

Nghiên cứu ứng dụng Phytosome Curcumin vào viên nang cứng

Nguyễn Hồng Trang^{1*}, Nguyễn Hữu Thành Phú¹, Trần Thị Việt Hằng¹, Lê Nguyễn Phương Trang²

(1) Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Bệnh viện Y học cổ truyền tỉnh Thừa Thiên Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Hiện nay, nhu cầu sử dụng sản phẩm có nguồn gốc tự nhiên để dự phòng và điều trị bệnh ngày càng tăng. Do đó, các nghiên cứu về phytosome rất được quan tâm. Trong thời gian qua, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế đã tiến hành nghiên cứu bào chế phytosome curcumin theo các phương pháp khác nhau. Trên cơ sở những kết quả thu được và với mong muốn tăng khả năng ứng dụng phytosome trên lâm sàng, nghiên cứu tiến hành ứng dụng phytosome curcumin vào dạng viên nang. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Curcumin, lecithin và một số hóa chất khác được sử dụng. Bột phytosome curcumin được bào chế theo phương pháp bốc hơi dung môi với quy mô 500 g/mẻ, sau đó phytosome bào chế được ứng dụng vào dạng thuốc nang cứng. **Kết quả:** Phytosome curcumin có kích thước tiểu phân trong khoảng 300 - 450 nm, phân bố kích thước trong khoảng hẹp ($PDI < 0,4$), thế Zeta > 30 mV đảm bảo độ ổn định của phytosome bào chế. Nghiên cứu đã tìm ra công thức bào chế tối ưu của viên nang cứng chứa phytosome curcumin với hàm lượng hoạt chất 50 mg, có khả năng hòa tan trên 94% curcumin sau 45 phút. **Kết luận:** Nghiên cứu đã bào chế thành công viên nang phytosome curcumin, góp phần phát triển công nghệ phytosome trong bào chế thuốc.

Từ khóa: phytosome curcumin, viên nang.

Preparation and valuation of capsules containing curcumin phytosome

Nguyen Hong Trang¹, Nguyen Huu Thanh Phu¹, Tran Thi Viet Hang¹, Le Nguyen Phuong Trang²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Thua Thien Hue Provincial Hospital of Traditional Medicine

Abstract

Background and objectives: Nowadays, herbal medicines continue to be a popular healthcare choice with the general public not only for health maintenance but also for enhancement of functions or processes. Therefore, studies on phytosomes are of interest. In recent times, Hue University of Medicine and Pharmacy has conducted on preparing curcumin phytosomes by different methods. Based on the obtained results and increased to apply phytosomes in clinical treatment, research will be conducted to apply curcumin phytosomes into capsule form. **Materials and methods:** Curcumin, lecithin and other chemicals were utilized. Curcumin phytosome powder was prepared by solvent evaporation method with scale 500 g/batch followed by evaluation of the drug entrapment efficiency, mean particle size, and particle distribution index (PDI). Later, prepared powder was applied in hard capsules. **Results:** The particle size of curcumin phytosomes was in the narrow range of 300 - 450 nm with $PDI < 0.4$, the absolute value of zeta potential was higher than 30 mV. The optimal formula of curcumin phytosome capsules containing 50mg active ingredient had the release rate curcumin from capsules was higher than 94%. **Conclusion:** Capsules containing curcumin phytosome were successful prepared.

Keywords: curcumin phytosomes, capsule.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Curcumin là flavonoid tự nhiên được chứng minh có nhiều tác dụng sinh học khác nhau, điển hình là hoạt tính chống oxy hóa và chống viêm mạnh [1]. Tuy nhiên, do những đặc tính bất lợi xuất phát từ tính chất của hoạt chất này đã hạn chế khả năng ứng dụng curcumin trên lâm sàng. Nhằm khắc phục hạn chế này, nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới đã đề cập đến một số biện pháp, trong đó phytosome

được xem là một hướng nghiên cứu hiện đại và được chứng minh có nhiều ưu điểm trong việc cải thiện những hạn chế về độ tan, tính thấm cũng như nguy cơ chuyển hóa qua gan của các hoạt chất nhóm polyphenol, điển hình là curcumin.

Tại Việt Nam, các chế phẩm chứa hoạt chất bào chế dưới dạng phytosome mới bắt đầu được đưa vào nghiên cứu và sản xuất, nguồn nguyên liệu phytosome chủ yếu là nhập khẩu từ nước ngoài với giá thành

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hồng Trang. Email: nhtrang@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 28/10/2024; Ngày đồng ý đăng: 14/11/2024; Ngày xuất bản: 25/12/2024

DOI: 10.34071/jmp.2024.7.12

cao. Do đó, việc tiến hành nghiên cứu bào chế viên nang chứa phytosome curcumin là cần thiết, góp phần phát triển công nghệ phytosome trong bào chế thuốc. Nghiên cứu được thực hiện với hai mục tiêu chính: Bào chế được phytosome curcumin quy mô 500g/mẻ; Xây dựng công thức và quy trình bào chế được viên nang cứng chứa phytosome curcumin.

2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên vật liệu

Bột curcuminoid > 95% (Viện Dược liệu-tiêu chuẩn nhà sản xuất), lecithin đậu nành (Thành phần chính là phosphatidyl cholin-hàm lượng 62,5%), ethanol tuyệt đối, ... Curcumin chuẩn đối chiếu (số kiểm soát: WS.0118341.01, hàm lượng 99,56%) do Viện Kiểm nghiệm thuốc TW cung cấp.

2.2. Thiết bị nghiên cứu

Máy cô quay chân không Buchi Rotavapor®R-100 (Thụy Sĩ); máy UV - Vis Jasco V630 (Nhật); máy đo độ hòa tan tự động UDT-804 (Mỹ).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

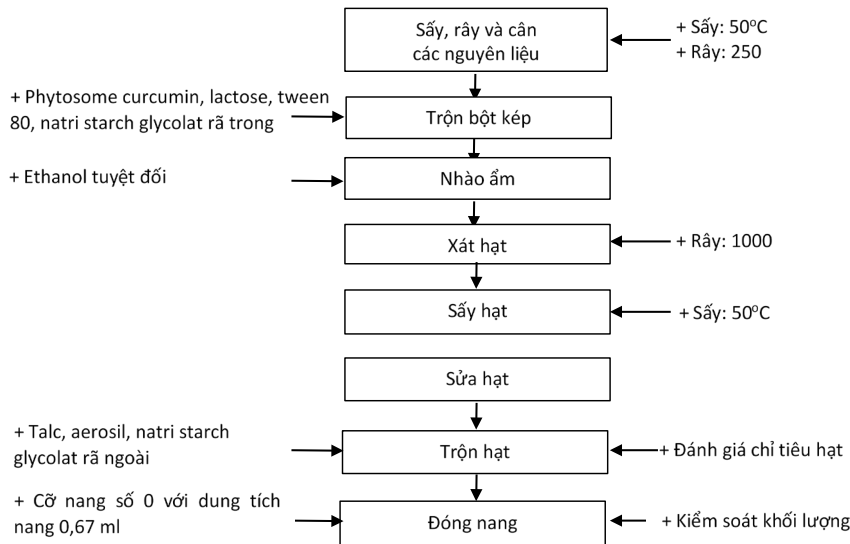
Phương pháp bào chế phytosome curcumin

- Phương pháp bốc hơi dung môi: cân curcumin, lecithin với tỉ lệ (mol:mol) 1:1,5 hoà tan trong 50 ml ethanol. Đưa vào bình cầu 100 ml của hệ thống cất quay. Cất quay với tốc độ 50 vòng/phút ở nhiệt độ 40°C trong 4 giờ. Kết thúc phản ứng, hút chân không ở áp suất giảm để dung môi bay hơi từ từ. Sau 30 phút

hút chân không, dung môi bay hơi hết và màng phim được hình thành thì vẫn tiếp tục với tốc độ quay 50 vòng/phút và duy trì nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Để đảm bảo loại hết hoàn toàn dung môi hữu cơ và thu được phytosome curcumin dạng bột hàm ẩm không quá 5 %, tiến hành sấy trong tủ sấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 24 giờ. Sản phẩm thu được rây qua rây 0,25 mm, sau đó bảo quản trong lọ thủy tinh bọc kín và đậy nắp cao su kín [1], [2].

- Phương pháp kết tủa trong dung môi: cân curcumin và lecithin theo tỉ lệ (mol:mol) là 1:1 hòa tan trong 30 ml hỗn hợp dung môi methanol : dicloromethan (2:3). Tiến hành khuấy từ hồi lưu với tốc độ khuấy 400 vòng/phút ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ. Dung dịch trong suốt thu được sau khi khuấy được làm bay hơi cô đặc đến khi còn khoảng 5 ml. Sau đó, nhỏ từ từ 50 ml môi trường phân tán (nước cất 2 lần chứa NaCMC 0,4 mg/ml và Tween 80 0,4 mg/ml) theo đợt (1 ml/đợt) vào dung dịch đã cô đặc, kết hợp khuấy trộn với tốc độ 400 vòng/phút và nhiệt độ 60°C. Phytosome sẽ kết tủa lại tạo hỗn dịch phytosome thô. Hỗn dịch này được làm giảm kích thước tiểu phân bằng siêu âm liên tục trong bể siêu âm trong vòng 5 phút ở 50-60°C. Để thu được phytosome dạng bột có hàm ẩm không quá 5%, tiến hành sấy trong tủ sấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 24 giờ. Sản phẩm thu được rây qua rây 0,25 mm, sau đó bảo quản trong lọ thủy tinh bọc kín và đậy nắp cao su kín [3].

Phương pháp bào chế viên nang cứng chứa phytosome curcumin



Hình 1. Sơ đồ các giai đoạn bào chế viên nang cứng chứa phytosome curcumin

Phương pháp đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của phytosome curcumin

Định lượng curcumin trong phytosome curcumin bằng quang phổ UV-Vis.

Xác định độ tan của curcumin và curcumin trong phytosome: cân một lượng dư curcumin hoặc một lượng dư phytosome chứa 1 g curcumin, cho vào ống ly tâm dung tích 15 ml chứa 10 ml nước tạo dung dịch bão hòa, lắc liên tục trong bể lắc điều nhiệt Julabo SW22 (Đức) ở nhiệt độ $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ với tốc độ 100 vòng/phút. Sau 72 giờ, tiến hành ly tâm ở tốc độ 8000 vòng/phút trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Lấy phần dịch phía trên, lọc qua màng lọc 0,22 μm . Hút chính xác 1 ml dịch lọc, bốc hơi loại dung môi trong tủ sấy ở 40°C trong 30 phút. Hòa tan cần thu được bằng methanol và pha loãng đến nồng độ thích hợp rồi tiến hành xác định nồng độ curcumin bằng quang phổ UV-Vis.

Đánh giá hiệu suất phytosome hóa: cân chính xác một lượng bột phytosome ứng với 0,1g curcumin vào bình định mức 25 ml. Thêm ethyl acetat đến vạch, lắc đều. Siêu âm trong bể siêu âm 10 phút. Hết thời gian lấy bình ngâm vào nước để cân bằng về 25°C . Thêm ethylacetat đến vạch, lắc đều. Tiến hành ly tâm ở tốc độ 4000 vòng/phút trong vòng 30 phút. Lọc qua màng 0,22 μm . Hút chính xác 1 ml dịch lọc vào cốc có mỏ. Đem sấy trong tủ sấy ở 40°C trong 1 giờ để loại hết ethyl acetat, thu lấy cần. Hòa tan lại cần bằng methanol, pha loãng đến nồng độ thích hợp được dung dịch A (dung môi methanol). Định lượng curcumin bằng quang phổ UV-Vis.

Công thức tính hiệu suất:

$$H(\%) = 100 - \frac{At \times Cc \times k}{Ac \times 10^6 \times m \times P} \times 100$$

Trong đó: H: Hiệu suất phytosome hóa (%); C_c : Nồng độ dung dịch curcumin chuẩn ($\mu\text{g/ml}$)

A_c : Độ hấp thụ quang của mẫu thử; k: Hệ số pha loãng.

A_c : Độ hấp thụ quang của mẫu chuẩn; m: Khối lượng bột phytosome (g).

P: Hàm lượng curcumin toàn phần trong bột (%)

Kích thước tiểu phân (KTTT), phân bố kích thước tiểu phân (PDI) và thế Zeta được xác định với thiết bị Zetasizer Lab- Malvern.

Phương pháp đánh giá độ ổn định của phytosome curcumin

Đối tượng thử: bột phytosome curcumin bào chế theo công thức và quy trình xây dựng được đóng trong lọ thủy tinh bọc kín và đậy nắp cao su kín.

Điều kiện bảo quản:

+ Điều kiện thực trong phòng thí nghiệm: nhiệt độ $20 - 35^\circ\text{C}$, độ ẩm tương đối 55 - 85%.

+ Điều kiện trong ngăn mát tủ lạnh: nhiệt độ $4 - 8^\circ\text{C}$.

Thời gian nghiên cứu: 06 tháng.

Phương pháp đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của viên nang cứng chứa phytosome curcumin

Đánh giá hàm ẩm của hạt cốt trên cân phân tích ẩm AND - MX-50.

Hàm lượng curcumin trong cốt phytosome curcumin: Nghiền mịn cốt phytosome curcumin và cân một lượng bột chứa khoảng 10 mg curcumin, hòa tan trong bình định mức 100 ml bằng methanol, bổ sung thể tích đến vạch. Hút chính xác 0,5 ml dung dịch mẫu thử, pha loãng bằng methanol trong bình định mức 10 ml, thu được mẫu thử.

Hàm lượng curcumin toàn phần trong cốt được xác định bằng công thức:

$$HL_{\text{curcumin}}(\%) = \frac{At \times Cc \times k}{Ac \times 10^6 \times m} \times 100$$

KTTT, PDI và thế Zeta được xác định với thiết bị Zetasizer Lab- Malvern: Tiến hành hydrat hóa 0,25 g cốt tạo hỗn dịch phytosome curcumin trước khi tiến hành đo KTTT. Quá trình hydrat hóa trong môi trường là 40 ml nước cất ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn dịch phytosome thô sau bào chế được làm nhỏ KTTT bằng phương pháp siêu âm trong thời gian 5 phút. Sau đó lọc qua màng lọc cellulose acetat 0,45 μm .

Phương pháp thử độ hòa tan viên nang chứa phytosome curcumin: máy thử hòa tan kiểu giỏ quay. Môi trường thử hòa tan: 500 ml dung dịch HCl 0,1N. Tốc độ giỏ quay: 75 ± 2 vòng/phút. Nhiệt độ: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Thời gian thử: 45 phút. Sau 45 phút, hút 10 ml dịch mẫu hòa tan. Mẫu được đưa vào ống ly tâm, quay với tốc độ 8000 vòng/phút trong thời gian 3 phút. Định lượng phần dịch trong bằng quang phổ UV-Vis [4], [5], [6].

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Bào chế phytosome curcumin quy mô 500 g/mẻ

Khảo sát ảnh hưởng của phương pháp bào chế tới đặc tính của phytosome

Tiến hành bào chế phytosome curcumin bằng hai phương pháp: bốc hơi dung môi và kết tủa trong dung môi. Kết quả đánh giá hiệu suất phytosome hóa (EE) và đặc tính vật lý của phytosome được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1. Kết quả đánh giá một số đặc tính của phytosome curcumin (n=3)

Phương pháp bào chế	KTTP (nm)	PDI	Thế Zeta (mV)	EE (%)	Độ tan (µg/ml)
Bốc hơi dung môi	397,4 ± 5,6	0,3325 ± 0,016	-29,63 ± 0,70	96,31 ± 0,42	14,82 ± 0,18
Kết tủa trong dung môi	331,5 ± 4,9	0,2288 ± 0,011	-34,32 ± 0,51	92,85 ± 0,47	13,91 ± 0,19

Theo Bảng 1, phytosome curcumin bào chế theo phương pháp kết tủa trong dung môi có KTTP nhỏ hơn và phân bố KTTP đồng đều hơn, nhưng sự chênh lệch này không quá lớn so với phương pháp bốc hơi dung môi. So sánh các giá trị tuyệt đối thế Zeta nhận thấy phương pháp bốc hơi dung môi có thế Zeta thấp hơn nhưng giá trị này (29,63 mV) vẫn đảm bảo độ ổn định của các tiểu phân phytosome. Bên cạnh đó, phytosome bào chế theo phương pháp bốc hơi dung môi có tỷ lệ hoạt chất được phytosome hóa và độ tan trong nước cao hơn. Do đó, phương

pháp bốc hơi dung môi được chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.

Nâng quy mô bào chế phytosome curcumin lên 500g/mẻ

Để có thể xây dựng được một quy trình bào chế ổn định, đảm bảo sự đồng nhất giữa các lô mẻ, đồng thời tạo điều kiện thuận lợi trong việc đưa phytosome vào các dạng bào chế thích hợp, nghiên cứu tiến hành khảo sát một số thông số kỹ thuật như thể tích dung môi ethanol, thời gian phản ứng tạo phytosome.

Khảo sát ảnh hưởng của thể tích dung môi ethanol tới đặc tính của phytosome

Bảng 2. Hiệu suất phytosome hóa và độ tan trong nước của phytosome curcumin khi thay đổi thể tích ethanol (n=3)

Thể tích ethanol	EE (%)	Độ tan (µg/ml)
600 ml	95,36 ± 0,68	14,59 ± 0,14
500 ml	95,11 ± 0,43	14,47 ± 0,11
400 ml	89,54 ± 0,27	12,81 ± 0,15

Nhằm đảm bảo phản ứng tạo phytosome đạt hiệu suất > 90 % và lượng ethanol không quá lớn để phù hợp khi nâng cấp ở quy mô lớn hơn, thể tích dung môi ethanol dùng trong bào chế phytosome curcumin quy mô 500g/mẻ là 500ml.

Khảo sát ảnh hưởng của thời gian phản ứng tới đặc tính của phytosome

Bảng 3. Hiệu suất phytosome hóa và độ tan trong nước của phytosome curcumin khi thay đổi thời gian phản ứng (n=3)

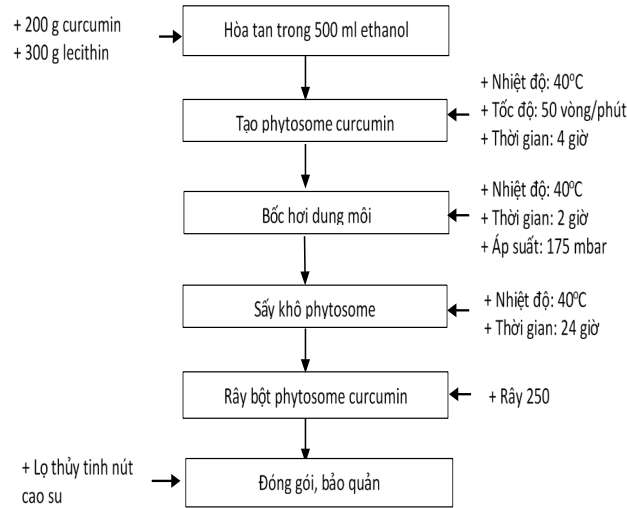
Thời gian phản ứng	EE (%)	Độ tan (µg/ml)
5 giờ	95,41 ± 0,52	14,78 ± 0,19
4 giờ	95,05 ± 0,23	14,34 ± 0,16
3 giờ	84,94 ± 0,76	12,51 ± 0,11
2 giờ	76,83 ± 0,61	10,13 ± 0,15

Từ kết quả khảo sát, nghiên cứu lựa chọn thời gian tạo phytosome là 4 giờ để đạt được hiệu suất phytosome hóa cao (95,05%) và thời gian bào chế không kéo dài, gây hao tổn năng lượng.

Quy trình bào chế phytosome curcumin quy mô 500 g/mẻ

Quy trình bào chế phytosome curcumin được đề xuất như sau: Hòa tan 200 g curcumin và 300 g lecithin vào 500 ml ethanol tuyệt đối. Sau đó, đưa vào bình cầu dung tích 1000 ml của hệ thống cất quay. Cất quay

ở nhiệt độ 40°C với tốc độ quay 50 vòng/phút trong thời gian 4 giờ để tạo thành phytosome curcumin. Kết thúc phản ứng, hút chân không, điều chỉnh áp suất để dung môi bay hơi từ từ. Sau 2 giờ hút chân không, dung môi bay hơi hết, thu lấy bột nhão phytosome curcumin. Tiếp tục sấy bột trong tủ sấy chân không trong 24 giờ để đảm bảo loại hết hoàn toàn dung môi hữu cơ và bột phytosome có hàm ẩm không quá 5%. Phytosome sau khi tạo thành được lấy ra, rây qua rây 250 và được bảo quản trong lọ thủy tinh nút cao su.



Hình 2. Sơ đồ quy trình bào chế phytosome curcumin quy mô 500 g/mẻ

Đánh giá một số đặc tính của phytosome curcumin bào chế ở quy mô 500 g/mẻ
Bào chế 3 lô phytosome curcumin với các thông số đã lựa chọn, ethanol thu hồi để sử dụng cho lô sau. Tiến hành đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của phytosome bào chế.

Bảng 4. Một số đặc tính của phytosome curcumin (n=3)

Lô	Hàm ẩm (%)	KTTP (nm)	PDI	Thế Zeta (mV)	EE (%)	Hàm lượng curcumin toàn phần (%)	Độ tan (µg/ml)
1	2,31 ± 0,15	394,7 ± 5,2	0,3369 ± 0,012	-30,18 ± 0,67	94,91 ± 0,42	34,26 ± 0,55	14,17 ± 0,13
2	2,58 ± 0,12	392,5 ± 4,8	0,3376 ± 0,015	-30,76 ± 0,70	95,09 ± 0,31	34,73 ± 0,53	14,36 ± 0,13
3	2,37 ± 0,15	397,6 ± 5,5	0,3317 ± 0,011	-31,27 ± 0,59	95,27 ± 0,37	35,00 ± 0,48	14,68 ± 0,16

Khi nâng cấp quy mô bào chế, các đặc tính của phytosome curcumin thay đổi không đáng kể so với mẫu bào chế quy mô nhỏ (Bảng 1). Điều này cho thấy, một số thay đổi trong quy trình bào chế không ảnh hưởng đến đặc tính của sản phẩm, các thông số về công thức bào chế và các thông số của quy trình là khá ổn định, phù hợp với quy mô bào chế lớn.

* Dựa trên những kết quả đánh giá đặc tính phytosome curcumin từ 3 mẻ nghiên cứu, một số tiêu chuẩn chất lượng của phytosome được đề xuất như Bảng 5.

Bảng 5. Đề xuất tiêu chuẩn chất lượng bột phytosome curcumin bào chế

Tiêu chuẩn chất lượng	Đề xuất tiêu chuẩn
Tính chất của bột phytosome	Bột khô mịn, màu vàng cam 
Mất khối lượng do làm khô (n=3)	Không quá 9%
Kích thước tiểu phân (n=3)	Không quá 450,0 nm
Hệ số đa phân tán (n=3)	Không quá 0,4000
Hàm lượng curcumin toàn phần trong phytosome (n=3)	Từ 34% đến 36%
Tỷ lệ curcumin phytosome hóa (n=3)	Không ít hơn 90% so với lượng curcumin ban đầu
Độ tan trong nước (n=3)	Trên 14 µg/ml

Theo dõi độ ổn định của phytosome curcumin

Kết quả nghiên cứu độ ổn định của bột phytosome bào chế (lô 1) được trình bày ở Bảng 6.

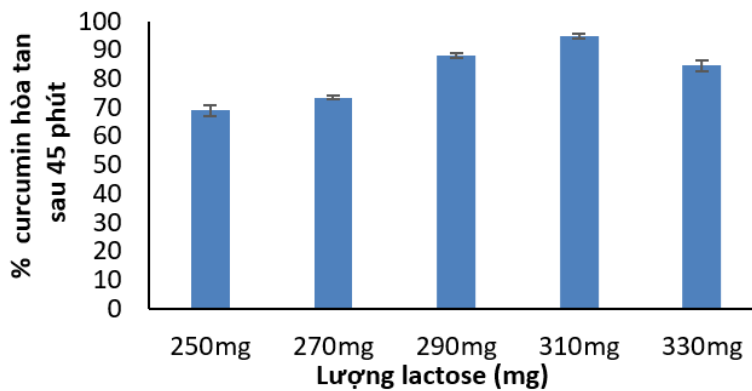
Bảng 6. Một số đặc tính của bột phytosome curcumin khi bảo quản ở các điều kiện khác nhau trong thời gian 06 tháng (n=3)

Điều kiện	Thời gian	Hàm ẩm (%)	KTTP (nm)	PDI	Hàm lượng curcumin toàn phần (%)	EE (%)
4 - 8°C	Ban đầu	2,31 ± 0,15	394,7 ± 5,2	0,3369 ± 0,012	34,26 ± 0,55	94,91 ± 0,42
	1 tháng	2,37 ± 0,10	398,2 ± 4,1	0,3121 ± 0,017	34,24 ± 0,50	94,86 ± 0,45
	2 tháng	2,48 ± 0,09	387,4 ± 4,7	0,3332 ± 0,020	34,11 ± 0,48	94,75 ± 0,38
	3 tháng	2,72 ± 0,11	395,9 ± 5,0	0,3289 ± 0,019	33,97 ± 0,56	94,59 ± 0,41
	4 tháng	3,11 ± 0,09	397,1 ± 5,1	0,3295 ± 0,016	33,75 ± 0,66	94,37 ± 0,45
	5 tháng	3,65 ± 0,07	399,5 ± 3,9	0,3347 ± 0,017	33,60 ± 0,54	94,06 ± 0,31
	6 tháng	4,37 ± 0,12	394,3 ± 4,6	0,3458 ± 0,013	33,34 ± 0,61	93,65 ± 0,55
20 - 35°C; RH: 55 - 85%	Ban đầu	2,31 ± 0,15	394,7 ± 5,2	0,3369 ± 0,012	34,26 ± 0,55	94,91 ± 0,42
	1 tháng	2,42 ± 0,08	380,3 ± 5,9	0,3182 ± 0,021	34,21 ± 0,47	94,76 ± 0,61
	2 tháng	2,68 ± 0,07	384,9 ± 3,8	0,3297 ± 0,015	33,81 ± 0,49	94,55 ± 0,40
	3 tháng	3,11 ± 0,13	396,1 ± 4,6	0,3305 ± 0,018	33,32 ± 0,72	94,02 ± 0,44
	4 tháng	3,77 ± 0,06	399,8 ± 5,1	0,3310 ± 0,017	32,69 ± 0,46	93,60 ± 0,45
	5 tháng	4,56 ± 0,10	400,5 ± 4,7	0,3478 ± 0,020	32,35 ± 0,55	93,00 ± 0,39
	6 tháng	5,43 ± 0,08	404,4 ± 5,0	0,3712 ± 0,015	31,68 ± 0,67	92,87 ± 0,50

Theo Bảng 6, mẫu phytosome curcumin đạt yêu cầu về chất lượng sau khi bảo quản ở điều kiện thực và điều kiện lạnh trong thời gian nghiên cứu.

3.2. Xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nang cứng chứa phytosome curcumin.

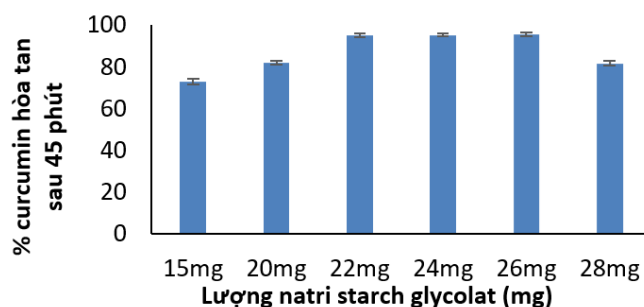
- Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của *lactose* đến khả năng giải phóng curcumin từ viên nang phytosome curcumin (hình 3).



Hình 3. Đồ thị biểu diễn tỷ lệ % curcumin giải phóng từ viên khi thay đổi tỷ lệ lactose (n=6)

Từ kết quả nghiên cứu trên, lượng lactose được chọn là 310,00 mg (tương ứng với 55% khối lượng viên)

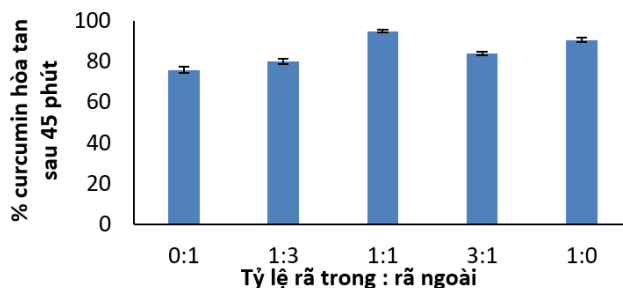
- Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của *natri starch glycolat* đến khả năng giải phóng curcumin từ viên nang phytosome curcumin (Hình 4).



Hình 4. Đồ thị biểu diễn tỷ lệ % curcumin giải phóng từ viên nang khi thay đổi tỷ lệ *natri starch glycolat* (n=6)

Theo hình 4, lượng *natri starch glycolat* được chọn là 22,00 mg (tương ứng với 4,5 % khối lượng viên).

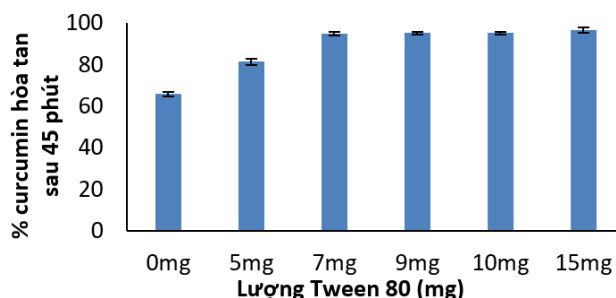
❖ Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của *tỷ lệ rã trong:rã ngoài* đến khả năng giải phóng curcumin từ viên nang phytosome curcumin (hình 5).



Hình 5. Đồ thị biểu diễn tỷ lệ % curcumin giải phóng từ viên nang khi thay đổi tỷ lệ rã trong: rã ngoài (n=6)

Kết quả khảo sát cho thấy khi phối hợp tá dược siêu rã cả trong hạt và ngoài hạt thì độ hòa tan hoạt chất của viên được cải thiện đáng kể so với chỉ phối hợp rã ngoài hoặc chỉ phối hợp rã trong. Vì vậy, trong nghiên cứu này tỷ lệ rã trong: rã ngoài được lựa chọn là 1:1.

❖ Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của *tween 80* đến khả năng giải phóng curcumin từ viên nang phytosome curcumin (hình 6).



Hình 6. Đồ thị biểu diễn tỷ lệ % curcumin giải phóng từ viên nang khi thay đổi tỷ lệ *tween 80* (n=6)

Theo Hình 6, lượng *tween 80* được lựa chọn trong nghiên cứu này là 7,00 mg (tương ứng với 1,4% khối lượng viên).

* Dựa vào kết quả thực nghiệm trên, công thức bào chế viên nang chứa phytosome curcumin được xây dựng như sau:

Phytosome curcumin (tương ứng với 50mg curcumin)	142,86 mg
Lactose	310,00 mg
Tween 80	7,00 mg
Natri starch glycolat rã trong	11,00 mg
Ethanol tuyệt đối	0,15 mg
Natri starch glycolat rã ngoài	11,00 mg
Talc	3,18 mg
Aerosil	2,50 mg

Các giai đoạn bào chế viên nang cứng chứa phytosome curcumin được mô tả cụ thể như sau:

- Sấy, nghiền và rây: sấy các tá dược trong tủ sấy ở 50°C sau đó đem nghiền (nếu cần) và rây qua rây 250.
- Trộn bột kép: cân phytosome curcumin và các tá dược. Trộn thành hỗn hợp đồng nhất theo nguyên tắc đồng lượng.
- Nhào ẩm: thêm một lượng vừa đủ ethanol vào hỗn hợp, nhào ẩm bột kép.
- Xát hạt, sấy, sửa hạt: đưa khối bột ẩm lên rây và tiến hành xát hạt qua rây có kích thước mắt rây 1000. Sau đó, tiến hành sấy hạt trong tủ sấy ở nhiệt độ 50°C cho tới khi hạt đạt được hàm ẩm không quá 3%.
- Trộn hoàn tất: trộn đều các tá dược trơn (Talc, Aerosil), rã ngoài và sau đó trộn đều với khối hạt. Trước khi tiến hành đóng nang, kiểm tra chất lượng của cốm.
- Đóng nang: áp dụng phương pháp phân liều theo thể tích.

4. BÀN LUẬN

Curcumin hầu như không tan trong nước, vì vậy khi đưa vào dạng viên, sinh khả dụng của curcumin không đạt mức độ cần thiết do hoạt chất hòa tan chậm, nên nồng độ hoạt chất trong máu tăng chậm, thậm chí không đạt được nồng độ đủ để gây hiệu quả trên lâm sàng. Độ tan của hoạt chất phụ thuộc vào đặc tính lý hóa của hoạt chất, môi trường hòa tan và nhiệt độ. Tuy nhiên, điều này chỉ đúng với các tiểu phân có kích thước cỡ vài micromet. Với các tiểu phân hoạt chất có kích thước nhỏ hơn 1 - 2 μm , độ tan phụ thuộc vào KTTT. Độ tan tăng lên khi KTTT giảm xuống dưới 1000 nm [7]. Điều này giải thích lý do tại sao, việc tạo phức giữa curcumin và phospholipid sẽ giúp cải thiện sinh khả dụng của hoạt chất, tăng khả năng ứng dụng hoạt chất trên lâm sàng.

Sau khi tiến hành so sánh, phương pháp bốc hơi dung môi - phương pháp thường gặp trong nhiều nghiên cứu [8] được lựa chọn do có nhiều ưu điểm:

Quy trình bào chế đơn giản, không yêu cầu trang thiết bị phức tạp, có thể triển khai từ nghiên cứu quy mô nhỏ tới mở rộng quy mô bào chế. Dung môi được thu hồi để tái sử dụng. Phytosome curcumin bào chế có độ tan trong nước và hiệu suất phytosome hóa cao đồng thời sản phẩm thu được dưới dạng rắn nên hạn chế ảnh hưởng của dung môi đến độ ổn định của phytosome và dễ dàng ứng dụng vào dạng viên.

Về nâng cấp quy mô bào chế: nghiên cứu tiến hành trên máy cô quay chân không. Đây là thiết bị để nâng cấp quy mô vào chế và dễ tạo thành màng mỏng phytosome. Sau giai đoạn tạo phytosome trong bình cất quay, bột phytosome curcumin được lấy ra để kiểm tra chất lượng, đảm bảo bột có đủ điều kiện để tiếp tục sử dụng cho công đoạn tiếp theo là ứng dụng vào viên nang cứng. Việc bào chế qua một giai đoạn sẽ giúp rút ngắn thời gian nên dễ triển khai ở quy mô lớn. Đồng thời, chất lượng của bột được kiểm soát chặt chẽ và có sự đồng nhất giữa các lô mẻ bào chế. Bên cạnh đó, so với việc bảo quản dạng bột, bảo quản tiểu phân phytosome dưới dạng hỗn dịch gặp nhiều nhược điểm như thể tích nước lớn, hàm lượng hoạt chất trong một đơn vị thể tích thấp, dễ nhiễm vi sinh vật, các tiểu phân phytosome có thể bị kết tụ, sa lắng, phospholipid có thể bị thủy phân trong quá trình bảo quản.

Một trong những khó khăn lớn nhất khi ứng dụng phytosome vào các dạng rắn dùng đường uống là đảm bảo độ ổn định của sản phẩm trong thời gian dài. Nhằm giảm chi phí sản xuất, qua đó tăng khả năng ứng dụng phytosome trên thực tiễn lâm sàng, nghiên cứu sử dụng phospholipid là lecithin đậu nành. Tuy nhiên do có nguồn gốc từ tự nhiên, trong cấu trúc đuôi acid béo của phân tử phospholipid có nhiều liên kết đôi rất dễ bị oxy hóa dưới tác dụng của ánh sáng và nhiệt độ dẫn tới phytosome kém ổn định và rò rỉ dược chất qua màng trong quá trình bảo quản, qua đó ảnh hưởng tới độ ổn định của

phytosome thu được. Đề tài tiến hành đánh giá độ ổn định của phytosome curcumin bào chế trong hai điều kiện. Nhìn chung, phytosome có sự ổn định về cảm quan, hàm lượng curcumin toàn phần và hiệu suất phytosome hoá. Tuy nhiên, hàm ẩm của bột có xu hướng tăng, đặc biệt ở điều kiện thực trong phòng thí nghiệm. Điều này dường như liên quan đến nhiệt độ, độ ẩm bảo quản và khả năng hút ẩm của bột phytosome curcumin (công thức bào chế chứa tỉ lệ lớn lecithin). Với mong muốn gia tăng độ ổn định của phytosome curcumin trong thời gian dài, cần kiểm soát hàm lượng nước trong bột phytosome ở giới hạn tối thiểu như đóng bột trong bao bì kín, không thấm ẩm và khí như bao bì thủy tinh, túi nhôm... Ngoài ra, khi ứng dụng vào các dạng rắn dùng đường uống, cần tiến hành khảo sát lựa chọn phương pháp bào chế phù hợp, quá trình bào chế phải được thực hiện trong điều kiện kiểm soát độ ẩm môi trường, đồng thời ưu tiên lựa chọn các tá dược chống ẩm tốt. Việc bào chế các dạng viên chứa phytosome không đòi hỏi công nghệ cao và thiết bị đặc biệt nên dễ dàng áp dụng vào thực

tiễn sản xuất. Đối với hoạt chất có độ tan kém như curcumin, dạng bào chế viên nang sẽ phù hợp hơn viên nén. Bởi vì viên nang có khả năng giải phóng hoạt chất nhanh do vỏ nang dễ vỡ và tiểu phân hoạt chất bị nén ít. Khi ứng dụng phytosome curcumin vào viên nang thì một vấn đề gặp phải là lượng hoạt chất và tá dược sử dụng lớn, nên việc tạo hạt trước khi tiến hành đóng nang sẽ phù hợp hơn việc đóng bột vào nang.

5. KẾT LUẬN

Trên cơ sở khảo sát các yếu tố thuộc thành phần công thức và kỹ thuật ảnh hưởng tới đặc tính của phytosome, nghiên cứu đã bào chế được bột phytosome curcumin quy mô 500g/mẻ, ổn định trong thời gian 06 tháng ở điều kiện thực và bảo quản lạnh. Đồng thời, từ bột phytosome bào chế, đề tài đã ứng dụng thành công vào dạng viên nang cứng.

LỜI CẢM ƠN: Kết quả nghiên cứu được tài trợ bởi đề tài Khoa học và Công nghệ cấp Đại học Huế, mã số: DHH2023-04-195.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lakshmi P.K., Mounica V., Manoj K., Prasanthi D. Preparation and Evaluation of Curcumin Invasomes. *International Journal of Drug Delivery*. 2014;6 (1), pp. 113-120.
2. Phạm Thị Minh Huệ, Bùi Văn Thuấn, Đặng Việt Hùng. Nghiên cứu bào chế phytosome curcumin. *Tạp chí Dược học* 2015;5 (3), tr. 14-18.
3. Kumar M., Ahuja M., Sharma S.K. Hepatoprotective study of curcumin-soya lecithin complex. *Scientia pharmaceutica*. 2008;76 (4), pp. 761-774.
4. Bộ Y tế. *Dược điển Việt Nam V*, NXB Y học, Hà Nội. 2017
5. Phạm Thị Minh Huệ, Nguyễn Thanh Hải. Liposome, Phytosome, Phòng sinh học trong bào chế, Nhà xuất bản

Đại học Quốc Gia Hà Nội, Hà Nội. 2017; tr. 86-106.

6. Keerthi B, Pingali P, Srinivas P. Formulation and Evaluation of Capsules of Ashwagandha Phytosomes, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2014;29 (2), pp. 138-142.

7. Junyaprasert V. B., Morakul B. Nanocrystals for enhancement of oral bioavailability of poorly water - soluble drugs. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015; 10(1), pp. 13-23.

8. Riva A., Ronchi M., Petrangolini G., Bosisio S., et al. Improved Oral Absorption of Quercetin from Quercetin Phytosome®, a New Delivery System Based on Food Grade Lecithin. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2019;44 (2), pp. 169-177.