KHẢO SÁT ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC THÀNH PHẦN ĐẾN HỆ DẪN TRUYỀN THUỐC TỰ NHŨ HOÁ TỪ DỊCH CHIẾT ASTAXANTHIN

● PHAN NGUYỄN QUỲNH ANH - ĐINH LÊ MINH THẮNG - VŨ THẾ ANH - LÊ TUẤN ANH

TÓM TẮT:

Nghiên cứu tập trung khảo sát ảnh hưởng của các thành phần đến khả năng tạo hệ dẫn truyền thuốc tự nhũ hóa (SEDDS) chứa dịch chiết Astaxanthin (AXT) từ vỏ tôm phế thải cho mục đích cải thiện sinh khả dụng và ứng dụng sản xuất ở quy mô lớn. Kết quả khảo sát cho thấy các thành phần bổ sung giúp hệ nhũ tương hình thành nhanh chóng và có độ trong suốt cao hơn. Hệ dẫn truyền thuốc tự nhũ hóa Astaxanthin tối ưu bao gồm dịch chiết AXT, dầu Gosulin IL, chất diện hoạt Tween 80 và hỗn hợp chất đồng diện hoạt Neocare P3R, PEG 400 (1:1, kl/kl).

Từ khóa: Astaxanthin, hệ nhũ tương, tự nhũ hóa, SEDDS, sinh khả dụng.

1. Đặt vấn đề

Trong các chất chống oxy hóa, Astaxanthin (AXT) và dầu mù u (Tamanu Oil) là hai thành phần tự nhiên có tiềm năng lớn trong việc ngăn ngừa lão hóa da và khả năng phục hồi tế bào hư tổn [1]. Nguyên liệu AXT được sử dụng trong nghiên cứu đi từ vỏ tôm phế thải, nhóm nghiên cứu muốn hướng tới mục đích hỗ trợ giải quyết nguồn phụ phẩm trong nông nghiệp. Tuy nhiên, việc ứng dụng AXT trong thực tiễn còn gặp nhiều khó khăn do độ tan thấp, kém bền, dễ phân hủy và sinh khả dụng thấp [2]. Hệ dẫn truyền thuốc tự nhũ hóa (SEDDS) giúp tăng sinh khả dụng của hoạt chất khó tan trong nước. Khi tiếp xúc với nước, SEDDS tạo thành nhiều micelle kích thước nhỏ làm tăng diện tích tiếp xúc với bề mặt tác dụng. Lợi thế quan trọng khác biệt của SEDDS so với các hệ dẫn truyền thuốc khác là dễ ứng dụng sản xuất ở quy mô lớn [3].

Năm 2016, tác giả Võ Thị Diệu đã thực hiện nghiên cứu với mục tiêu bào chế hệ dẫn truyền thuốc tự nhũ hóa chứa dược chất phyllanthin. Công thức tối ưu chứa phyllanthin, dầu Gấc, Capryol 90, Cremophor RH40 và Transcutol P có kích thước giọt trung bình là 19.17 ± 0.10 nm, chỉ số đa phân tán PDI trong khoảng hẹp 0.076 ± 0.007 và thời gian tự nhũ hóa là 1.20 ± 0.17 phút [4].

Năm 2021, nhóm nghiên cứu của Zin và cộng sự đã công bố kết quả nghiên cứu bào chế hệ dẫn truyền thuốc tự nhũ hóa chứa hoạt chất AXT chiết từ vỏ tôm phế thải. Công thức tối ưu gồm dầu Thầu dầu, Cremophor RH 40, Tween 80 với kích

thước giọt trung bình 22.71 nm; chỉ số PDI là 0.28; thế zeta là -9.7 mV; hàm lượng hoạt chất AXT so với ban đầu là 97.88% và độ truyền suốt là 98.39% [5].

Từ những tiềm năng ứng dụng của AXT và SEDDS, nhóm nghiên cứu tiến hành thực hiện nghiên cứu "Khảo sát ảnh hưởng của các thành phần đến hệ dẫn truyền thuốc tự nhũ hóa từ dịch chiết Astaxanthin".

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất

Dịch chiết AXT từ vỏ tôm và dầu mù u (VNF, Việt Nam), AXT 97% (Trung Quốc), Tween 80 (Việt Nam), Polyethylene glycol 400 (Việt Nam), Neocare P3R (Dermatech, Việt Nam), Gosulin IL (Dermatech, Việt Nam), Propylene glycol (Việt Nam), Ethanol absolute (Việt Nam), Dichloromethane (Trung Quốc), Dimethylsufoxide (Trung Quốc), nước cất (Việt Nam), 2,2-diphenyl-1-pycrylhydrazyl (Sigma - Aldrich) và L-Ascorbic acid 98% (Sigma - Aldrich).

2.2. Quy trình khảo sát thành phần tá dược

Các chất diện hoạt, đồng diện hoạt và pha dầu sử dụng trong SEDDS được sàng lọc dựa vào khả năng nhũ hóa. Các thành phần khảo sát được cho vào dịch chiết Astaxanthin, tiến hành đồng nhất bằng máy khuấy từ trong vòng 10 phút. Nhũ tương tạo thành được để ổn định ở điều kiện phòng trong vòng 1 giờ, sau đó tiến hành đo phần trăm độ truyền qua (%T) để đánh giá độ trong suốt. Tá dược cho kết quả nhũ tương tạo thành nhanh chóng và có độ trong suốt cao hơn sẽ được lựa chọn để thực hiện các nghiên cứu khảo sát tiếp theo.

2.2.1. Sàng lọc chất diện hoạt

Phương pháp sàng lọc chất diện hoạt tiến hành dựa trên nghiên cứu của Elnaggar và cộng sự (2009) với một số thay đổi cho phù hợp với điều kiện phòng thí nghiệm [6]. Đầu tiên, 300 mg mỗi chất diện hoạt bao gồm (Tween 80 và Inutec SL1) sẽ được thêm lần lượt vào 300 mg dịch chiết AXT. Sau đó, 50 mg hỗn hợp đồng nhất được phân tán vừa thu được vào 20 mL nước cất để tạo nhũ tương.

2.2.2. Sàng lọc chất đồng diện hoạt

Thí nghiệm sàng lọc chất đồng diện hoạt được lặp lại tương tự như sàng lọc chất diện hoạt, nhưng thay thế 100 mg chất diện hoạt bằng 100 mg các chất đồng diện hoạt, bao gồm: propylene glycol (PG), polyethylene glycol 400 (PEG 400), hỗn hợp polyglyceryl-3 polyricinoleate và polyglyceryl-3 ricinoleate (Neocare P3R) và hỗn hợp Neocare P3R với PEG 400 tỷ lệ 1:1.

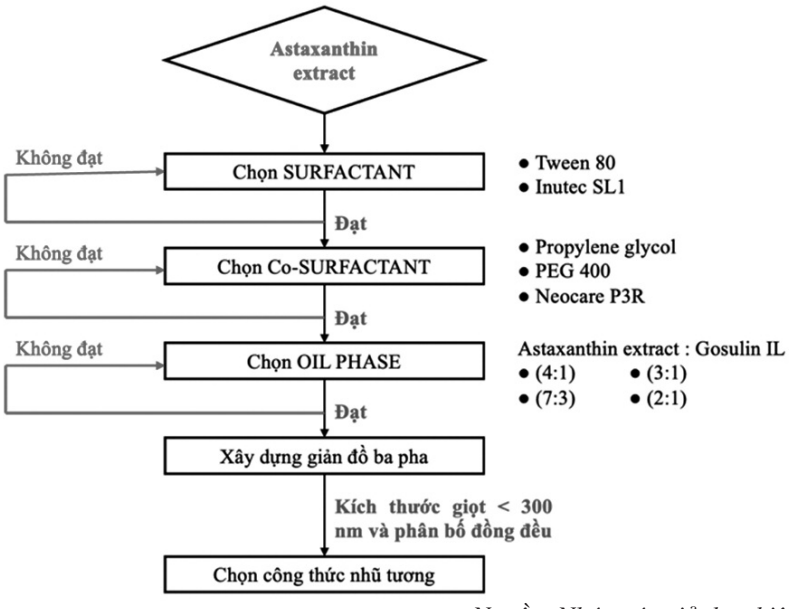
2.2.3. Khảo sát pha dầu

Nghiên cứu khảo sát quá trình nhũ hóa khi sử dụng pha dầu là hỗn hợp của dịch chiết AXT với Gosulin IL ở các tỷ lệ khác nhau (2:1, 7:3, 3:1 và 4:1) trong điều kiện cố định chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt vừa được lựa chọn.

2.3. Phương pháp xây dựng giản đồ ba pha xác định vùng tự nhũ hóa

Giản đồ ba pha của SEDDS bao gồm pha dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt, được xây dựng dựa trên tham khảo nghiên cứu của Elnaggar và

Hình 1: Quy trình lựa chọn tá dược trong công thức SEDDS



Nguồn: Nhóm tác giả thực hiện

cộng sự (2009) với một số thay đổi cho phù hợp với điều kiện của phòng thí nghiệm [6].

Hàm lượng pha dầu được khảo sát từ 30% đến 70% (kl/kl), chất diện hoạt từ 30%đến 60% (kl/kl) và chất đồng diện hoạt từ 10% đến 30% (kl/kl). Đầu tiên, từng thành phần của SEDDS được cân chính xác vào lọ thủy tinh để tạo nhũ tương theo quy trình (mục 2.2). Ngoài ra, 10 mL nước cất được thêm vào 1 g mỗi hỗn hợp SEDDS trong điều kiện khuấy từ nhẹ nhàng để tạo nhũ tương, xác định kích thước giọt và sự phân bố kích thước bằng máy đo phổ nhiễu xạ laser Horiba LA - 950V2 (LDS). Tỷ lệ thành phần của SEDDS cho kết quả nhũ tương tạo thành nhanh chóng, có độ trong suốt cao, giá trị kích thước giọt trung bình nhỏ hơn 300 nm và phân bố tập trung sẽ được lựa chọn [6].

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Kết quả lựa chọn tá dược

3.1.1. Kết quả sàng lọc chất diện hoạt

Hai chất diện hoạt là Tween 80 và Inutec SL1 được sàng lọc để chọn ra chất có khả năng nhũ hóa tốt hơn. Khi sử dụng Tween 80, nhũ tương tạo thành nhanh chóng, dạng trong mờ (%T = 27.229%) và đồng nhất. Ngược lại khi sử dụng Inutec SL1, nhũ tương tạo thành chậm, có hiện tượng tạo gel và bị tách lớp sau thời gian ổn định. Do đó, Tween 80 được chọn để tiến hành các thí nghiệm khảo sát về sau.

3.1.2. Kết quả sàng lọc chất đồng diện hoạt

Khi sử dụng PG, hệ xảy ra sự tách pha ngay từ đầu; PEG 400 giúp tạo nhũ tương nhanh chóng, dạng đục (%T = 28.281%) và bị tách lớp sau thời gian ổn định. Neocare P3R tạo được nhũ tương có độ trong suốt cao (%T = 86.259%) và ổn định, tuy nhiên quá trình nhũ hóa diễn ra chậm và có hiện tượng tạo gel. Hỗn hợp Neocare P3R với PEG 400 tỷ lệ 1:1 giảm độ trong suốt so với Neocare P3R (%T = 32.431%) nhưng tốc độ nhũ hóa được cải thiện và không xảy ra hiện tượng tách pha sau thời gian ổn định. Từ đó, để phù hợp với điều kiện sản xuất thực tế, hỗn hợp Neocare P3R với PEG 400 tỷ lệ 1:1 được chọn làm chất đồng diện hoạt.

3.1.3. Kết quả khảo sát pha dầu

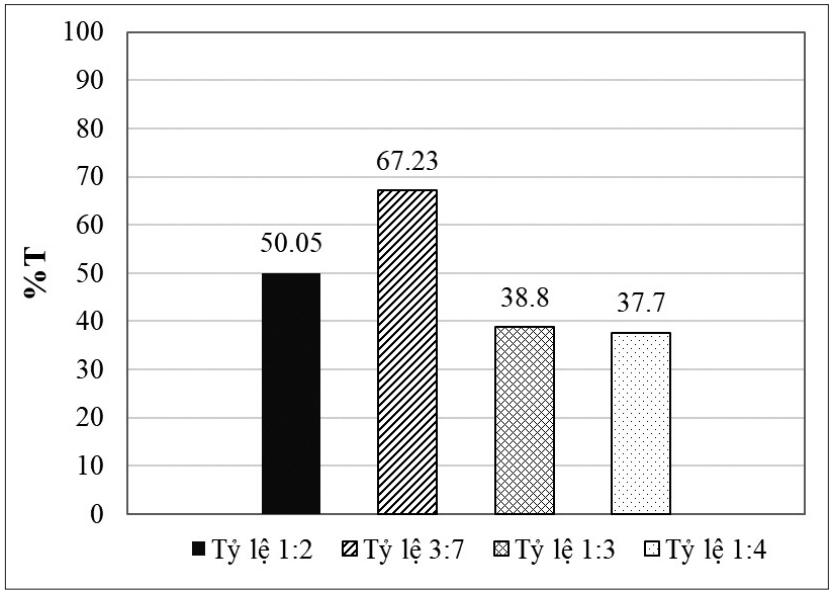
Nghiên cứu của Prajapati và cộng sự (2012) đã chỉ ra rằng khi sử dụng kết hợp tryglyceride mạch dài với mạch trung bình trong pha dầu làm cho diện tích vùng tự nhũ hóa được mở rộng hơn và kích thước giọt nhũ tương thu được nhỏ hơn so với dùng riêng lẻ từng loại [7].

Thật vậy, tất cả tỷ lệ phối trộn Gosulin IL và dịch chiết AXT đều cho kết quả nhũ tương tạo thành có độ trong suốt cao hơn so với chỉ dùng dịch chiết AXT (AO). Pha dầu là hỗn hợp Gosulin IL với dịch chiết AXT tỷ lệ 3:7 được chọn để thực hiện các thí nghiệm khảo sát tiếp theo.

3.2. Kết quả xây dựng giản đồ ba pha xác định vùng tự nhũ hóa

Tiến hành thực nghiệm xây dựng giản đồ ba pha như phương pháp mô tả, kết quả

Hình 2: Độ truyền suốt của hệ nhũ tương ở các tỷ lệ pha dầu khác nhau



Nguồn: Nhóm tác giả thực hiện

tương ứng với tỷ lệ các thành phần pha dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt được thể hiện trong Bảng 1.

Khi hàm lượng pha dầu nhỏ hơn 50%, kích thước giọt nhũ tương hình thành đa phần đều nhỏ hơn 300 nm và có phân bố kích thước hẹp. Tuy nhiên, có một ngoại lệ ở mẫu S1, nhũ tương tạo thành có kích thước giọt trung bình rất lớn (115.891 μm) khi so sánh với các mẫu còn lại và phân bố kích thước có dạng hai hình chuông kéo dài.

Khi hàm lượng pha dầu lớn hơn 50%, mặc dù ở mẫu S6 nhũ tương thu được có kích thước giọt trung bình nhỏ hơn 300 nm, tuy nhiên sự phân bố kích thước giọt trải rộng dạng hai hình chuông. Các mẫu còn lại đều có kích thước giọt trung bình lớn hơn 300 nm và phân bố tập trung ở khoảng

Bảng 1. Thành phần pha dầu hệ SEDDS

Mẫu	Tỷ lệ Oil:Smix	Pha dầu		Chất diện hoạt	Chất đồng diện hoạt	
		AO (g)	Gosulin IL (g)	Tween 80 (g)	Neocare P3R (g)	PEG 400 (g)
S1	3:7	0.21	0.09	0.60	0.05	0.05
S2				0.50	0.10	0.10
S3				0.40	0.15	0.15
S4	4:6	0.28	0.12	0.50	0.05	0.05
S5				0.40	0.10	0.10
S6	5:5	0.35	0.15	0.40	0.05	0.05
S7				0.30	0.10	0.10
S8	6:4	0.42	0.18	0.30	0.05	0.05
S9	7:3	0.49	0.21	0.20	0.05	0.05

Nguồn: Nhóm tác giả thực hiện

Bảng 2. Kích thước giọt và phân bố kích thước giọt của các mẫu từ S1 đến S9

Mẫu	Tỷ lệ Oil:Smix (kl/kl)	Pha dầu (%)	Chất diện hoạt (%)	Chất đồng diện hoạt (%)	Kích thước giọt (μm)	Phân bố kích thước giọt (Span index)
S1	3:7	30	60	10	115.891	1.5081
S2			50	20	0.241	1.4672
S3			40	30	0.232	1.0281
S4	4:6	40	50	10	0.118	0.5154
S5			40	20	0.083	0.4599
S6	5:5	50	40	10	0.179	17.0087
S7			30	20	0.780	7.1300
S8	6:4	60	30	10	5.927	0.9908
S9	7:3	70	20	10	6.332	24.8541

Nguồn: Nhóm tác giả thực hiện

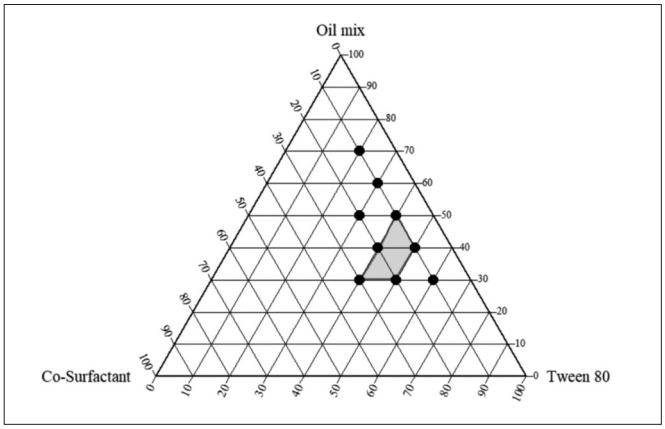
kích thước giá trị lớn khác nhau. Riêng mẫu S9, kích thước giọt trung bình là lớn nhất (6.332 µm) và có sự phân tán kích thước lớn.

Từ hình ảnh phân bố kích thước giọt, các mẫu S2 đến S6 sẽ được chọn làm vùng tự nhũ hóa trên giản đồ 3 pha và được thể hiện ở Hình 3.

4. Kết luận

Nghiên cứu đã thành công xác định thành phần của SEDDS chứa dịch chiết Astaxanthin và xây dựng được giản đồ 3 pha xác định vùng tự nhũ hóa của hệ. Bước đầu thử nghiệm tạo SEDDS bao gồm dịch chiết AXT, dầu Gosulin IL, chất diện hoạt Tween 80 và hỗn hợp chất đồng diện hoạt Neocare P3R, PEG 400 (1:1, kl/kl) cho thấy kích thước trung bình giọt nhũ tương nhỏ hơn 300 nm. Tuy nhiên, những nghiên cứu sâu hơn trong việc khảo sát các điều kiện tạo SEDDS để cải thiện được độ tan và sinh khả dụng của AXT là điều cần thiết ■

Hình 3: Giản đồ 3 pha xác định vùng tự nhũ hóa của SEDDS



Nguồn: Nhóm tác giả thực hiện

Lời cảm ơn:

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Trường Đại học Bách khoa, Đại học quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, trong khuôn khổ đề tài mã số SVKSTN-2024-KTHH-15. Chúng tôi xin cảm ơn Trường Đại học Bách khoa, Đại học quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh đã hỗ trợ cho nghiên cứu này.

Đồng thời, chúng tôi xin cảm ơn Công ty TNHH Dermatech Việt Nam và Công ty Cổ phần Việt Nam Food đã hỗ trợ nguyên liệu dịch chiết Astaxanthin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Donoso, A., et al. (2021). Therapeutic uses of natural astaxanthin: An evidence-based review focused on human clinical trials. Pharmacological Research, 166, 105479.

2. Abdelazim, K., et al. (2023). Production and therapeutic use of astaxanthin in the nanotechnology era. Pharmacological Reports, 75(4), 771-790.

3. M. Krstić, Đ.M., J. Đuriš, and S. Ibrić (2018). Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) and self-microemulsifying drug delive systems (SMEDDS) as lipid nanocarriers for improving dissolution rate and bioavailability of poorly soluble drugs. Lipid Nanocarriers for Drug Targeting, ed. Elsevier.

4. Diệu, V.T. (2016). Nghiên cứu xây dựng công thức hệ tự nhũ tạo vi nhũ tương Phyllanthin sử dụng dầu gấc làm pha dầu. Y học TP. Hồ Chí Minh, Phụ bản Tập 20, số 2, Nghiên cứu Y học.

5. Mo Mo Ko Zin, V.B. (2021). Systematic development by the design-of-experiment approach and physicochemical evaluations of the optimized self-microemulsifying astaxanthin delivery system. Thai Journal of Pharmaceutical Sciences.

6. Elnaggar, Y.S., M.A. El-Massik, and O.Y. Abdallah (2009). Self-nanoemulsifying drug delivery systems of tamoxifen citrate: design and optimization. International Journal of Pharmaceutics, 380(1-2), 133-41.

7. Prajapati, H.N., D.M. Dalrymple, and A.T. Serajuddin (2012). A comparative evaluation of mono-, di- and triglyceride of medium chain fatty acids by lipid/surfactant/water phase diagram, solubility determination and dispersion testing for application in pharmaceutical dosage form development. Pharmacological Research, 29(1), 285-305.

Ngày nhận bài: 19/7/2024
Ngày phản biện đánh giá và sửa chữa: 8/8/2024
Ngày chấp nhận đăng bài: 22/8/2024

Thông tin tác giả:
1. PHAN NGUYỄN QUỲNH ANH[1,2*]
2. ĐINH LÊ MINH THẮNG[1,2]
3. VŨ THẾ ANH[1,2]
4. LÊ TUẤN ANH[1,2]
[1]Bộ môn Kỹ thuật Hóa hữu cơ, Khoa Kỹ thuật Hóa học
Trường Đại học Bách khoa Thành phố Hồ Chí Minh
[2]Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh
Tác giả liên hệ: pnqanh@hcmut.edu.vn

INVESTIGATING THE EFFECTS OF INGREDIENTS ON THE SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM FROM ASTAXANTHIN EXTRACT

● PHAN NGUYEN QUYNH ANH[1,2]
● DINH LE MINH THANG[1,2]
● VU THE ANH[1,2]
● LE TUAN ANH[1,2]

[1] Department of Organic Chemical Engineering
Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh City University of Technology
[2] Vietnam National University - Ho Chi Minh City

ABSTRACT:

This study investigated the formulation of self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) using astaxanthin (AXT) extracted from used shrimp shells. The goal was to enhance AXT's bioavailability and enable large-scale production. Various ingredients were evaluated for their ability to rapidly form transparent emulsions. The optimal SEDDS formulation comprised AXT extract, Gosulin IL oil, Tween 80, and a synergistic mixture of Neocare P3R and PEG 400 (1:1, m/m) cosurfactants.

Keywords: Astaxanthin, emulsion, self-emulsification, SEDDS, bioavailability.