

ẢNH HƯỞNG CỦA TÁ DƯỢC HÚT LÊN TÍNH CHẤT BỘT CAO DIỆP HẠ CHÂU ĐẰNG ĐIỀU CHẾ BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHỐI HỢP TÁ DƯỢC HÚT VỚI CAO LÔNG

Nguyễn Thị Nhật Linh, Nguyễn Thị Hương Giang, Nguyễn Đức Hạnh*
Trường Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Diệp hạ châu đắng (*Phyllanthus amarus*) là dược liệu có tác dụng bảo vệ gan với hoạt chất chính là phyllanthin. Diệp hạ châu đắng (DHCD) thông thường được điều chế dưới dạng cao khô sấy phun. Tuy nhiên, dạng cao khô này có đặc tính dễ hút ẩm và lưu tính kém, làm hạn chế việc ứng dụng trong các dạng bào chế rắn. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm cải thiện tính chất vật lý và đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất của bột cao DHCD điều chế bằng phương pháp phối hợp tá dược hút với cao lông. Các loại tá dược hút khác nhau được khảo sát về khả năng tải cao lông, khả năng cải thiện tính hút ẩm và khả năng giải phóng phyllanthin từ bột cao DHCD. Công thức bột cao tốt nhất được lựa chọn có khả năng tải 66,67% cao DHCD, độ hút ẩm là $5,30 \pm 0,1\%$ sau 3 giờ và tỷ lệ phyllanthin giải phóng đạt $88,31 \pm 1,46\%$ sau 120 phút. Ngoài ra, công thức bột cao DHCD được chọn có khả năng cải thiện lưu tính so với cao khô sấy phun, từ đó, cho thấy tiềm năng ứng dụng trong phát triển dạng thuốc viên nén hoặc viên nang.

Từ khoá: Tá dược hút, *Phyllanthus amarus*, bột cao, phyllanthin.

THE EFFECTS OF ADSORBENTS ON THE PROPERTIES OF EXTRACT POWDERS PREPARED BY COMBINING THE ADSORBENTS WITH PHYLLANTHUS AMARUS LIQUID EXTRACT

SUMMARY

Phyllanthus amarus is widely recognized for its hepatoprotective activity, primarily attributed to phyllanthin. Although commonly prepared as a spray-dried extract, this form often exhibits high hygroscopicity and poor flowability, limiting its application in solid dosage forms. This study aimed to improve the physicochemical properties and evaluate release performance of *P. amarus* extract powders prepared by combining adsorbents with

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Đức Hạnh

Email: duchanh@ump.edu.vn

Ngày nhận: 08/8/2025

Ngày phản biện: 22/8/2025

Ngày duyệt bài: 26/9/2025

P. amarus liquid extract (LC). Various adsorbents were investigated for their LC-loading capacity, impact on hygroscopicity, and phyllanthin release from P. amarus extract powders. The chosen powder formulation achieved a LC-loading capacity of 66.67% P. amarus extract, a moisture uptake of $5.30 \pm 0.1\%$ after 3 h, and a phyllanthin release of $88.31 \pm 1.46\%$ at 120 minutes. Additionally, the chosen P. amarus extract powder exhibited significantly improved flow properties compared to the spray-dried extract, indicating its potential for development into capsule or tablet dosage forms.

Keywords: Absorbent, *Phyllanthus amarus*, extract powder, phyllanthin.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Diệp hạ châu đắng (*Phyllanthus amarus* Schum. et Thonn) có tác dụng kháng viêm, chống oxy hóa, kháng khuẩn, điều hòa miễn dịch^[1] và đặc biệt chứa phyllanthin có tác dụng bảo vệ gan và chống ung thư^[2]. Hiện nay, Diệp hạ châu đắng (DHCD) được điều chế dưới dạng cao khô sấy phun (CSP) nhờ ưu điểm giúp tăng cường tính ổn định, giúp bảo quản hoạt chất và tăng độ đồng nhất. Tuy nhiên, hạn chế của CSP là tính hút ẩm mạnh, giảm chất lượng, độ ổn định trong quá trình bảo quản và gây khó khăn trong các công đoạn sản xuất tiếp theo. Ngoài ra, CSP có lưu tính kém dẫn đến khó kiểm soát hàm lượng. Vì vậy, đòi hỏi phải có giải pháp hiệu quả nhằm cải thiện tính chất của CSP. Đồng thời, hàm lượng DHCD trong các dạng bào chế cuối cùng cũng là một yếu tố cần được quan tâm nhằm tối thiểu số đơn vị sử dụng mà vẫn đem lại hiệu quả tốt.

Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu cho thấy ưu điểm vượt trội của tá dược hút (TDH) về khả năng hấp phụ tốt, bắt giữ hoạt chất vào bên trong cấu trúc, giúp tăng độ ổn định lý hoá^[3, 4]. Vì vậy, TDH có thể là giải pháp tiềm năng trong việc giảm tính hút ẩm của bột cao điều chế bằng phương pháp phối hợp TDH với cao lỏng. Mặt khác, chưa có nghiên cứu nào đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất từ bột cao được điều chế bằng phương pháp phối hợp cao lỏng với các loại TDH khác nhau. Vì vậy, nghiên cứu này

được thực hiện nhằm mục tiêu cải thiện tính chất vật lý và đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất của bột cao DHCD điều chế bằng phương pháp phối hợp TDH với cao lỏng, làm tiền đề cho việc phát triển sản phẩm viên nang hoặc viên nén từ bột cao DHCD.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, nguyên liệu nghiên cứu

Diệp hạ châu đắng được cung cấp bởi công ty Hồng Đài Việt. Ethanol 96% (OPC, Việt Nam). Syloid XDP 3150 (Syl) được sản xuất bởi Công ty Grace Davison (Mỹ). Neusilin US2 (Neu) là sản phẩm của Công ty Fuji Chemical Industry (Nhật Bản). Florite R (Flo) là sản phẩm của Công ty Tomita Pharmaceutical (Nhật Bản). Phyllanthin chuẩn làm việc (độ tinh khiết 98,73%) do nhóm nghiên cứu Trường Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh cung cấp. Acetonitril đạt tiêu chuẩn HPLC được sản xuất bởi Công ty Macron (Hà Lan).

2.2. Phương pháp điều chế cao lỏng DHCD, bột cao DHCD trung gian, bột cao DHCD và cao khô sấy phun

Cao lỏng DHCD được điều chế ở quy mô 7 kg dược liệu. DHCD được chiết bằng phương pháp hồi lưu nóng, sử dụng dung môi ethanol 70% ở nhiệt độ 60 ± 5 °C. Dịch chiết DHCD được cô dưới áp suất giảm đến độ ẩm 50% (kl/kl) thu được cao lỏng (CL).

CL được phối hợp đồng nhất với TDH, thu được bột cao trung gian (ký hiệu là p).

Bột cao DHCD trung gian được tiếp tục sấy ở 50 ± 5 °C thu được bột cao DHCD.

Cao khô sấy phun DHCD (CSP) được điều chế bằng cách sấy phun CL sử dụng đầu phun dạng đĩa quay với nhiệt độ khí vào 160 ± 5 °C, tốc độ quay của đầu phun là 3500 vòng/phút. Tốc độ cấp dịch phun 50 ml/phút và lưu lượng sấy $32 - 33$ m³/giờ.

2.3. Phương pháp khảo sát khả năng tải cao lỏng DHCD của tá dược hút

CL được phối hợp với từng TDH khác nhau (Neu, Flo, Syl) ở các tỷ lệ TDH và CL (TDH:CL) được khảo sát là 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 (kl/kl) (Bảng 1). Các mẫu bột cao DHCD trung gian (p) tạo thành được đánh giá cảm quan về tính chất, màu sắc.

Bảng 1. Công thức bột cao DHCD trung gian

TDH	Tỷ lệ TDH:CL (kl/kl)				
	1:1	1:2	1:3	1:4	1:5
Neu	pN1:1	pN1:2	pN1:3	pN1:4	pN1:5
Flo	pF1:1	pF1:2	pF1:3	pF1:4	pF1:5
Syl	pS1:1	pS1:2	pS1:3	pS1:4	pS1:5

2.4. Phương pháp khảo sát thời gian sấy các mẫu bột cao DHCD trung gian

Các mẫu bột cao DHCD trung gian được sấy khô trong tủ sấy ULM 500 Memmert (Đức) ở nhiệt độ 50 ± 5 °C. Xác định độ ẩm các mẫu bột cao DHCD sau các thời gian sấy là 1, 3, 5, 7 giờ bằng phương pháp mất khối lượng do làm khô^[5]. Thời gian sấy được chọn dựa trên độ ẩm của các mẫu bột cao DHCD sau khi sấy.

2.5. Phương pháp nghiên cứu ảnh hưởng của tá dược hút lên tính hút ẩm của bột cao DHCD

Cân chính xác khoảng 1 (g) bột cao DHCD, trải đều trên bề mặt đĩa petri đường kính 6 cm và cho vào môi trường vi khí hậu (sử dụng dung dịch NaCl bão hòa)^[6] với điều kiện được duy trì ở độ ẩm $75 \pm 5\%$, nhiệt độ 25 ± 2 °C. Sau mỗi 30 phút, cân và xác định sự tăng khối lượng do hút ẩm của mẫu bột cao DHCD, ghi nhận cảm quan. Lặp lại thử nghiệm 3 lần, lấy giá trị trung bình.

2.6. Phương pháp xác định hình thái và kích thước hạt

Hình thái và kích thước của hạt bột CSP và các mẫu bột cao DHCD được xác định bằng kính hiển vi điện tử quét (Scanning electron microscope - SEM). Ghi nhận hình ảnh SEM dưới các độ phóng đại x 100, x 500, x 1000, x 2000, x 5000 trên máy JEOL (JSM - IT 100).

2.7. Phương pháp khảo sát độ tan của các mẫu phyllanthin trong môi trường thử khả năng giải phóng hoạt chất

Các môi trường khảo sát gồm: nước cất (A), môi trường mô phỏng dịch dạ dày không có enzym (pH 1,2) chứa 0,5% tween 80 (kl/tt) (B) và môi trường mô phỏng dịch ruột không có enzym (pH 6,8) chứa 0,5% tween 80 (kl/tt) (C).

Độ tan của các mẫu phyllanthin được xác định bằng phương pháp quá bão hòa. Cho vào mỗi môi trường một lượng dư phyllanthin chuẩn hoặc lượng xác định CSP.

Đối với các mẫu phyllanthin chuẩn: cho chính xác 1 ml dung môi thử nghiệm vào eppendorf. Sau đó, một lượng dư phyllanthin chuẩn được cho vào eppendorf.

Đối với các mẫu CSP: Cân chính xác lượng CSP theo thiết kế của từng thử nghiệm, cho vào ống nghiệm. Sau đó, cho chính xác 25 ml dung môi tương ứng vào ống nghiệm.

Eppendorf/ống nghiệm được siêu âm 25 phút, vortex 15 phút. Lọc qua màng lọc 0,22 µm, thu được (1). Pha loãng (1) 10 lần (đối với mẫu P1), 6,25 lần (đối với mẫu P2 và P3) và 2,5 lần (đối với các mẫu CSP) vào bình định mức 5 mL, lọc qua màng lọc 0,22 µm và định lượng bằng phương pháp HPLC. Các mẫu khảo sát độ tan phyllanthin được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Các mẫu khảo sát độ tan

	P1	P2	P3	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
<i>Phyllanthin chuẩn</i>	Dư	Dư	Dư	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>CSP (mg)</i>	0	0	0	9	18	36	18	36	72	18	36	72
<i>A (ml)</i>	1	-	-	25	25	25	-	-	-	-	-	-
<i>B (ml)</i>	-	1	-	-	-	-	25	25	25	-	-	-
<i>C (ml)</i>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	25	25	25

2.8. Định lượng phyllanthin trong bột cao DHCE bằng phương pháp HPLC

Cân chính xác m (g) bột cao DHCE tương ứng với 12 mg CSP vào bình định mức 10 ml, thêm khoảng 8 ml methanol, siêu âm 20 phút, để nguội, bổ sung đến vạch bằng methanol, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,22 µm. Xác định hàm lượng phyllanthin trong bột cao DHCE bằng phương pháp HPLC theo quy trình định lượng đã được thẩm định (kết quả thẩm định không trình bày trong bài này). Thực hiện 3 lần, lấy giá trị trung bình.

Điều kiện phân tích sắc ký HPLC: tham khảo điều kiện sắc ký HPLC theo nghiên cứu của Nguyễn Đức Hạnh và cộng sự (2014)^[7] và có điều chỉnh. Máy HPLC Azura (Knauer, Đức), cột pha đảo Synchronis C18 (250 x 4,6 mm; 5 µm), hệ pha động: acetonitril - nước (75:25, tt/tt), tốc độ dòng 0,75 ml/phút, bước sóng phát hiện là 230 nm và thể tích tiêm mẫu là 20 µl.

2.9. Đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất phyllanthin của bột cao DHCE

Tham khảo phương pháp đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất trong nghiên cứu của Monika và cộng sự (2021)^[8] có điều chỉnh. Các mẫu bột cao DHCE tương đương 165 mg CSP được cho vào thiết bị hòa tan USP loại II (DT 700 Logan, Mỹ) chứa 900 ml môi trường pH 1,2 chứa 0,5% tween 80 (kl/tt). Tốc độ cánh khuấy 50 vòng/phút và nhiệt độ 37 ± 0,5 °C. Các mốc thời gian lấy mẫu là 0, 5, 10, 15, 30, 60, 120 phút. Tại thời điểm lấy mẫu, rút 1,5 ml mẫu và bổ sung 1,5 ml môi trường mới đã được làm ấm đến 37 ± 0,5 °C. Các mẫu được lọc qua màng 0,22 µm và phân tích phương pháp HPLC theo quy trình định lượng đã thẩm định.

2.10. Xác định lưu tính của bột cao DHCE và CSP

Lưu tính của các mẫu bột được đánh giá qua các chỉ số: khối lượng riêng (KLR) trước

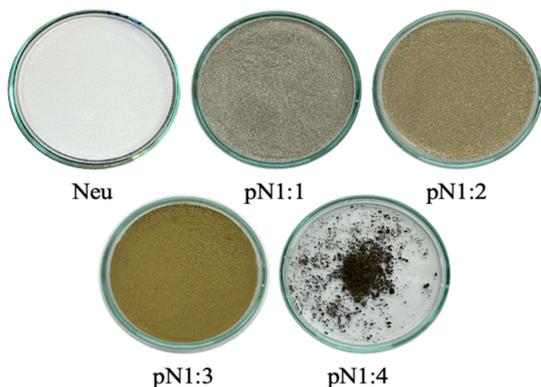
gỗ, KLR sau gỗ, chỉ số nén, tỷ số Hausner, tốc độ chảy và góc nghỉ.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

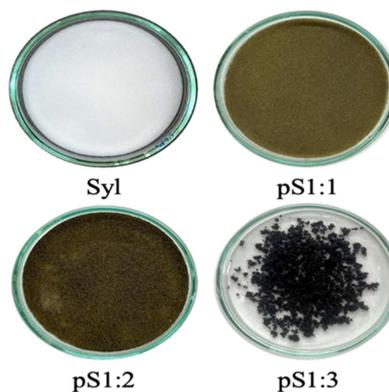
3.1. Kết quả khảo sát khả năng tải cao lòng DHCD của tá dược hút

Đối với tá dược Neu, ở tỷ lệ TDH:CL là 1:1, 1:2 và 1:3 mẫu bột cao DHCD trung

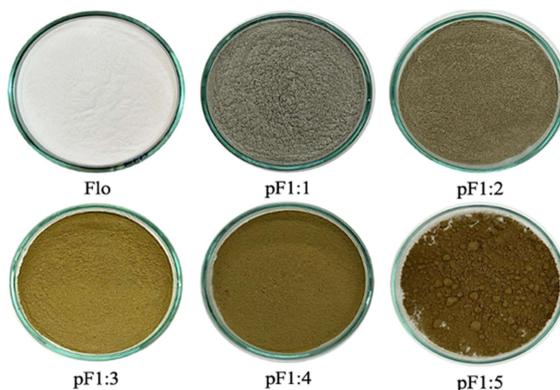
gian tạo thành có cảm quan khô, tơi, xốp, chưa có hiện tượng vón cục. Ở tỷ lệ TDH:CL là 1:4 mẫu bột cao DHCD trung gian có xuất hiện tình trạng vón cục (Hình 1). Như vậy, tỷ lệ TDH:CL là 1:4 đã vượt quá khả năng tải CL của Neu. Do đó, dừng khảo sát khả năng tải của TDH Neu ở tỷ lệ TDH:CL là 1:4.



Hình 1. Cảm quan các mẫu Neu, pN1:1, pN1:2, pN1:3 và pN1:4



Hình 2. Cảm quan các mẫu Syl, pS1:1, pS1:2 và pS1:3



Hình 3. Cảm quan các mẫu Flo, pF1:1, pF1:2, pF1:3, pF1:4 và pF1:5

Đối với tá dược Syl, mẫu bột cao DHCD trung gian xuất hiện vón cục ở tỷ lệ TDH:CL là 1:3 (Hình 2). Vì vậy, dừng khảo sát khả năng tải của Syl ở tỷ lệ TDH:CL là 1:3.

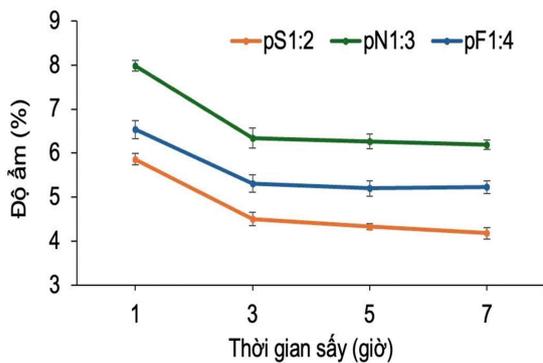
Đối với tá dược Flo, mẫu bột cao DHCD trung gian tạo thành có tình trạng vón cục ở tỷ lệ TDH:CL là 1:5 (Hình 3). Do đó, dừng

khảo sát khả năng tải của TDH Flo ở tỷ lệ TDH:CL là 1:5.

Đối với mỗi TDH, 2 công thức bột cao DHCD trung gian không bị vón cục, có tỷ lệ CL cao nhất được chọn để tiếp tục các nghiên cứu tiếp theo. Các công thức khảo sát tiếp bao gồm pN1:2, pN1:3, pF1:3, pF1:4, pS1:1 và pS1:2.

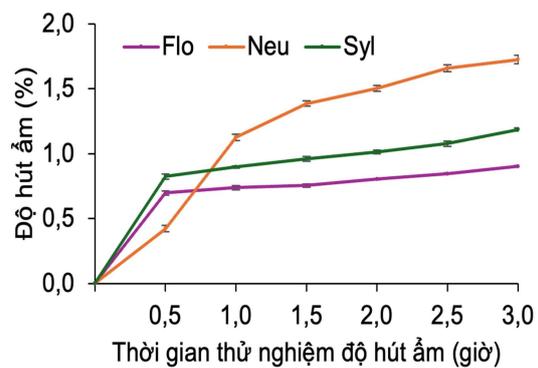
3.2. Kết quả khảo sát thời gian sấy các mẫu bột cao DHCD trung gian

Hình 4 cho thấy từ mốc thời gian sấy là sau 3 giờ trở đi, độ ẩm các mẫu bột cao trung gian pS1:2, pN1:3 và pF1:4 (những



Hình 4. Độ ẩm các mẫu bột cao DHCD theo thời gian sấy (n = 3)

mẫu có lượng CL nhiều nhất, độ ẩm cao nhất) giảm không đáng kể, gần như ổn định. Do đó, thời gian sấy các mẫu bột cao DHCD trung gian được lựa chọn là 5 giờ ở nhiệt độ 50 ± 5 °C.

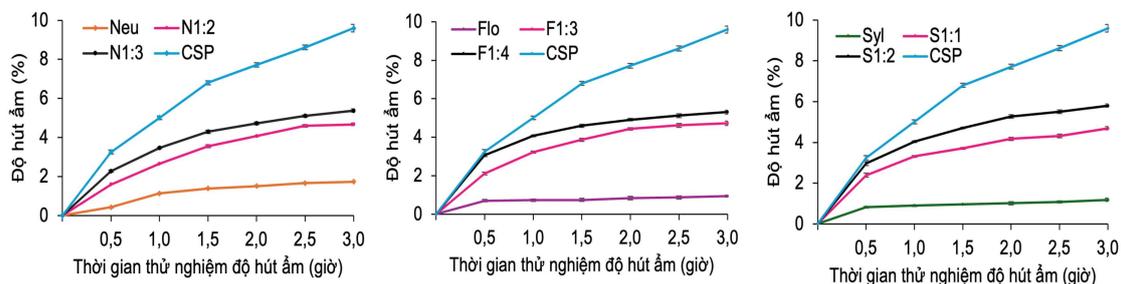


Hình 5. Kết quả thử nghiệm tính hút ẩm theo thời gian của các mẫu TDH (n = 3)

3.3. Nghiên cứu ảnh hưởng của tá dược hút lên tính hút ẩm của bột cao DHCD

Hình 5 cho thấy mức độ hút ẩm của các tá dược hút (không phối hợp với CL) tăng dần theo thứ tự Flo < Syl < Neu (p < 0,05). Điều này có thể giải thích là do diện tích bề mặt của các TDH tăng dần theo thứ tự Flo (160 m²/g) < Syl (295,7 m²/g) < Neu (300 m²/g) [9-11]. Tăng diện tích bề

mặt dẫn đến tăng tiếp xúc giữa bề mặt tá dược với không khí ẩm, từ đó tăng tính hút ẩm. Kích thước lỗ rỗng nhỏ của Neu (5 - 30 nm) [12] và Syl (20 nm) [13] cũng góp phần tạo hiệu ứng mao quản, tăng khả năng tải và giữ nước bên trong cấu trúc tá dược. Trong khi đó, Flo có kích thước lỗ rỗng lớn hơn (150 nm) [14] nên hiệu ứng mao quản diễn ra yếu nên tính hút ẩm của TDH Flo là thấp nhất.

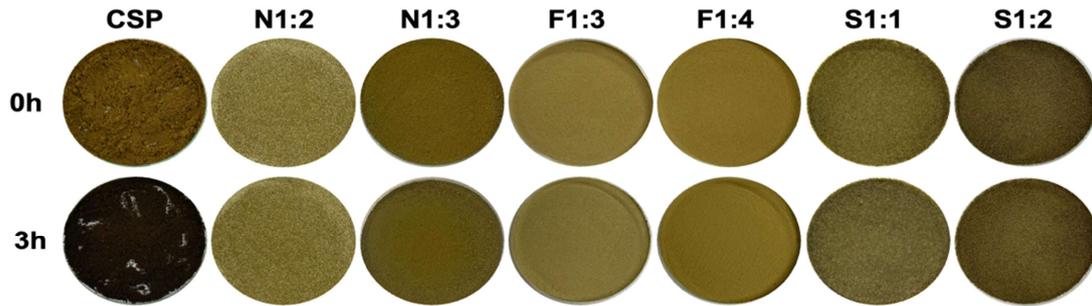


Hình 6. Kết quả thử nghiệm tính hút ẩm của 3 nhóm bột cao DHCD sử dụng 3 loại TDH khác nhau so với mẫu CSP và TDH (n = 3)

Kết quả thử nghiệm tính hút ẩm của 3 nhóm bột cao DHCE sử dụng 3 loại TDH gồm Neu, Flo, Syl và mẫu cho thấy mẫu CSP có tính hút ẩm mạnh nhất, các TDH có tính hút ẩm thấp nhất CSP (Hình 6). Đối với các cặp mẫu bột cao DHCE sử dụng cùng

một loại TDH, mẫu có tỉ lệ CL lớn thì tính hút ẩm mạnh hơn.

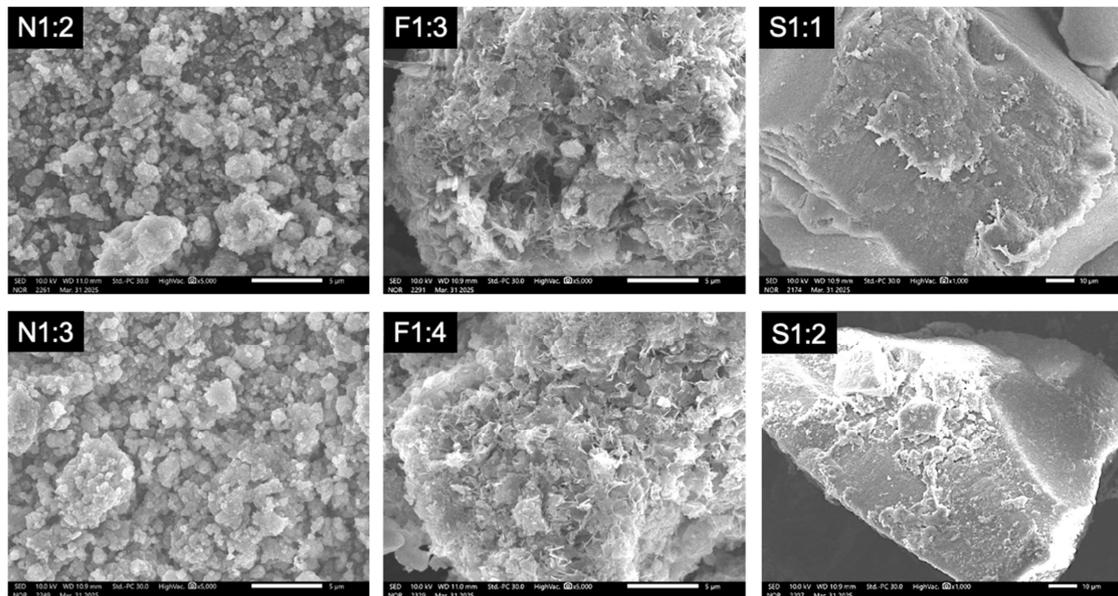
Hình 7 cho thấy sau thử nghiệm tính hút ẩm, cảm quan mẫu CSP đậm màu hơn và trở nên kết dính. Trong khi các tất cả các mẫu bột cao DHCE vẫn giữ được cảm quan như ban đầu.



Hình 7. Cảm quan các mẫu CSP và bột cao DHCE trong thử nghiệm tính hút ẩm

Hình thái bề mặt 1 hạt bột của các mẫu bột cao DHCE được trình bày trong hình 8. Đối với 2 mẫu N1:2 và N1:3, mẫu N1:3 bề mặt nông, ít khoảng trống hơn so với mẫu N1:2. Điều này có thể là do khi tăng tỷ lệ tải

dẫn đến tăng lượng cao DHCE lấp đầy các lỗ rỗng trong cấu trúc Neu. Hiện tượng tương tự được ghi nhận ở 2 mẫu F1:3 và F1:4, bề mặt hạt mẫu F1:4 ghi nhận ít khoảng trống và ít sâu hơn so với bề mặt hạt của mẫu F1:3.



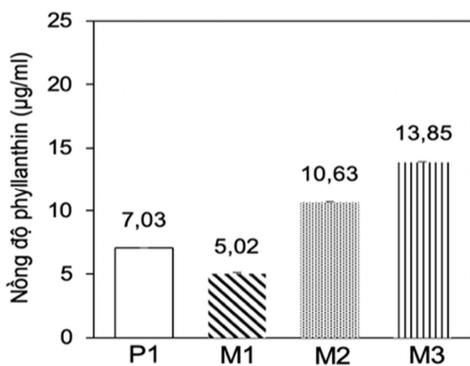
Hình 8. Hình chụp SEM của bề mặt 1 hạt bột cao mẫu N1:2, N1:3, F1:3, F1:4, S1:1 và S1:2

Đối với 2 mẫu S1:1 và S1:2, mẫu S1:2 có tỷ lệ tải CL lớn hơn, dẫn đến lượng cao đã đủ để lấp đầy hoàn toàn các lỗ rỗng trên bề mặt tá dược và một phần cao DHCĐ không được hấp phụ bên trong Syl nên nằm trên miệng lỗ rỗng, điều này làm cho bề mặt hạt bột ở mẫu S1:2 trở nên nhám hơn bề mặt hạt bột ở mẫu S1:1.

3.4. Khảo sát độ tan của các mẫu phyllanthin trong môi trường thử khả năng giải phóng hoạt chất

Độ tan của phyllanthin trong mẫu CSP trong môi trường nước cất

Hình 9 cho thấy với cùng 25 ml môi trường nước cất, khi tăng gấp 2 lần lượng CSP thêm vào, nồng độ phyllanthin của mẫu M2 ($10,63 \pm 0,05 \mu\text{g/ml}$) tăng khoảng 2 lần so với nồng độ phyllanthin trong mẫu M1 ($5,02 \pm 0,11 \mu\text{g/ml}$) khi định lượng bằng phương pháp HPLC. Điều này chứng tỏ

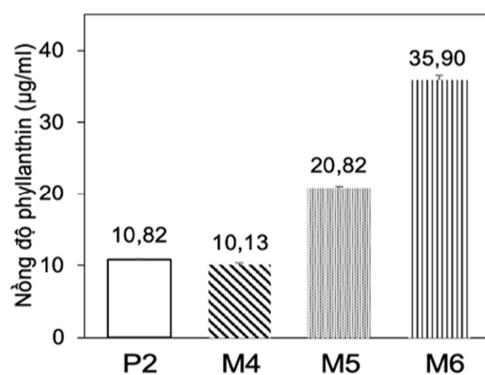


Hình 9. Kết quả khảo sát độ tan của các mẫu phyllanthin trong môi trường nước cất ($n = 3$)

Tuy nhiên nồng độ $1,38 \mu\text{g/ml}$ quá thấp và gây khó khăn trong thử nghiệm. Do đó, cần khảo sát thêm môi trường thử khả năng giải phóng khác và bổ sung chất diện hoạt nhằm tăng độ tan của phyllanthin trong CSP.

nồng độ phyllanthin trong mẫu M1 chưa đạt đến nồng độ bão hòa trong nước cất và nồng độ phyllanthin trong mẫu M2 có thể đạt đến nồng độ bão hòa trong nước cất, tuy nhiên, cần được kiểm chứng. Vì vậy, tiếp tục khảo sát tăng lượng CSP (mẫu M3) gấp 2 lần lượng CSP của mẫu M2 nhưng vẫn giữ nguyên thể tích dung môi nước cất là 25 ml để kiểm tra mẫu M2 có nồng độ phyllanthin đã đạt đến trạng thái bão hòa phyllanthin hay chưa.

Tuy nhiên, khi tiếp tục tăng gấp 2 lần lượng CSP thêm vào, nồng độ phyllanthin ở mẫu M3 là $13,85 \pm 0,06 \mu\text{g/ml}$, gấp khoảng 1,30 lần so với mẫu M2. Như vậy, độ tan của phyllanthin trong mẫu CSP khi hoà trong nước cất là $13,85 \pm 0,06 \mu\text{g/ml}$. Khi ấy, để đạt điều kiện sink để thử độ hoà tan trong môi trường nước cất thì nồng độ phyllanthin không lớn hơn $1,38 \mu\text{g/ml}$.



Hình 10. Kết quả khảo sát độ tan của các mẫu phyllanthin trong môi trường pH 1,2 chứa 0,5% tween 80 (kl/tt) ($n = 3$)

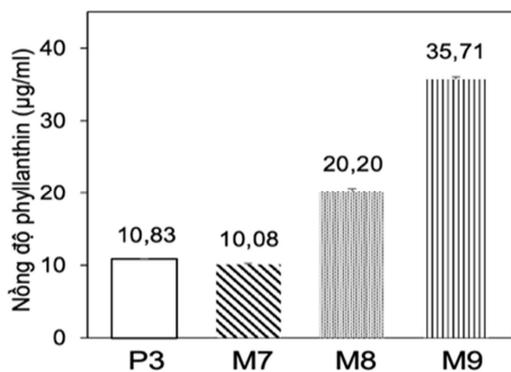
Độ tan của phyllanthin trong mẫu phyllanthin chuẩn so với mẫu CSP trong môi trường nước cất

Trong môi trường nước cất, độ tan của phyllanthin chuẩn là $7,03 \pm 0,05 \mu\text{g/ml}$, thấp

hơn khoảng 1,97 lần so với độ tan của phyllanthin trong CSP (Hình 9). Điều này có thể giải thích là do phytol trong thành phần hoá học của DHCD được ghi nhận có tác động tương tự một chất hoạt động bề mặt nhờ cấu trúc gồm đầu -OH (ưa nước) và đuôi hydrocarbon dài (kỵ nước) [15]. Từ đó, góp phần tăng khả năng tan của phyllanthin trong CSP.

Độ tan của phyllanthin trong mẫu CSP trong môi trường pH 1,2 chứa 0,5% tween 80 (kl/tt)

Trong môi trường pH 1,2 chứa 0,5% tween 80 (kl/tt), khi tăng gấp 2 lượng CSP thêm vào, nồng độ của phyllanthin ở mẫu M5 cao gấp khoảng 2 lần mẫu M4 (Hình 10).



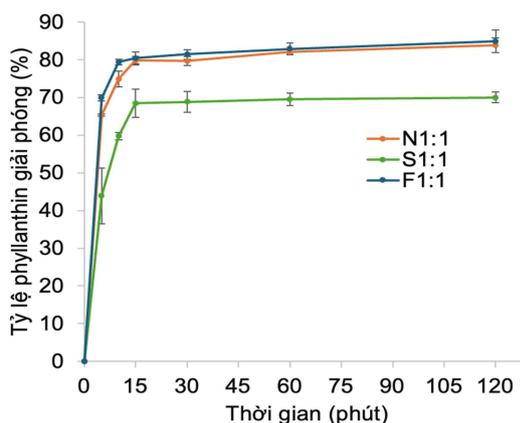
Hình 11. Kết quả khảo sát độ tan của phyllanthin trong môi trường pH 6,8 chứa 0,5% tween 80 (kl/tt) (n = 3)

Từ kết quả hình 10 và hình 11 có thể thấy độ tan của phyllanthin ít bị ảnh hưởng bởi pH. Điều này được giải thích là do phyllanthin không thể hiện bất kỳ pKa nào trong khoảng pH từ 1,12 - 10,02, nên sự khác biệt về độ tan của phyllanthin trong các dung dịch có pH thay đổi trong khoảng 1,12 - 10,02 là không đáng kể [7].

Tiếp tục tăng gấp 2 lượng lượng CSP cho vào, nồng độ của phyllanthin ở mẫu M6 ($35,90 \pm 0,61 \mu\text{g/ml}$) chỉ gấp khoảng 1,72 lần mẫu M5 ($20,82 \mu\text{g/ml}$). Vậy, độ tan của phyllanthin trong mẫu CSP khi hoà trong môi trường pH 1,2 chứa 0,5% tween 80 (kl/tt) là $35,90 \pm 0,61 \mu\text{g/ml}$.

Độ tan của phyllanthin trong mẫu CSP trong môi trường pH 6,8 chứa 0,5% tween 80 (kl/tt)

Hình 11 cho kết quả tương tự khi khảo sát độ tan của phyllanthin trong mẫu CSP trong môi trường pH 6,8 chứa 0,5% tween 80 (kl/tt). Độ tan của phyllanthin trong mẫu CSP khi hoà trong môi trường pH 6,8 chứa 0,5% tween 80 (kl/tt) là $35,71 \pm 0,37 \mu\text{g/ml}$.



Hình 12. Tỷ lệ phyllanthin giải phóng theo thời gian của mẫu N1:1, F1:1 và S1:1 (n = 3)

Do đó, cả 2 môi trường pH 1,2 chứa 0,5% tween 80 (kl/tt) và môi trường pH 6,8 chứa 0,5% tween 80 (kl/tt) đều cho độ tan của phyllanthin tương tự nhau. Vì vậy, môi trường pH 1,2 chứa 0,5% tween 80 (kl/tt) được chọn làm môi trường thử khả năng giải phóng hoạt chất. Nồng độ phyllanthin trong mẫu thử độ hoà tan không lớn hơn

3,50 µg/ml để đảm bảo điều kiện sink trong thử nghiệm giải phóng hoạt chất.

3.5. Đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất phyllanthin của bột cao DHCD

Hình 12 cho thấy ở cùng tỷ lệ TDH:CL là 1:1, khả năng giải phóng phyllanthin trong các mẫu bột cao DHCD tăng dần theo thứ tự S1:1 < F1:1 ≈ N1:1 tương ứng lần lượt với TDH sử dụng theo thứ tự Syl < Flo ≈ Neu.

Theo nghiên cứu của Panda và cộng sự (2024), nguyên lý cơ bản của quá trình phóng thích hoạt chất từ chất hấp phụ gốc silica là tương tác mạnh hơn giữa silica và nước so với tương tác giữa silica và thuốc do các liên kết hydro [16]. Trong các mẫu bột cao DHCD, cao DHCD được bắt giữ bên trong cấu trúc TDH và có thể hình thành liên kết hydro với TDH. Trong môi trường hòa tan sự hình thành liên kết hydro mạnh hơn giữa TDH và các phân tử nước gây ra sự phân hấp phụ của cao DHCD. Do đó, khả năng hình thành liên kết hydro giữa TDH và các phân tử nước là một yếu tố quan trọng dẫn đến sự khác nhau về khả năng giải phóng hoạt chất.

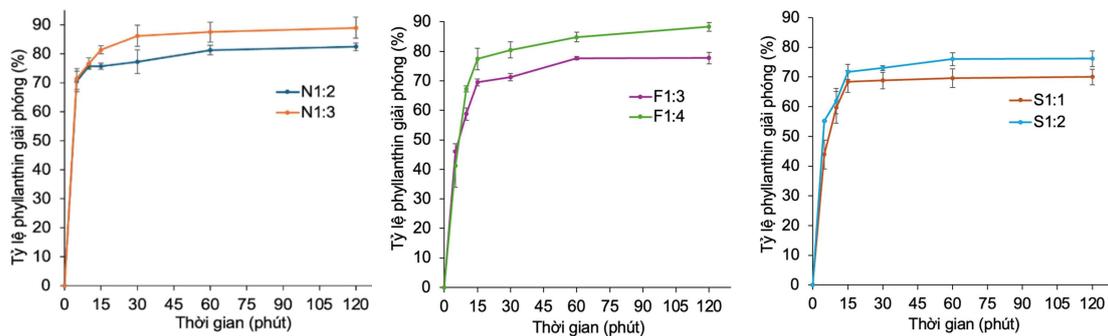
Nghiên cứu của Mura và cộng sự (2019) cho thấy khả năng hình thành liên kết hydro giữa TDH và các phân tử nước của Neu cao

hơn Syl [10], góp phần giúp khả năng giải phóng hoạt chất của Neu cao hơn Syl.

Ngoài ra, việc tăng kích thước lỗ rỗng dẫn đến tăng khả năng giải phóng hoạt chất. Trong khi đó, tăng kích thước hạt tá dược dẫn đến tăng quãng đường thuốc khuếch tán từ trong ra ngoài, từ đó giảm khả năng giải phóng hoạt chất [17].

Syl có kích thước hạt là 120 µm [10], lớn nhất trong 3 loại TDH (kích thước hạt của Neu và Flo lần lượt là 106 µm [18] và 30 µm [9]) và kích thước lỗ rỗng là 20 nm [13] nhỏ hơn kích thước lỗ rỗng của Flo (150 nm) [14] và Neu (5 - 30 nm) [12]. Điều này góp phần giải thích cho việc khả năng giải phóng hoạt chất của tá dược Syl là kém nhất trong 3 loại TDH. Bên cạnh đó, Flo có kích thước hạt nhỏ nhất và kích thước lỗ rỗng lớn nhất, do đó Flo có khả năng giải phóng hoạt chất tốt.

Kết quả đánh giá khả năng giải phóng phyllanthin của các cặp công thức bột cao DHCD của 3 nhóm TDH được trình bày trong hình 13. Cả 3 đồ thị đều cho thấy mẫu bột cao DHCD có tỷ lệ tải CL lớn hơn thì có khả năng giải phóng phyllanthin tốt hơn. Từ đó, chọn ra 3 mẫu gồm N1:3, F1:4 và S1:2 là mẫu tốt nhất của mỗi loại TDH. Cả 3 mẫu được chọn đều có khả năng giải phóng phyllanthin nhanh, trên 70% sau 15 phút.



Hình 13. Kết quả đánh giá khả năng giải phóng phyllanthin của các cặp công thức bột cao DHCD sử dụng 3 nhóm TDH khác nhau (n = 3)

So sánh khả năng tải CL, khả năng cải thiện tính hút ẩm và khả năng giải phóng phyllanthin của các mẫu bột cao DHCD N1:3, F1:4 và S1:2, kết quả được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. So sánh khả năng tải CL, khả năng cải thiện tính hút ẩm và khả năng giải phóng phyllanthin của mẫu N1:3, F1:4 và S1:2 (n = 3)

	N1:3	F1:4	S1:2
Hàm lượng cao DHCD (%)	60,00	66,67	50,00
Độ hút ẩm sau 3 giờ (%)	5,38 ± 0,08	5,30 ± 0,11	5,80 ± 0,08
Tỷ lệ phyllanthin giải phóng sau 120 phút (%)	88,94 ± 3,60	88,31 ± 1,46	76,16 ± 2,61

Bảng 3 cho thấy mẫu S1:2 có hàm lượng cao DHCD và tỷ lệ phyllanthin giải phóng thấp nhất, tính hút ẩm cao nhất trong 3 mẫu. Do đó, mẫu S1:2 không được chọn. Mẫu N1:3 và F1:4 có tính hút ẩm và khả năng giải phóng hoạt chất khác

nhau không đáng kể. Tuy nhiên, mẫu F1:4 có hàm lượng cao DHCD lớn hơn mẫu N1:3. Vì vậy, mẫu F1:4 được chọn làm mẫu bột cao DHCD tốt nhất và được tiếp tục sử dụng để nghiên cứu bào chế các sản phẩm từ DHCD.

Bảng 4. Các chỉ số lưu tính của mẫu F1:4 và CSP (n = 3)

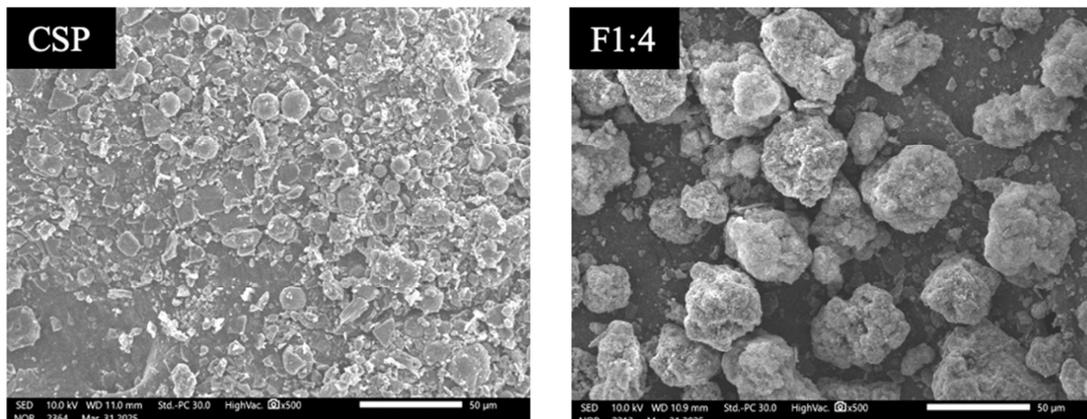
Mẫu	KLR trước gõ (g/ml)	KLR sau gõ (g/ml)	Tỷ số Hausner	Chỉ số nén (%)	Góc nghi (°)	Tốc độ chảy (g/s)
F1:4	0,30 ± 0,01	0,40 ± 0,01	1,35 ± 0,01	25,74 ± 0,63	42,23 ± 0,84	3,71 ± 0,07
CSP	0,20 ± 0,01	0,30 ± 0,01	1,50 ± 0,03	33,32 ± 1,31	Không xác định được	Không xác định được

Các chỉ số lưu tính của mẫu F1:4 và CSP cho thấy mẫu F1:4 có KLR cao hơn CSP (Bảng 4). Điều này có thể là do hạt bột mẫu F1:4 có cấu trúc hạt chặt và ít xốp hơn hạt CSP. Bên cạnh đó, mẫu F1:4 có tỷ số Hausner (1,35 ± 0,01), chỉ số nén (25,74 ± 0,63%) và góc nghi (42,23 ± 0,84°) đạt khả năng chảy ở mức khá. Trong khi đó, khả năng chảy của CSP ở mức rất kém. Như vậy, mẫu F1:4 có lưu tính được cải thiện tốt hơn mẫu CSP.

Hình 14 cho thấy hạt CSP có kích thước nhỏ (khoảng 1 - 10 μm) và nhiều mảnh vụn. Các hạt có kích thước nhỏ, lực Val de Waals

và lực tĩnh điện sẽ gây ra sự kết dính giữa các hạt dẫn đến khả năng chảy kém [19]. Trong khi đó, hạt bột cao mẫu F1:4 có kích thước dao động trong khoảng 40 - 60 μm, dẫn đến mẫu F1:4 có khả năng chảy tốt hơn mẫu CSP.

Ngoài ra, KLR của mẫu F1:4 cao hơn KLR của mẫu CSP (0,20 ± 0,01 g/ml) và tá dược Flo (0,11 g/ml) [9], từ đó mẫu F1:4 có thể giúp giảm hình thành bụi. Khả năng chảy của mẫu F1:4 cải thiện hơn so với tá dược Flo ban đầu, điều này được thể hiện qua góc nghi của F1:4 là 42,23° tốt hơn góc nghi của Flo là 47° [9].



Hình 14. Hình chụp SEM của mẫu CSP và mẫu F1:4 ở độ phóng đại x500

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã khảo sát và đánh giá được ảnh hưởng của các TDH Neu, Flo và Syl lên tính chất bột cao DHCĐ. Mẫu F1:4 được chọn có hàm lượng tải CL lớn nhất, cải thiện tính hút ẩm và khả năng giải phóng hoạt chất tốt. Kết quả nghiên cứu có thể làm tiền đề cho việc phát triển sản phẩm từ bột cao DHCĐ.

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh theo Hợp đồng số 238/2025/HĐ-ĐHYD, ngày 28 tháng 4 năm 2025.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bose A., Banerjee A., Chattopadhyay S. (2022), "An insight into the potent medicinal plant *Phyllanthus amarus* Schum. and Thonn", *Nucleus (Calcutta)*, 65 (3), pp. 437 - 472.
2. Patel J. R., Tripathi P., Sharma V., et al (2011), "*Phyllanthus amarus*: ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacology: a review", *J. Ethnopharmacol.*, 138 (2), pp. 286 - 313.
3. Jin S., Lee C. H., Lim D. Y., et al (2021), "Improved Hygroscopicity and Bioavailability of Solid Dispersion of Red Ginseng Extract with Silicon Dioxide", *Pharmaceutics*, 13 (7).
4. Gallo L., Llabot J. M., Allemandi D., et al (2011), "Influence of spray-drying operating conditions on *Rhamnus purshiana* (Cáscara sagrada) extract powder physical properties", *Powder Technology*, 208 (1), pp. 205 - 214.
5. Bộ Y tế, (2017), *Dược điển Việt Nam V*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 5 (2): PL-9.
6. Zhang Y., Li Y., Wu F., et al. (2021), "Texture and surface feature-mediated striking improvements on multiple direct compaction properties of Zingiberis Rhizoma extracted powder by coprocessing with nano-silica", *Int. J. Pharm.*, 603, pp. 120703.
7. Hanh N. D., Sinchaipanid N., Mitrevej A. (2014), "Physicochemical characterization of phyllanthin from *Phyllanthus amarus* Schum. et Thonn", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 40 (6), pp. 793 - 802.
8. Bhalodiya M., Chavda J., Mori D., et al (2021), "Formulation and evaluation of amorphous solid dispersion Boerhaavia diffusa methanolic root extract for improving dissolution properties", *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66.
9. Tomita (2023), "FLORITE® Series of Multifunctional Excipients (Accessed April 24, 2023).

10. Mura P., Valleri M., Fabianelli E., et al (2019), "Characterization and evaluation of different mesoporous silica kinds as carriers for the development of effective oral dosage forms of glibenclamide", *Int. J. Pharm.*, 563, pp. 43 - 52.
11. The specialty excipient Neusilin®. Fuji Chemical Industries. 2015, Accessed January 1, 2025. https://www.fujichemical.co.jp/english/medicine/medicine/neusilin/neusilin_brochure.pdf.
12. Mandic J., Kosmac I., Kovacevic M., et al (2021), "Evaluation of solid carvedilol-loaded SMEDDS produced by the spray drying method and a study of related substances", *Int. J. Pharm.*, 605, pp. 120783.
13. Waters L.J., Hanrahan J.P., Tobin J.M., et al (2018), "Enhancing the dissolution of phenylbutazone using Syloid(R) based mesoporous silicas for oral equine applications", *J. Pharm. Anal*, 8 (3), pp. 181 - 186.
14. Sharma S., Sher P., Badve S., Pawar A.P. (2005), "Adsorption of meloxicam on porous calcium silicate: characterization and tablet formulation", *AAPS Pharm Sci Tech*, 6(4), p. 76.
15. Prabha S. P., Karthik C., Chandrika S. H. (2019), "Phytol – A biosurfactant from the aquatic weed *Hydrilla verticillata*", *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 17, pp. 736 - 742.
16. Panda B.K., Chellampillai B., Ghodake S., et al. (2024), "Investigation of magnesium aluminometasilicate (Neusilin US2) based surface solid dispersion of sorafenib tosylate using QbD approach: In vitro and in vivo pharmacokinetic study", *Admet dmpk*, 12(4), pp. 687 - 702.
17. Hu Y., Wang J., Zhi Z., et al (2011), "Facile synthesis of 3D cubic mesoporous silica microspheres with a controllable pore size and their application for improved delivery of a water-insoluble drug", *Journal of Colloid and Interface Science*, 363 (1), pp. 410 - 417.
18. Neusilin US2. Fuji Chemical Industries. Accessed May 1, 2025. <http://neusilin.jp/>.
19. Worku Z.A., Kumar D., Gomes J.V., He Y., Glennon B., Ramisetty K.A., Rasmuson A.C., O'Connell P., Gallagher K.H., Woods T., Shastri N.R., Healy A.-M. (2017), "Modelling and understanding powder flow properties and compactability of selected active pharmaceutical ingredients, excipients and physical mixtures from critical material properties", *International Journal of Pharmaceutics*, 531(1), pp. 191–204.