinh học đích, và ngược lại (Roberts et al., 2025).

Bảng 9. Các chỉ số thống kê đánh giá mức độ tương hợp HSP giữa hệ tá dược và hoạt chất

Chỉ số	Giá trị
Số hệ khảo sát	36000
$R_{a\text{-}drug}$ trung bình ($MPa^{1/2}$)	23,933 ± 5,560
Giá trị $R_{a\text{-}drug}$ nhỏ nhất ($MPa^{1/2}$)	11,225
Giá trị $R_{a\text{-}drug}$ lớn nhất ($MPa^{1/2}$)	39,129

Bảng 10. Hệ tá dược có giá trị $R_{a\text{-}drug}$ thấp nhất và cao nhất đối với các anthraquinone

	Hoạt chất	Tỷ lệ N:D:DM (*w/w/w*)	Tá dược thân nước	Tá dược thân dầu	Tá dược đồng dung môi	$R_{a\text{-}drug}$ ($MPa^{1/2}$)
Hệ có mức tương hợp cao nhất	Damnacanthal	50:30:20	Urea	Benzyl benzoate	Propylene carbonate	16,320
	Lucidin					19,160
	Morindone					11,225
	Nordamnacanthal					24,382
	Rubiadin					13,185
Hệ có mức tương hợp kém nhất	Damnacanthal	70:15:15	Water	Castor oil	Glycerin	34,420
	Lucidin					34,079
	Morindone					27,831
	Nordamnacanthal					39,129
	Rubiadin					30,879

Ở cấp độ từng hoạt chất, khi xét theo $R_{a\text{-}drug}$ trung bình trong không gian công thức khảo sát, mức độ dễ đạt tương hợp HSP giảm theo thứ tự morindone, rubiadin, damnacanthal, lucidin, nordamnacanthal. Trong đó, nordamnacanthal luôn cho $R_{a\text{-}drug}$ cao nhất, cho thấy đây là hoạt chất giới hạn nếu mục tiêu là phát triển một công thức dùng chung cho cả 5 anthraquinone (Bảng 11). Ngược lại, morindone là chất dễ đạt tương hợp nhất trong không gian công thức khảo sát. Kết quả này cho thấy khi xây dựng công thức đa hoạt chất, hiệu quả tối ưu hóa cuối cùng nhiều khả năng sẽ bị chi phối bởi cấu tử khó dung hợp nhất, thay vì bởi giá trị trung bình của toàn bộ nhóm.

Bảng 11. $R_{a\text{-}drug}$ trung bình của từng anthraquinone

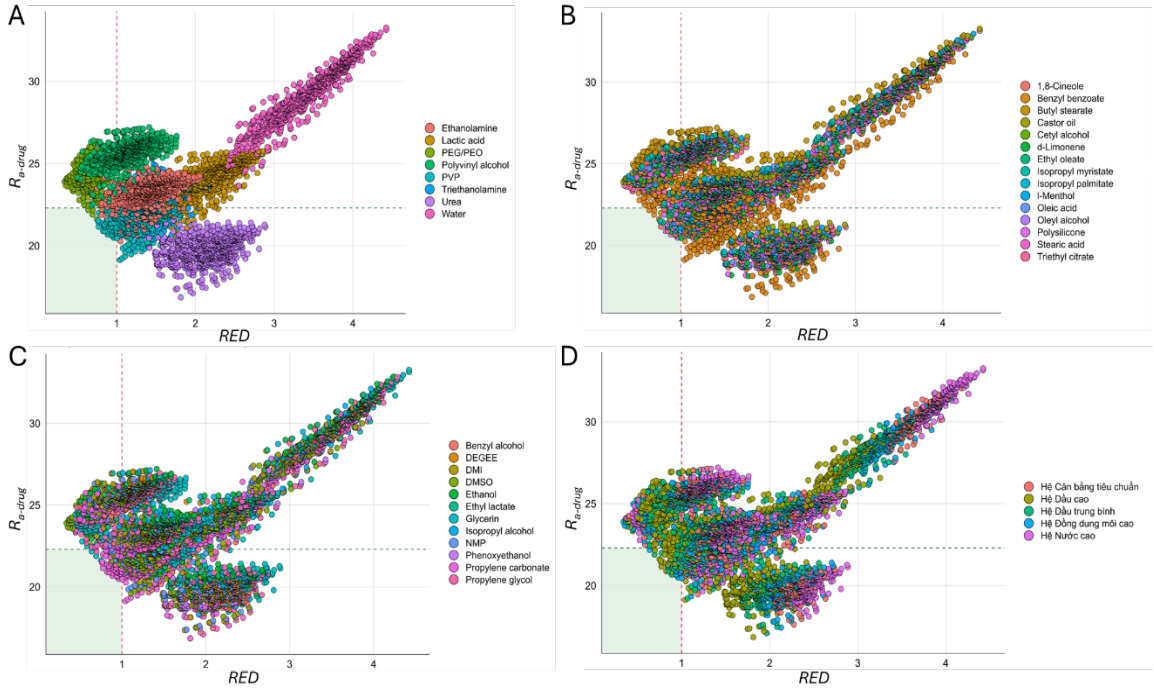
Hoạt chất	$R_{a\text{-}drug}$ trung bình ($MPa^{1/2}$)
Morindone	18,247 ± 2,843
Rubiadin	20,061 ± 2,994
Damnacanthal	23,314 ± 3,086
Lucidin	26,274 ± 2,613
Nordamnacanthal	31,768 ± 2,570

Đáng chú ý, bộ dữ liệu không xác định một hệ tốt duy nhất, mà làm rõ sự đối lập giữa đích sinh học (trên da) và đích hoạt chất (anthraquinone). Kết quả sàng lọc HSP đưa ra hai định hướng thiết kế khác biệt hoàn toàn: nếu ưu tiên tương hợp với da thì các hệ chứa PEG/PEO là lựa chọn nổi bật, nếu ưu tiên tương hợp đồng thời với nhóm anthraquinone thì hệ urea: benzyl benzoate: propylene carbonate là ứng viên tiềm năng. Chính sự khác biệt này tạo cơ sở khoa học quan trọng cho bước tối ưu tiếp theo, nơi công thức cần được lựa chọn không chỉ theo độ gần HSP, mà còn theo mục tiêu ứng dụng cụ thể của chế phẩm ngoài da.

3.4. Phân tích Pareto và xác định hệ tá dược cân bằng

Kết quả được trình bày tại Hình 3 cho thấy không gian công thức của các hệ tá dược phân bố có cấu trúc rõ rệt, đồng thời có mối tương phản mạnh giữa mức độ tương hợp với da và mức độ tương hợp với hoạt chất. Phần lớn các hệ không tập trung trong vùng tối ưu ở góc dưới bên trái, cho thấy những công thức đồng thời đạt *RED* thấp và $R_{a\text{-}drug}$ thấp là tương đối hạn chế. Khi phân nhóm theo thành phần công thức, tá dược pha nước và tỷ lệ phối hợp tạo ra sự

phân tách rõ hơn so với pha dầu và đồng dung môi, cho thấy đây là hai yếu tố chi phối mạnh nhất vị trí của hệ trong không gian HSP. Ngược lại, pha dầu và đồng dung môi chủ yếu đóng vai trò điều biến, giúp dịch chuyển công thức trong từng miền phân bố nhưng ít tạo thành các cụm tách biệt hoàn toàn. Đáng chú ý, các hệ thuộc vùng tỷ lệ cân bằng hoặc giàu dầu vừa phải có xu hướng xuất hiện nhiều hơn gần vùng thuận lợi, trong khi các hệ nước cao thường lệch khỏi vùng này.

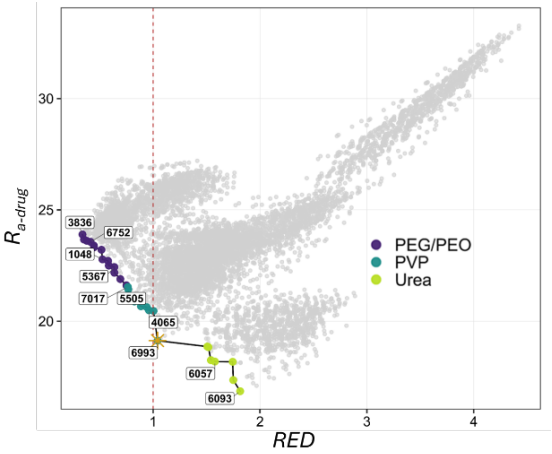


Hình 3. Biểu đồ phân tán các hệ tá dược theo $R_{a\text{-}drug}$ và *RED*.

Ghi chú: tá dược pha nước (A), tá dược pha dầu (B), đồng dung môi (C) và tỷ lệ phối hợp (D).

Kết quả phân tích Pareto cho thấy các anthraquinone đều biểu hiện mối tương phản rất mạnh giữa độ tương hợp với da và độ tương hợp với hoạt chất trên toàn bộ không gian công thức khảo sát, thể hiện qua xu hướng đối nghịch giữa *RED* và $R_{a\text{-}drug}$ trên ma trận Pareto (Hình 4). Các nghiệm nằm ở phía trái của Pareto front có RED thấp hơn nhưng $R_{a\text{-}drug}$ còn cao, trong khi các nghiệm ở phía phải có $R_{a\text{-}drug}$ thấp hơn nhưng RED tăng lên. Đáng chú ý, các hệ chứa PEG/PEO chủ yếu tập trung ở vùng ưu tiên tương hợp với da, các hệ chứa urea tập trung ở vùng ưu tiên tương hợp với hoạt chất, còn các hệ chứa PVP nằm ở vùng trung gian. Trong số các nghiệm không trội, hệ PVP: benzyl benzoate: propylene carbonate (50:30:20, *w/w/w*) nằm gần điểm lý tưởng của Pareto front và được xem là nghiệm cân bằng đại diện, do đạt được mức đánh đổi hài hòa nhất giữa hai mục tiêu.

Kết quả cho thấy số lượng hệ nằm trên đường Pareto front dao động từ 26 đến 37, phản ánh mức độ khác nhau về độ phức tạp khi tối ưu hóa công thức cho từng hợp chất (Bảng 12). Cả 5 hoạt chất đều hội tụ về cùng một nghiệm cân bằng đại diện, gồm PVP: benzyl benzoate: propylene carbonate (50:30:20, *w/w/w*), balance score trong khoảng 0,187 đến 0,266 (Hình 4 và Bảng 12). Kết quả này cho thấy đây không chỉ là hệ cân bằng đại diện cho một hoạt chất riêng lẻ, mà còn là hệ tá dược lõi mang hoạt chất tiềm năng trong không gian phối trộn khảo sát. Ở từng chất, PVP là tá dược pha thân nước chiếm ưu thế rõ rệt, trong khi propylene carbonate là đồng dung môi trụ cột, tỷ lệ 50:30:20 (*w/w/w*) cũng là vùng phối trộn nổi trội nhất.



Hình 4. Pareto front của mô hình khảo sát

Ghi chú: Điểm được đánh dấu là điểm cân bằng đại diện. Các hệ được mã hóa như sau:

– 3836: PEG/PEO: castor oil: DMSO (60:20:20, w/w/w).

– 6752: PEG/PEO: triethyl citrate: DMSO (50:30:20, w/w/w).

– 1048: PEG/PEO: benzyl benzoate: glycerin (70:15:15, w/w/w).

– 5367: PEG/PEO: benzyl benzoate: propylene glycol (55:25:20, w/w/w).

– 7017: PVP: isopropyl myristate: propylene carbonate (50:30:20, w/w/w).

– 5505: PVP: polysilicone: propylene carbonate (55:25:20, w/w/w).

– 4065: PVP: polysilicone: propylene carbonate (60:20:20, w/w/w).

– 6993: PVP: benzyl benzoate: propylene carbonate (50:30:20, w/w/w).

– 6057: Urea: D-limonene: propylene carbonate (50:30:20).

– 6093: Urea: benzyl benzoate: propylene carbonate (50:30:20, w/w/w).

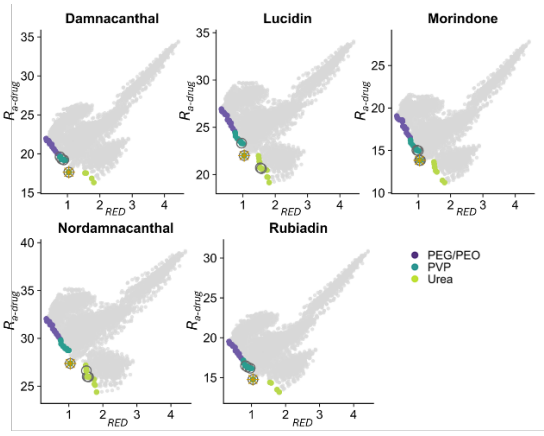
Bên cạnh đó, kết quả được trình bày tại Hình 5 cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa các anthraquinone về mức độ thuận lợi của không gian tối ưu. Rubiadin và damnacanthal có Pareto front tập trung hơn và nằm ở vùng giá trị thuận lợi hơn, cho thấy hai hợp chất này dễ đạt trạng thái cân bằng giữa các mục tiêu tối ưu. Morindone biểu hiện xu hướng trung gian, với Pareto front vẫn tương đối gọn nhưng mức đánh đổi giữa các tiêu chí đã rõ hơn. Trái lại, lucidin và nordamnacanthal có Pareto front dịch lên vùng kém thuận lợi hơn và trải rộng hơn. Một đặc điểm đáng chú ý là sự phân bố của các nhóm tá dược gần như lặp lại nhất quán trên toàn bộ chuỗi anthraquinone khi mà PEG/PEO chủ yếu nằm ở đầu trái – trên của Pareto front, urea tập trung về phía phải – dưới, còn PVP phân bố ở vùng trung gian. Tuy nhiên, số lần xuất hiện có sự khác nhau giữa các tá dược này. Kết quả này cho thấy PEG/PEO và urea đại diện cho hai xu hướng đối nghịch, trong khi PVP giữ vai trò cân bằng giữa hai mục tiêu. Nhìn chung, rubiadin và damnacanthal là những hoạt chất thuận lợi hơn cho phát triển công thức, lucidin và đặc biệt nordamnacanthal nhiều khả năng là các hợp chất chi phối giới hạn bào chế khi thiết kế hệ mang dùng chung cho nhiều anthraquinone.

Hai lớp mô hình trong nghiên cứu không liên kết với nhau bằng sự đồng nhất chỉ số, mà bằng sự phù hợp về cơ chế. Việc mô phỏng thấm da liều hữu hạn cho biết đặc tính thấm nội tại của anthraquinone trong điều kiện chuẩn, còn HSP kết hợp Pareto dùng để sàng lọc các hệ tá dược có khả năng điều chỉnh tương tác giữa hoạt chất, tá dược và da. Do quá trình thấm không chỉ phụ thuộc vào bản chất hoạt chất mà còn chịu ảnh hưởng của hoạt độ nhiệt động trong hệ mang, mức tương tác với lớp sừng và khả năng lưu giữ trong mô da; do đó, kết quả Pareto chỉ nên được xem là bằng chứng sàng lọc định hướng. Theo đó, HSP đóng vai trò cầu nối tiền công thức, giúp lựa chọn các hệ tá dược có triển vọng nhất để kiểm chứng thực nghiệm.

Bảng 12. Kết quả phân tích Pareto và hệ cân bằng của từng anthraquinone

Hoạt chất	Số hệ trên Pareto front	Tỷ lệ N:D:DM (*w/w/w*)	Hệ cân bằng	Balance score
Damnacanthal	26	50:30:20	PVP: benzyl benzoate: propylene carbonate	0,187
Lucidin	37			0,257
Morindone	33			0,233
Nordamnacanthal	37			0,266
Rubiadin	27			0,194

Dựa trên khả năng thấm qua da, hệ tá dược Pareto cân bằng (hệ tá dược lõi) PVP: benzyl benzoate: propylene carbonate (50:30:20, *w/w/w*) và các thành phần tá dược nổi trội trong Pareto front của từng anthraquinone (Bảng 13), một số thành phần bổ sung đã được đề xuất nhằm hoàn thiện công thức chế phẩm trên phạm vi dự đoán *in silico*. Các bổ sung này tập trung vào tăng thấm, tạo và ổn định nhũ tương, cải thiện độ bền lưu biến học, cảm giác trên da và bảo quản, với tính dự đoán dựa trên dữ liệu mô phỏng.



Hình 5. Phân bố các hệ Pareto cân bằng của ba tá dược PEG/PEO, PVP và urea đối với từng anthraquinone

Ghi chú: điểm được đánh dấu là điểm cân bằng đại diện, điểm được khoanh tròn là các điểm cân bằng nổi bật.

Đối với lucidin (có xu hướng lưu giữ cao trong da, chủ yếu tại lớp sừng), hệ tá dược lõi có thể được xem xét bổ sung polysilicone để tăng độ linh hoạt màng, cải thiện cảm giác và ổn định công thức trong dạng màng ma trận hoặc gel hydroalcoholic, cùng D-limonene làm chất tăng thấm bằng cách làm rối loạn lipid lớp sừng (Chiu et al., 2024; Sounouvou et al., 2022). Với morindone (đạt thông lượng hấp thụ cực đại sớm nhất), hệ tá dược lõi (hoặc kết hợp với PEG/PEO) nên được bổ sung 1,8-cineole hỗ trợ tăng lưu giữ bề mặt (Cornwell et al., 1996). Nếu định hướng phát triển sang hệ kem dầu/nước thì có thể xem xét việc bổ sung chất diện hoạt polysorbate 80 hoặc cetearyl alcohol, chất làm đặc carbomer 940 và glycerin làm chất giữ ẩm (Berardi et al., 2022; Otto & Du Plessis, 2015). Đối với rubiadin (có khả năng thấm tốt nhất), việc bổ sung polysilicone nên được xem xét, kết hợp chất diện hoạt như lecithin hoặc poloxamer để hỗ trợ tạo vi nhũ tương ổn định trong kem đa pha (Otto & Du Plessis, 2015; Sounouvou et al., 2022). Với damnacanthal (có xu hướng phân bố vào lớp da sống tốt hơn lucidin và morindone, đồng thời có nồng độ cao tại lớp thượng bì giữa), việc bổ sung urea đã được đề xuất nhằm làm tăng thấm qua hydrat hóa da, cùng polysilicone và D-limonene (Chiu et al., 2024; Piquero-Casals et al., 2021; Sounouvou et al., 2022). Carbomer nên được xem xét bổ sung nhằm hỗ trợ độ nhớt trong gel hydroalcoholic (Berardi et al., 2022). Đối với nordamnacanthal (đạt nồng độ cực đại cao nhất tại lớp thượng bì giữa và có xu hướng phân bố sâu hơn vào mô da), urea, polysilicone và D-limonene nên được bổ sung, kết hợp chất diện hoạt nước/dầu như Span 80 (chất nhũ hóa) và cetyl alcohol để ổn định kem dầu/nước hoặc dạng xịt tạo màng (Otto & Du Plessis, 2015). Bên cạnh đó, nhằm đảm bảo độ bền tổng thể, chất kháng oxy hóa (BHT hoặc tocopherol) được đề xuất bổ sung thêm để bảo vệ anthraquinone khỏi oxy hóa và chất bảo quản (phenoxyethanol) để ngăn ngừa nhiễm khuẩn (Keen & Hassan, 2016; Lanigan et al., 2002; Puschmann et al., 2018).

Bảng 13. Các thành phần tá dược và tỷ lệ phối trộn nổi trội trong Pareto front của từng anthraquinone

Hoạt chất	Tá dược thân nước nổi trội	Tá dược thân dầu nổi trội	Tá dược đồng dung môi nổi trội	Tỷ lệ phối trộn nổi trội (*w/w/w*)
Damnacanthal	PVP, PEG/PEO	Benzyl benzoate, polysilicone	Propylene carbonate	50:30:20
Lucidin	Urea, PVP	Polysilicone, D-limonene		50:30:20
Morindone	PVP	Polysilicone, 1,8-cineole, benzyl benzoate		50:30:20 và60:20:20
Nordamnacanthal	PVP, urea	Polysilicone, D-limonene		50:30:20
Rubiadin	PVP	Polysilicone, benzyl benzoate, D-limonene		50:30:20

4. KẾT LUẬN

Bằng sự kết hợp mô phỏng thấm qua da liều hữu hạn, thông số hòa tan Hansen và tối ưu hóa đa mục tiêu Pareto, việc nghiên cứu *in silico* này đã sàng lọc hệ tá dược cho một số anthraquinone định hướng ứng dụng trong chế phẩm ngoài da. Kết quả mô phỏng cho thấy rubiadin có khả năng thấm qua da tốt nhất. Morindone nổi bật về tốc độ khởi phát hấp thu, nordamnacanthal và damnacanthal có xu hướng phân bố sâu hơn vào da sống, trong khi lucidin kém thuận lợi nhất về thấm qua da nhưng lưu giữ mạnh ở lớp sừng trong mô hình khảo sát. Kết quả phân tích HSP trên 7.200 hệ tá dược cho thấy các hệ chứa PEG/PEO nổi bật khi ưu tiên tương hợp với da, trong khi tổ hợp urea: benzyl benzoate: propylene carbonate thuận lợi hơn khi ưu tiên tương hợp với nhóm anthraquinone. Trên cơ sở đánh giá đa mục tiêu, hệ PVP: benzyl benzoate: propylene carbonate (50:30:20, *w/w/w*) được nhận diện là nghiệm cân bằng đại diện trong không gian công thức khảo sát. Kết quả này cung cấp cơ sở định hướng tiền công thức cho việc lựa chọn hệ tá dược và là tiền đề cho các nghiên cứu kiểm chứng thực nghiệm tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Ahuja, K., An, M., & Lio, P. (2024). A Brief Review of Vehicles for Topical Therapies. *Skin Pharmacology and Physiology*, *37*(4–6), 104–108. https://doi.org/10.1159/000541418

Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C., & Donnelly, R. F. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*, *7*(4), 438. https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS7040438

Aloqbi, A. A., Alahdal, H., Alqosaibi, A. I., Alnamshan, M. M., Al-Dhuayan, I. S., Al-Eidan, A. A., Alzahrani, H. A. S., ALaqeel, N. K., Alsharif, F. H., & Al Tuwaijri, A. (2025). Lucidin from Rubia cordifolia Outperforms FDA-Approved Lapatinib as a Potential Multitargeted Candidate for Breast Cancer Signalling Proteins. *Pharmaceuticals*, *18*(1), 68. https://doi.org/10.3390/PH18010068

Ballestero, E., & Garcia-Bernabeu, A. (2015). Compromise Programming and Utility Functions. *International Series in Operations Research and Management Science*, *219*, 155–175. https://doi.org/10.1007/978-3-319-11836-9_8

Berardi, A., Perinelli, D. R., Bisharat, L., Sabbatini, B., Bonacucina, G., Tiboni, M., Palmieri, G. F., & Cespi, M. (2022). Factors affecting the rheological behaviour of carbomer dispersions in hydroalcoholic medium: Towards the optimization of hand sanitiser gel formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, *616*, 121503. https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2022.121503

Chee, C. W., Zamakshshari, N. H., Lee, V. S., Abdullah, I., Othman, R., Lee, Y. K., Hashim, N. M., & Rashid, N. N. (2022). Morindone from Morinda citrifolia as a potential antiproliferative agent against colorectal cancer cell lines. *PLoS ONE*, *17*(7), e0270970. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0270970

Chiu, C. S., Huang, P. H., Chan, Y. J., Li, P. H., & Lu, W. C. (2024). D-limonene nanoemulsion as skin permeation enhancer for curcumin prepared by ultrasonic emulsification. *Journal of Agriculture and Food Research*, *15*, 100932. https://doi.org/10.1016/J.JAFR.2023.100932

Coimbra, M., Isacchi, B., Van Bloois, L., Torano, J. S., Ket, A., Wu, X., Broere, F., Metselaar, J. M., Rijcken, C. J. F., Storm, G., Bilia, R., & Schiffelers, R. M. (2011). Improving solubility and chemical stability of natural compounds for medicinal use by incorporation into liposomes. *International Journal of Pharmaceutics*, *416*(2), 433–442. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.01.056

Cornwell, P. A., Barry, B. W., Bouwstra, J. A., & Gooris, G. S. (1996). Modes of action of terpene penetration enhancers in human skin; Differential scanning calorimetry, small-angle X-ray diffraction and enhancer uptake studies. *International Journal of Pharmaceutics*, *127*(1), 9–26. https://doi.org/10.1016/0378-5173(95)04108-7

Crasta, A., Painginkar, T., Sreedevi, A., Pawar, S. D., Badamane Sathyanarayana, M., Vasantharaju, S. G., Osmani, R. A. M., & Ravi, G. (2025). Transdermal drug delivery system: A comprehensive review of innovative strategies, applications, and regulatory perspectives. *OpenNano*, *24*, 100245. https://doi.org/10.1016/J.ONANO.2025.100245

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports,7*(1), 42717. https://doi.org/10.1038/srep42717

Ezati, N., Roberts, M. S., Zhang, Q., & Moghimi, H. R. (2020). Measurement of Hansen Solubility Parameters of Human Stratum Corneum. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, *19*(3), 572. https://doi.org/10.22037/IJPR.2019.112435.13755

Fernandes, C. C., Paiva, A., Haghbakhsh, R., & Duarte, A. R. C. (2025). Application of Hansen solubility parameters in the eutectic mixtures: difference between empirical and semi-empirical models. *Scientific Reports*, *15*(1), 3862. https://doi.org/10.1038/s41598-025-87050-3

Haq, A., Chandler, M., & Michniak-Kohn, B. (2020). Solubility-physicochemical-thermodynamic theory of penetration enhancer mechanism of action. *International Journal of Pharmaceutics*, *575*, 118920. https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2019.118920

Kasting, G. B., & Miller, M. A. (2006). Kinetics of finite dose absorption through skin 2: volatile compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *95*(2), 268–280. https://doi.org/10.1002/JPS.20497

Kasting, G. B., Miller, M. A., & Bhatt, V. D. (2008). A Spreadsheet-Based Method for Estimating the Skin Disposition of Volatile Compounds: Application to N, N-Diethyl-m-Toluamide (DEET). *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, *5*(10), 633–644. https://doi.org/10.1080/15459620802304245

Keen, M. A., & Hassan, I. (2016). Vitamin E in dermatology. *Indian Dermatology Online Journal*, *7*(4), 311. https://doi.org/10.4103/2229-5178.185494

Lanigan, R. S., Yamarik, T. A., & Andersen, F. A. (2002). Final report on the safety assessment of BHT(1). *International Journal of Toxicology*, *21 Suppl 2*(SUPPL. 2), 19–94. https://doi.org/10.1080/10915810290096513

Latifah, S. Y., Gopalsamy, B., Rahim, R. A., Ali, A. M., & Lajis, N. H. (2021). Anticancer Potential of Damnacanthal and Nordamnacanthal from Morinda elliptica Roots on T-lymphoblastic Leukaemia Cells. *Molecules*, *26*(6), 1554. https://doi.org/10.3390/MOLECULES26061554

Lee, Y. S., Graham, E. J., Galindo, A., Jackson, G., & Adjiman, C. S. (2020). A coMParative study of multi-objective optimization methodologies for molecular and process design. *Computers & Chemical Engineering*, *136*, 106802. https://doi.org/10.1016/J.COMPCHEMENG.2020.106802

Lin, C. F., Chuang, S. Y., Huang, T. H., Nguyen, T. M. H., Wang, P. W., Alalaiwe, A., & Fang, J. Y. (2022). A systematic coMParison of the effect of topically applied anthraquinone aglycones to relieve psoriasiform lesion: The evaluation of percutaneous absorption and anti-inflammatory potency. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *145*, 112482. https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2021.112482

Neubert, R. H. H. (2024). Mechanisms of penetration and diffusion of drugs and cosmetic actives across the human Stratum corneum. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *202*, 114394. https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2024.114394

Otto, A., & Du Plessis, J. (2015). The Effects of Emulsifiers and Emulsion Formulation Types on Dermal and Transdermal Drug Delivery. In Otto, A., & Du Plessis, J., *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Drug Manipulation Strategies and Vehicle Effects* (pp 223–241). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45013-0_16

Piquero-Casals, J., Morgado-Carrasco, D., Granger, C., Trullàs, C., Jesús-Silva, A., & Krutmann, J. (2021). Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties. *Dermatology and Therapy*, *11*(6), 1905–1915. https://doi.org/10.1007/S13555-021-00611-Y

Ponphaiboon, J., Limmatvapirat, S., & Limmatvapirat, C. (2024). Development and Evaluation of a Stable Oil-in-Water Emulsion with High Ostrich Oil Concentration for Skincare Applications. *Molecules, 29*(5), 982. https://doi.org/10.3390/MOLECULES29050982

Puschmann, J., Herbig, M. E., & Müller-Goymann, C. C. (2018). Correlation of antimicrobial effects of phenoxyethanol with its free concentration in the water phase of o/w-emulsion gels. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *131*, 152–161. https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2018.08.007

Roberts, M. S., Zhang, Q., Mackenzie, L., & Medley, G. A. (2025). Quantitative structure permeability relationships for phenolic compounds applied to human epidermal membranes in various solvents. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *204*, 106914. https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2024.106914

Schafer, N., Balwierz, R., Biernat, P., Ochędzan-Siodłak, W., & Lipok, J. (2023). Natural Ingredients of Transdermal Drug Delivery Systems as Permeation Enhancers of Active Substances through the Stratum Corneum. *Molecular Pharmaceutics*, *20*(7), 3278. https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.3C00126

Sounouvou, H. T., Lechanteur, A., Piel, G., & Evrard, B. (2022). Silicones in dermatological topical drug formulation: Overview and advances. *International Journal of Pharmaceutics*, *625*, 122111. https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2022.122111

Tian, Q., Quan, P., Fang, L., Xu, H., & Liu, C. (2021). A molecular mechanism investigation of the transdermal/topical absorption classification

system on the basis of drug skin permeation and skin retention. *International Journal of Pharmaceutics*, *608*, 121082. https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2021.121082

Tsioptsias, C., Mitis, S., Rentzela, A., Alvanou, K., Kelesi, D., Manolis, C., Stergiou, A., Kalamaras, S. D., & Samaras, P. (2025). A Simplified Methodology for Solvent Screening in Selective Extraction of Lipids from Microalgae Based on Hansen Solubility Parameters. *Molecules, 30*(22), 4428. https://doi.org/10.3390/MOLECULES30224428

Van Gheluwe, L., Chourpa, I., Gaigne, C., & Munnier, E. (2021). Polymer-Based Smart Drug Delivery Systems for Skin Application and Demonstration of Stimuli-Responsiveness. *Polymers*, *13*(8), 1285. https://doi.org/10.3390/POLYM13081285

Vasyuchenko, E. P., Orekhov, P. S., Armeev, G. A., & Bozdaganyan, M. E. (2021). CPE-DB: An Open Database of Chemical Penetration Enhancers. *Pharmaceutics*, *13*(1), 66. https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13010066

Xin, D., Li, H., Zhou, S., Zhong, H., & Pu, W. (2022). Effects of Anthraquinones on Immune Responses and Inflammatory Diseases. *Molecules*, *27*(12), 3831. https://doi.org/10.3390/MOLECULES27123831

Zhao, L., Chen, J., Bai, B., Song, G., Zhang, J., Yu, H., Huang, S., Wang, Z., & Lu, G. (2024). Topical drug delivery strategies for enhancing drug effectiveness by skin barriers, drug delivery systems and individualized dosing. *Frontiers in Pharmacology*, *14*, 1333986. https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1333986