



## Phát triển công thức bào chế vi cầu nổi chứa piperin

### Development of a Floating Microsphere Formulation Containing Piperine

Ninh Thị Kim Thu<sup>a\*</sup>, Phạm Thị Mai Anh<sup>a</sup>, Phạm Thị Loan<sup>a</sup>

Ninh Thị Kim Thu<sup>a\*</sup>, Phạm Thị Mai Anh<sup>a</sup>, Phạm Thị Loan<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Bộ môn Bào chế và Công nghệ Dược, Khoa Dược học, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

<sup>a</sup>Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy

(Ngày nhận bài: 22/10/2025, ngày phản biện xong: 11/12/2025, ngày chấp nhận đăng: 29/12/2025)

#### Tóm tắt

Piperin là một alkaloid được phân lập từ hạt tiêu đen (*Piper nigrum* L.), được đánh giá cao với khả năng chống viêm và kháng khuẩn, có tiềm năng trong ứng dụng điều trị các bệnh lý đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm loét dạ dày - tá tràng. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị của piperin còn hạn chế, do độ tan trong nước kém, sinh khả dụng đường uống thấp. Nhằm khắc phục các nhược điểm trên, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu phát triển công thức bào chế vi cầu nổi chứa piperin giúp cải thiện khả năng lưu giữ thuốc tại dạ dày và cải thiện sinh khả dụng đường uống. Vi cầu nổi bào chế bằng phương pháp gel ionotropic, sử dụng natri alginat và hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) làm tá dược tạo màng,  $\beta$ -cyclodextrin được sử dụng để tạo phức với piperin nhằm cải thiện độ tan và khả năng bao gói piperin của hệ, cùng các tá dược natri bicarbonate, calci carbonat, calci clorid để tạo hệ nổi trong môi trường dịch vị. Các thông số bao gồm phương pháp tạo phức, tỷ lệ tạo phức hợp, nồng độ polymer, tỷ lệ tá dược tạo khí được khảo sát để tối ưu hóa đặc tính vi cầu. Sản phẩm được đánh giá thông qua các chỉ tiêu: phân bố kích thước hạt, thời gian tạo hệ nổi và thời gian nổi, hiệu suất bao gói và khả năng giải phóng dược chất in vitro. Kết quả cho thấy, vi cầu thu được có hình cầu, bề mặt tương đối nhẵn, kích thước trung bình 700–1200  $\mu\text{m}$ , hiệu suất tạo vi cầu cao và hiệu suất bao gói đạt trên 80%. Công thức tối ưu cho kích thước hạt 910  $\pm$  3  $\mu\text{m}$ , thời gian tạo hệ nổi 2,56  $\pm$  0,5 phút, hiệu suất bao gói 88,35  $\pm$  2,05%, thời gian nổi 7 giờ với khả năng giải phóng dược chất sau 8 giờ trên 60%. Các kết quả trên cho thấy nghiên cứu đã bào chế thành công được vi cầu nổi chứa piperin bằng phương pháp gel ionotropic, cho thấy tiềm năng ứng dụng trong phát triển dạng bào chế đường uống nhằm cải thiện sinh khả dụng và hiệu quả điều trị các bệnh lý dạ dày - tá tràng.

**Từ khóa:** Piperin, vi cầu nổi, gel ionotropic, natri alginat, HPMC

#### Abstract

Piperine, an alkaloid isolated from black pepper (*Piper nigrum* L.), has been widely recognized for its potent anti-inflammatory and antimicrobial activities, showing promising potential in the treatment of gastrointestinal disorders, particularly peptic ulcer disease. However, its therapeutic efficacy is limited due to its poor aqueous solubility and low oral bioavailability. This study aimed to develop and optimize a floating microsphere formulation containing piperine with the objective of enhancing gastric retention and improving the oral bioavailability of piperine. Floating microspheres were prepared by using the ionotropic gelation technique. The compositions are sodium alginate and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) as polymeric matrix formers,  $\beta$ -cyclodextrin as enhancing solubility and encapsulation efficiency material, and natri bicarbonate, calci carbonat, calci clorid as floating materials. The complexation method and the effects of formulation parameters, including complex ratio, polymer concentration and gas-forming agent ratio, were systematically investigated to optimize the microsphere characteristics. The prepared microspheres were evaluated for

\*Tác giả liên hệ: Ninh Thị Kim Thu

Email: ntkthu@hpmu.edu.vn

particle size distribution, floating behavior, encapsulation efficiency, and *in vitro* drug release profile. The obtained microspheres were spherical with relatively smooth surfaces, exhibiting particle sizes ranging from 700 to 1200  $\mu\text{m}$ , high formation yield, and encapsulation efficiency exceeding 80%. The optimized formulation demonstrated a mean particle size of  $910 \pm 3 \mu\text{m}$ , floating lag time of  $2,56 \pm 0,50 \text{ min}$ , encapsulation efficiency of  $88,35 \pm 2.05\%$ , total floating duration of 7 h, and a cumulative drug release of over 60% within 8 h. These results demonstrate that piperine-loaded floating microspheres were successfully formulated using the ionotropic gelation method, indicating their potential application in the development of oral dosage forms aimed at improving bioavailability and therapeutic efficacy in the treatment of gastric.

**Keywords:** Piperine, floating microspheres, ionotropic gelation, sodium alginate, HPM

## 1. Đặt vấn đề

Piperin (PIP), một alkaloid tự nhiên có trong quả của cây hồ tiêu (*Piper longum* L.), thuộc họ hồ tiêu (Piperaceae), đã được chứng minh có nhiều hoạt tính sinh học nổi bật như chống viêm, kháng khuẩn, chống ung thư và điều hoà miễn dịch [7]. Đặc biệt, với khả năng chống viêm và kháng khuẩn của PIP, đã mở ra tiềm năng ứng dụng trong điều trị các bệnh lý đường tiêu hoá, trong đó có viêm loét dạ dày - tá tràng. Tuy nhiên, độ tan trong nước rất thấp và sinh khả dụng đường uống hạn chế đã làm giảm đáng kể hiệu quả điều trị của PIP [5]. Trong những năm gần đây, hệ vi cầu nổi được xem như là một hướng tiếp cận hiệu quả trong hệ dẫn thuốc lưu giữ dạ dày, có khả năng nổi trên dịch dạ dày, kéo dài thời gian lưu trú, kiểm soát tốc độ giải phóng dược chất và tăng hấp thu tại vị trí tối ưu. Trong đó, phương pháp gel ionotropic sử dụng natri alginat làm tá dược tạo gel kết hợp với HPMC làm polymer đồng tạo màng điều chỉnh độ nhớt và kiểm soát giải phóng dược chất là một quy trình bào chế đơn giản, an toàn, không sử dụng dung môi hữu cơ.

Mặc dù PIP đã được nghiên cứu rộng rãi, các chế phẩm trên thị trường hiện nay hầu như không tồn tại ở dạng đơn thành phần, mà chủ yếu sử dụng PIP như một chất làm tăng sinh khả dụng trong các công thức phối hợp, điển hình là với curcumin, acyclovir hoặc các polyphenol kém hấp thu khác. Do đó, việc phát triển một dạng bào chế chứa PIP đơn thành phần có ý nghĩa quan trọng trong việc tạo cơ sở khoa học để đánh giá tiềm năng điều trị của PIP đối với bệnh lý dạ

dày - tá tràng, làm rõ mức độ cải thiện hấp thu nhờ hệ mang vi cầu nổi và xây dựng nền tảng bào chế các chế phẩm phối hợp chứa PIP.

Từ những cơ sở trên, nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài “*Phát triển công thức bào chế vi cầu nổi chứa piperin*”, với mục tiêu: xây dựng được công thức và quy trình bào chế vi cầu nổi chứa piperin.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

#### 2.1.1. Nguyên liệu

Bột piperin (độ tinh khiết 95%, sản xuất tại Việt Nam), piperin chuẩn (Đức), natri alginat (Trung Quốc), calci carbonat (Trung Quốc), natri bicarbonat (Trung Quốc), calci clorid (Trung Quốc), HPMC (Trung Quốc), acid hydrochloric (Trung Quốc), Tween 80 (Trung Quốc), nước cất (Việt Nam).

#### 2.1.2. Thiết bị

Máy khuấy từ IKA C-MAG HS-7 (IKA, Đức), máy đo quang phổ Agilent Cary 60 UV-Vis (Agilent Technologies, Mỹ), thiết bị thử độ hoà tan cánh khuấy DT-810 (Jasco Corporation, Nhật Bản), máy siêu âm Q500 (QSONICA, Mỹ), máy đo pH (Hanna Instruments, Romania), tủ sấy tĩnh Memmert UF110 108 lít (Mettler, Đức), cân phân tích OHAUS PA214 (OHAUS, Mỹ).

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Phương pháp bào chế vi cầu nổi chứa PIP

Bào chế phức hợp chứa PIP và  $\beta$ -cyclodextrin (PIP/ $\beta$ -CD) theo hai phương pháp - nghiên cứu học và đồng kết tủa. Trong phương pháp nghiên

cơ học, PIP và  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) được trộn theo các tỷ lệ mol khảo sát, sau đó hỗn hợp được nghiền và rây qua rây có kích thước lỗ 125  $\mu\text{m}$  để thu được phức hợp PIP/ $\beta$ -CD dạng bột mịn. Trong phương pháp đồng kết tủa, PIP được hoà tan trong ethanol 96% (dung dịch 1) và  $\beta$ -CD được hoà tan trong nước cất nóng (50 – 60°C) (dung dịch 2). Nhỏ từ từ dung dịch 1 vào dung dịch 2, kết hợp khuấy từ với tốc độ 250 vòng/phút. Hỗn hợp được tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, sau đó ngâm vào nước đá lạnh trong 30 phút. Lọc, rửa phần kết tủa bằng ethanol lạnh để loại bỏ PIP tự do còn dư. Sấy khô tủa ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ, thu được phức hợp PIP/ $\beta$ -CD.

Bào chế vi cầu nổi chứa PIP bằng phương pháp tạo gel ionotropic. Ngâm trương nở natri alginat và HPMC trong 6 ml nước cất thu được cốc (1). Hoà tan natri bicarbonat vào 3 ml nước cất trong cốc khác thu được cốc (2). Nghiền mịn phức hợp PIP/  $\beta$ -CD trong cối sứ khô, rây qua rây kích thước lỗ 125  $\mu\text{m}$ . Phân tán đều phức hợp PIP/  $\beta$ -CD và calci carbonat trong cốc (2), sau đó đổ cốc (2) vào cốc (1) sử dụng máy khuấy từ với tốc độ 500 vòng/phút trong 45 phút để tạo dịch đồng nhất. Thêm nước vừa đủ 10 ml, thu được hỗn hợp A. Hoà tan calci clorid vào 15 ml nước cất, sử dụng máy khuấy từ với tốc độ 200 vòng/phút trong 10 phút, thu được dung dịch B. Nhỏ từng giọt hỗn hợp A vào dung dịch B bằng bơm kim tiêm 26G với khoảng cách từ kim tiêm đến bề mặt dung dịch B là 3 cm, kết hợp khuấy từ với tốc độ 100 vòng/phút. Sau khi quá trình nhỏ giọt hoàn tất, tiếp tục khuấy từ thêm 30 phút với tốc độ khuấy không đổi. Vi cầu tạo thành được thu bằng cách lọc, rửa sạch 2 lần bằng nước cất, sau đó sấy ở 40°C trong 12 giờ. Sản phẩm vi cầu sau sấy được bảo quản trong túi polyetylen kín ở nhiệt độ phòng.

Các thông số về công thức bào chế được khảo sát bao gồm: tỷ lệ tạo phức  $\beta$ -CD và PIP, % natri alginat, % natri bicarbonat và calci carbonat. Các

thông số về quy trình bào chế được khảo sát bao gồm: phương pháp tạo phức PIP/ $\beta$ -CD. Vi cầu được đánh giá về phân bố kích thước hạt, thời gian tạo hệ nổi và thời gian nổi, khả năng bao gói và khả năng giải phóng được chất *in vitro*.

### 2.2.2. Phương pháp đánh giá các đặc tính hệ vi cầu nổi chứa PIP

Xác định hiệu suất tạo phức PIP/ $\beta$ -CD theo công thức:  $H_p (\%) = m_{PIPP} / m_{PIP}$ , trong đó  $H_p$  là hiệu suất tạo phức (%),  $m_{PIPP}$  là khối lượng PIP trong phức PIP/ $\beta$ -CD (mg),  $m_{PIP}$  là khối lượng ban đầu (mg).

Kích thước vi cầu nổi: Đường kính của vi cầu nổi được đo bằng thước kẹp kỹ thuật. Kích thước trung bình của vi cầu nổi được tính bằng giá trị trung bình của đường kính 10 vi cầu nổi được lựa chọn ngẫu nhiên ( $n=10$ ).

Xác định hàm lượng PIP trong vi cầu nổi: Cân chính xác khoảng 25 mg bột vi cầu nổi (mẫu thử) đã được nghiền mịn vào bình định mức 25 ml. Thêm khoảng 20 ml methanol, siêu âm trong 10 phút để hoà tan hoàn toàn được chất. Bổ sung methanol đến vạch định mức. Lọc dịch thu được bằng giấy lọc. Pha loãng dịch lọc 20 lần bằng dung dịch HCl pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80, để yên trong 15 phút. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được tại bước sóng cực đại, sử dụng mẫu trắng là dung dịch HCl pH chứa 0,2% Tween 80. Hàm lượng PIP trong vi cầu nổi được tính theo công thức:  $HL (\%) = m_{PIP} / m_{vi\ cầu}$ , trong đó HL (%) là hàm lượng PIP trong vi cầu nổi (%),  $m_{PIP}$  là khối lượng PIP có trong 25 mg vi cầu nổi (mg), được tính dựa trên độ hấp thụ quang đo được và phương trình tuyến tính giữa nồng độ PIP và độ hấp thụ quang,  $m_{vi\ cầu}$  là khối lượng cân của mẫu thử (mg).

Xác định hiệu suất bao gói của vi cầu nổi theo công thức:  $EE (\%) = m_{PIPIt} / m_{PIPIt} \times 100\%$ . trong đó, EE là hiệu suất bao gói vi cầu nổi (%);  $m_{PIPIt}$  là khối lượng PIP trong vi cầu (mg), được xác định tương tự như phần xác định hàm lượng PIP trong vi cầu nổi;  $m_{PIPIt}$  là khối lượng PIP ban đầu (mg).

Xác định thời gian tạo hệ nổi và thời gian nổi *in vitro*: Thời gian tạo hệ nổi được xác định là khoảng thời gian tính từ khi thả vi cầu vào môi trường thử cho đến khi toàn bộ hạt vi cầu nổi hoàn toàn trong môi trường. Thời gian nổi được xác định là khoảng thời gian tính từ khi các hạt vi cầu nổi hoàn toàn trong môi trường thử cho đến khi toàn bộ hạt vi cầu hoà tan hết hoặc chìm xuống trong môi trường. Thí nghiệm được tiến hành trên thiết bị hoà tan kiểu cánh khuấy (USP apparatus II), với các điều kiện: thể tích môi trường thử: 900 ml dung dịch acid hydrochloric HCl pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80; nhiệt độ:  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ; tốc độ khuấy: 50 vòng/phút. Mỗi mẫu thử là lượng vi cầu tương ứng với 50 mg PIP.

Đánh giá khả năng giải phóng dược chất của hệ vi cầu nổi *in vitro*: Thí nghiệm tiến hành tương tự như phương pháp xác định thời gian tạo hệ nổi và thời gian nổi với lượng mỗi mẫu thử là lượng vi cầu tương ứng với 50 mg PIP. Lấy mẫu tại các thời điểm: 1, 3, 5, 7, 8 và 24 giờ. Thể tích mẫu là 10 ml, sau đó bổ sung ngay môi trường mới với thể tích 10 ml. Mẫu sau khi thu được được lọc qua giấy lọc, bỏ 3 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch HCl pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80. Đo độ hấp thụ quang ở bước sóng cực đại, mẫu trắng là dung dịch HCl pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80. Khối lượng PIP đã giải phóng tại thời điểm  $t$  được tính theo công thức:

$$m_t = C_t \times V + v \times \sum_{i=1}^{t-1} C_i,$$

trong đó  $m_t$  là khối lượng PIP đã giải phóng tại thời điểm  $t$  ( $\mu\text{g}$ ),  $C_t$  là nồng độ PIP trong môi trường thử tại thời điểm  $t$  ( $\mu\text{g/ml}$ ),  $C_i$  là nồng độ PIP trong môi trường thử tại các thời điểm trước

thời điểm  $t$  ( $\mu\text{g/ml}$ ),  $V$  là thể tích môi trường thử (ml),  $v$  là thể tích mỗi lần lấy mẫu (ml).

Phần trăm PIP giải phóng tích lũy theo thời gian được tính theo công thức:  $\text{GP} (\%) = m_t/m_0 \times 100\%$ , trong đó GP là % PIP đã giải phóng tại thời điểm  $t$  (%),  $m_t$  là khối lượng PIP đã giải phóng tại thời điểm  $t$  ( $\mu\text{g}$ ),  $m_0$  là khối lượng PIP ban đầu ( $\mu\text{g}$ ).

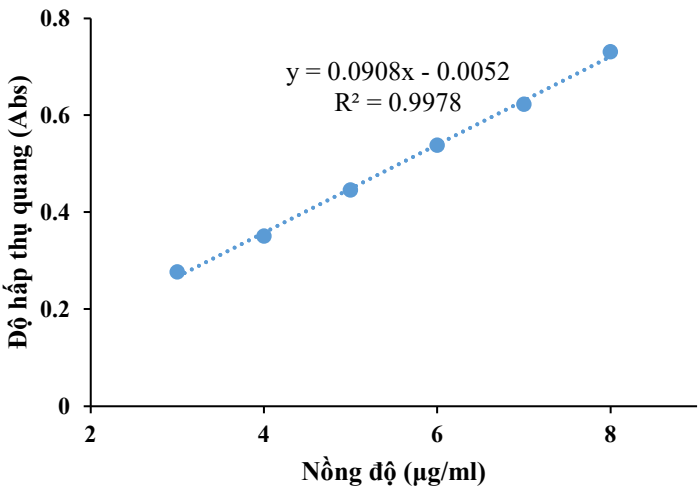
Đánh giá độ ổn định của vi cầu nổi: Đánh giá các chỉ tiêu về kích thước hạt vi cầu nổi, hàm lượng PIP trong hạt vi cầu nổi, thời gian tạo hệ nổi và thời gian nổi, khả năng giải phóng dược chất của mẫu vi cầu nổi sau thời gian bảo quản 1 tuần, 1 tháng ở điều kiện thường.

Phương pháp xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm Microsoft Office Excel, trình bày số liệu dưới dạng  $X \pm \text{SD}$ , trong đó:  $X$  là giá trị trung bình, SD là độ lệch chuẩn ( $n=3$ ).

### 3. Kết quả nghiên cứu

#### 3.1. Kết quả xây dựng phương pháp định lượng PIP

Phương pháp định lượng PIP trong môi trường HCl pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80 được xây dựng bằng phương pháp đo quang phổ UV-VIS. Kết quả khảo sát cho thấy, bước sóng hấp thụ cực đại tại 343 nm. Phương trình hồi quy tuyến tính giữa nồng độ PIP và độ hấp thụ quang là:  $y = 0,0908x - 0,00523$ , trong đó  $x$  là nồng độ PIP ( $\mu\text{g/ml}$ ),  $y$  là độ hấp thụ quang tương ứng. Khoảng tuyến tính của phương pháp là 3 – 8 ( $\mu\text{g/ml}$ ), với hệ số tương quan  $R^2 = 0,998$ , cho thấy phương pháp định lượng có độ tin cậy cao, phù hợp để sử dụng định lượng PIP trong các khảo sát tiếp theo.



Hình 1. Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa độ hấp thụ quang và nồng độ PIP trong môi trường HCl pH 1,2 chứa 0,2% Tween 80

3.2. Kết quả xây dựng quy trình tạo phức PIP/β-CD

3.2.1. Kết quả khảo sát phương pháp tạo phức PIP/β-CD

Phức PIP/β-CD được bào chế theo 2 phương pháp - phương pháp nghiền cơ học (CT1) và

phương pháp đồng kết tủa (CT2), tỷ lệ mol 1:2. Mỗi công thức đều chứa một lượng phức PIP/β-CD tương ứng với 0,1 g PIP. Kết quả đánh giá một số đặc tính của vi cầu nổi được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Thành phần và đặc tính của vi cầu nổi chứa phức hợp PIP/β-CD bào chế theo các phương pháp khác nhau (n=3, TB±SD)

|                             | CT1   | CT2  |                                  | CT1          | CT2          |
|-----------------------------|-------|------|----------------------------------|--------------|--------------|
| <b>Thành phần công thức</b> |       |      | <b>Kết quả đánh giá đặc tính</b> |              |              |
| PIP/β-CD                    | 1,02  | 0,64 | Hiệu suất tạo phức (%)           | 49,28 ± 2,37 | 87,25 ± 1,11 |
| Natri alginat (g)           | 0,20  | 0,20 | Kích thước hạt (mm)              | 1,04 ± 0,05  | 0,88 ± 0,04  |
| HPMC (g)                    | 0,01  | 0,01 | Thời gian tạo hệ nổi (phút)      | 4,13 ± 0,62  | 3,08 ± 0,49  |
| CaCO <sub>3</sub> (g)       | 0,30  | 0,30 | Thời gian nổi (giờ)              | 5            | 5            |
| NaHCO <sub>3</sub>          | 0,20  | 0,20 | Hàm lượng PIP (%)                | 10,17 ± 0,39 | 13,38 ± 0,52 |
| CaCl <sub>2</sub> (g)       | 0,30  | 0,30 | Hiệu suất bao gói (%)            | 82,51 ± 0,86 | 90,05 ± 0,97 |
| Nước cất (ml)               | 15,00 | 15,0 |                                  |              |              |

Kết quả khảo sát cho thấy, tạo phức bằng phương pháp đồng kết tủa cho hiệu suất tạo phức cao đáng kể (87,25±1,11), gấp hơn 1,5 lần so với tạo phức bằng phương pháp nghiền cơ học (49,28±2,37). Điều này cho thấy phương pháp đồng kết tủa có khả năng hình thành phức PIP/β-CD hiệu quả hơn, tạo nên hệ đồng nhất và ổn định về mặt cấu trúc hơn so với phương pháp nghiền cơ học. Sự cải thiện này được thể hiện

qua kích thước hạt vi cầu trung bình của CT2 (0,88±0,044 mm) nhỏ hơn so với CT1 (1,04±0,05 mm). Về đặc tính nổi, CT2 có thời gian tạo hệ nổi ngắn hơn (3,08±0,49 phút) so với CT1 (4,13±0,62 phút), cho thấy khả năng tạo khí CO<sub>2</sub> và phân bố bọt khí trong mạng gel hiệu quả hơn. Thời gian nổi kéo dài trong 5 giờ ở cả hai công thức, chứng tỏ hệ có khả năng duy trì nổi ổn định trong môi trường dạ dày giả định. Hàm

lượng PIP ( $13,38 \pm 0,52\%$ ) và hiệu suất bao gói ( $90,05 \pm 0,97\%$ ) của CT2 đều cao hơn so với CT1 ( $10,17 \pm 0,39\%$  và  $82,51 \pm 0,86\%$ ). Kết quả này cho thấy phương pháp đồng kết tủa giúp tăng khả năng liên kết giữa PIP và  $\beta$ -CD, qua đó làm giảm khả năng hao hụt dược chất trong quá trình gel hoá ion và tạo hạt. Do đó, phương pháp đồng kết tủa được lựa chọn để tạo phức PIP/ $\beta$ -CD trong các nghiên cứu tiếp theo.

### 3.2.2. Kết quả khảo sát tỷ lệ tạo phức giữa PIP và $\beta$ -CD

Nhằm xác định tỷ lệ mol tối ưu giữa PIP và  $\beta$ -CD trong quá trình tạo phức PIP/ $\beta$ -CD, các mẫu thử được bào chế với các tỷ lệ mol PIP: $\beta$ -CD lần lượt là: 1/1, 1/2, 1/3 và 1/4 bằng phương pháp đồng kết tủa. Các mẫu phức sau khi thu được được đánh giá hiệu suất tạo phức và hàm lượng PIP. Kết quả được thể hiện ở Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả khảo sát tỷ lệ tạo phức giữa PIP và  $\beta$ -CD ( $n=3$ , TB $\pm$ SD)

| Tỷ lệ phức (mol/mol) | Phần trăm PIP trong phức (%) | Hiệu suất tạo phức (%) |
|----------------------|------------------------------|------------------------|
| 1/1                  | $27,05 \pm 0,96$             | $62,58 \pm 1,58$       |
| 1/2                  | $15,58 \pm 0,95$             | $87,25 \pm 1,11$       |
| 1/3                  | $13,13 \pm 0,37$             | $89,28 \pm 0,72$       |
| 1/4                  | $11,04 \pm 0,53$             | $90,90 \pm 1,26$       |

Kết quả khảo sát cho thấy, khi tăng dần tỷ lệ PIP/ $\beta$ -CD từ 1/1 đến 1/4, hiệu suất tạo phức tăng dần trong khi phần trăm PIP trong phức giảm dần. Đáng chú ý, khi tăng tỷ lệ PIP/ $\beta$ -CD từ 1/1 lên 1/2, hiệu suất tạo phức tăng rõ rệt (từ  $62,58 \pm 1,58\%$  lên  $87,25 \pm 1,11\%$ ), cho thấy khả năng tạo phức hiệu quả khi sử dụng tỷ lệ PIP/ $\beta$ -CD là 1/2. Khi tiếp tục tăng tỷ lệ  $\beta$ -CD, hiệu suất tạo phức chỉ tăng nhẹ, cho thấy hệ đã có thể đạt gần mức bão hoà về khả năng bao gói của  $\beta$ -CD.

Để đánh giá ảnh hưởng của phức hợp PIP/ $\beta$ -CD đến đặc tính của vi cầu nổi tạo thành, tiến hành bào chế vi cầu nổi chứa phức hợp PIP/ $\beta$ -CD với các tỷ lệ mol khác nhau, lần lượt là 1/0, 1/1, 1/2, 1/3 và 1/4, mỗi công thức chứa lượng PIP như nhau (0,1g). Vi cầu tạo thành được đánh giá kích thước hạt, thời gian tạo hệ nổi, thời gian nổi, hàm lượng PIP, hiệu suất bao gói và khả năng giải phóng dược chất. Kết quả được thể hiện ở Bảng 3 và Hình 1.

Bảng 3. Đặc tính của vi cầu nổi chứa phức hợp PIP/ $\beta$ -CD với các tỷ lệ phối hợp PIP: $\beta$ -CD khác nhau ( $n=3$ , TB $\pm$ SD).

|                  | CT3             | CT4             | CT2             | CT5             | CT6             |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| PIP: $\beta$ -CD | 1/0             | 1/1             | 1/2             | 1/3             | 1/4             |
| KT (mm)          | $0,76 \pm 0,02$ | $0,85 \pm 0,05$ | $0,88 \pm 0,04$ | $1,03 \pm 0,05$ | $1,11 \pm 0,02$ |
| $t_{lag}$ (phút) | $2,56 \pm 0,32$ | $2,93 \pm 0,56$ | $3,08 \pm 0,49$ | $3,75 \pm 0,26$ | $3,69 \pm 0,47$ |
| $t_{nổi}$ (giờ)  | 5               | 5               | 5               | 5               | 5               |
| HL (%)           | $13,9 \pm 0,7$  | $12,4 \pm 0,3$  | $13,4 \pm 0,5$  | $12,8 \pm 0,3$  | $12,6 \pm 0,7$  |
| H (%)            | $83,3 \pm 0,6$  | $86,3 \pm 0,5$  | $90,1 \pm 1,0$  | $88,4 \pm 0,4$  | $92,1 \pm 0,7$  |

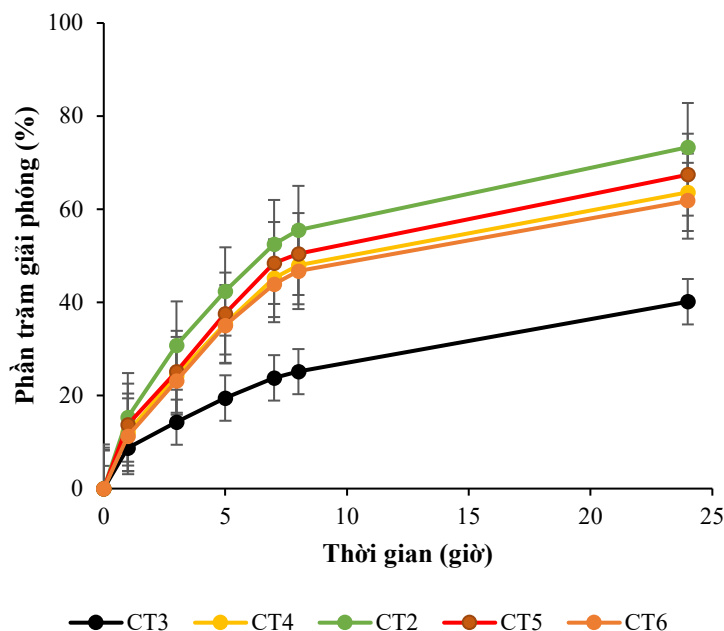
Chú thích: KT: kích thước hạt vi cầu nổi,  $t_{lag}$ : thời gian tạo hệ nổi,  $t_{nổi}$ : thời gian nổi, HL: hàm lượng PIP trong vi cầu nổi, H: hiệu suất bao gói.

Kết quả khảo sát cho thấy, khi tăng dần tỷ lệ  $\beta$ -CD trong phức hợp PIP/ $\beta$ -CD (từ 1/0 đến 1/4), kích thước hạt vi cầu nổi có xu hướng tăng dần, từ  $0,76 \pm 0,02$  mm lên  $1,11 \pm 0,02$  mm. Sự gia tăng

kích thước này có thể được giải thích do lượng  $\beta$ -CD tăng, làm tăng độ nhớt của pha phân tán, dẫn đến khả năng tạo giọt lớn hơn trong quá trình tạo gel ionotropic. Thời gian tạo hệ nổi tăng dần

khi tăng tỷ lệ  $\beta$ -CD, dao động từ  $2,56 \pm 0,32$  phút đến  $3,75 \pm 0,26$  phút, có thể do kích thước hạt tăng lên, dẫn đến mật độ hạt giảm, do đó giảm tỷ lệ tá dược tạo khí. Tuy nhiên, thời gian nổi của các công thức đều đạt 5 giờ, cho thấy hệ vi cầu duy trì được tính nổi ổn định trong thời gian dài. Hàm lượng PIP trong vi cầu nổi không có sự

khác biệt lớn giữa các công thức, cho thấy sự thay đổi tỷ lệ  $\beta$ -CD không ảnh hưởng lớn đến hàm lượng dược chất được bao gói. Trong khi đó, hiệu suất bao gói tăng dần từ  $83,3 \pm 0,6\%$  lên  $92,1 \pm 0,7\%$ , cho thấy sự có mặt của  $\beta$ -CD có thể cải thiện khả năng giữ PIP trong cấu trúc vi cầu.



Hình 2. Phần trăm giải phóng dược chất của các công thức vi cầu nổi chứa phức hợp PIP/  $\beta$ -CD với các tỷ lệ phối hợp PIP: $\beta$ -CD khác nhau ( $n=3$ , TB  $\pm$  SD)

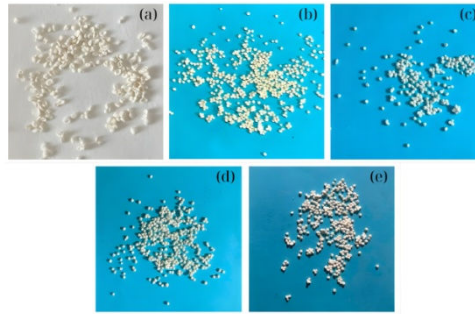
Đường cong giải phóng cho thấy xu hướng tăng dần tỷ lệ PIP giải phóng theo thời gian, trong đó tốc độ giải phóng phụ thuộc đáng kể vào tỷ lệ phối hợp PIP: $\beta$ -CD. CT3 (không chứa  $\beta$ -CD) cho phần trăm giải phóng PIP thấp nhất (khoảng 40% sau 24 giờ), phản ánh rõ độ tan kém của PIP trong môi trường acid. Ngược lại, các công thức chứa  $\beta$ -CD (CT2, CT4-6) thể hiện khả năng giải phóng dược chất cao hơn rõ rệt trong 8 giờ đầu, đạt khoảng 50 – 60%, và tiếp tục tăng dần đến 65 – 75%. Sự khác biệt cho thấy phức hợp PIP/ $\beta$ -CD cải thiện được độ tan của dược chất, phân tán đồng đều dược chất trong mạng gel alginate-HPMC, đồng thời hạn chế hiện tượng kết tụ PIP trong khối gel, do đó làm tăng khả năng giải phóng dược chất trong môi trường acid. Đặc biệt, CT2 (tỷ lệ PIP: $\beta$ -CD = 1/2) cho kết quả % giải phóng dược chất là cao nhất

(khoảng 75% sau 24 giờ), khi tăng thêm tỷ lệ chất mang, lượng dược chất giải phóng có xu hướng giảm nhẹ, có thể do sự hình thành phức chất chệch hơn, làm chậm quá trình giải phóng dược chất ra môi trường. Dựa trên kết quả giải phóng dược chất và các thông số đặc tính của vi cầu nổi, công thức CT2 với tỷ lệ PIP: $\beta$ -CD=1:2 được lựa chọn để tiếp tục tiến hành các nghiên cứu tiếp theo.

### 3.3. Kết quả xây dựng công thức hệ vi cầu nổi chứa PIP

#### 3.3.1. Kết quả khảo sát nồng độ natri alginate

Các công thức được cố định khối lượng các thành phần như CT2, tuy nhiên có sự thay đổi về khối lượng natri alginate trong các công thức. Kết quả được trình bày ở Hình 3.



Hình 3. Các mẫu vi cầu nổi sau khi bào chế (a) CT7, (b) CT2, (c) CT8, (d) CT9, (e) CT10

Kết quả khảo sát cho thấy, với tỷ lệ natri alginat là 1,5% (CT7), hạt vi cầu không được hình thành. Khi tăng dần nồng độ natri alginat (từ 2,0% đến 3,5%), có thể thấy sự thay đổi rõ về kích thước và bề mặt hạt: các hạt lớn hơn, bề

mặt nhẵn và ít xốp hơn. Do đó lựa chọn các công thức có nồng độ natri alginat  $\geq 2\%$  để tiến hành đánh giá các đặc tính. Kết quả được trình bày ở Bảng 4 và Hình 3.

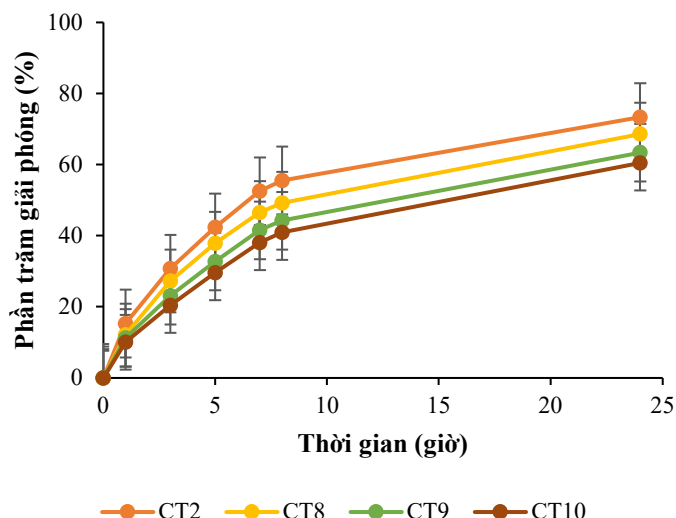
Bảng 4. Kết quả khảo sát nồng độ natri alginat ( $n=3$ , TB  $\pm$  SD)

|                  | CT2              | CT8              | CT9              | CT10             |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| % natri alginat  | 2,0              | 2,5              | 3,0              | 3,5              |
| KT (mm)          | $0,88 \pm 0,04$  | $0,92 \pm 0,02$  | $0,99 \pm 0,02$  | $1,04 \pm 0,03$  |
| $t_{lag}$ (phút) | $3,08 \pm 0,49$  | $5,46 \pm 0,21$  | $8,74 \pm 0,15$  | $11,85 \pm 0,47$ |
| $t_{nổi}$ (giờ)  | 5                | 5                | 4                | 3                |
| HL (%)           | $13,38 \pm 0,52$ | $12,48 \pm 0,49$ | $12,85 \pm 0,37$ | $11,69 \pm 0,39$ |
| H (%)            | $90,05 \pm 0,97$ | $91,86 \pm 0,63$ | $88,52 \pm 0,59$ | $86,24 \pm 0,82$ |

Chú thích: KT: kích thước hạt vi cầu nổi,  $t_{lag}$ : thời gian tạo hệ nổi,  $t_{nổi}$ : thời gian nổi, HL: hàm lượng PIP trong vi cầu nổi, H: hiệu suất bao gói

Kết quả cho thấy, khi tăng dần nồng độ natri alginat, kích thước hạt tăng dần (từ  $0,88 \pm 0,04$  mm đến  $1,04 \pm 0,03$  mm). Thời gian tạo hệ nổi cũng tăng dần khi tăng nồng độ natri alginat, ở CT10 là  $11,85 \pm 0,47$  phút, lâu hơn gần 4 lần so với CT2 ( $3,08 \pm 0,49$  phút). Điều này có thể giải thích do khi tăng nồng độ natri alginat, đồng nghĩa với việc tăng lớp vỏ bên ngoài của hạt vi cầu, do vậy kích thước hạt tăng. Thời gian

tạo hệ nổi tăng dần do cần có thời gian để natri alginat được thấm hút nước để trương nở. Tuy nhiên, thời gian nổi lại giảm (còn 4 giờ) khi tăng nồng độ natri alginat đến 3,0% và 3,5%, có thể do lượng natri alginat tăng, làm tăng khối lượng vi cầu, do đó làm giảm thời gian nổi. Hàm lượng PIP trong vi cầu và hiệu suất bao gói của các công thức đều tương tự nhau, chênh lệch không đáng kể.



Hình 4. Phần trăm giải phóng dược chất theo thời gian của các công thức vi cầu chứa các nồng độ natri alginat khác nhau.

Từ đồ thị phần trăm giải phóng dược chất theo thời gian của các công thức vi cầu, cho thấy, khi nồng độ natri alginat tăng, khả năng giải phóng dược chất giảm (từ khoảng 70% xuống còn khoảng 60% sau 24 giờ). Điều này có thể giải thích do natri alginat tăng, kéo dài thời gian tạo hệ nổi (do phải tăng thời gian trương nở natri alginat). Do đó, nồng độ natri alginat 2% được lựa chọn để tiến hành các nghiên cứu tiếp theo.

### 3.3.2. Kết quả khảo sát tỷ lệ tá dược tạo khí

Các mẫu vi cầu được bào chế với thành phần tương tự CT2, thay đổi tỷ lệ tá dược tạo khí. Vi cầu nổi thu được được đánh giá đặc tính về kích thước hạt, thời gian tạo hệ nổi, thời gian nổi, hàm lượng PIP và hiệu suất bao gói. Kết quả được trình bày ở Bảng 5.

Bảng 5. Đặc tính của các công thức vi cầu chứa thành phần tá dược tạo khí với các tỷ lệ khác nhau (n=3, TB±SD)

|                         | CT2          | CT15         | CT16         |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|
| CaCO <sub>3</sub> (g)   | 0,30         | 0,25         | 0,20         |
| NaHCO <sub>3</sub> (g)  | 0,20         | 0,25         | 0,30         |
| KT (mm)                 | 0,88 ± 0,04  | 0,91 ± 0,03  | 0,96 ± 0,05  |
| t <sub>lag</sub> (phút) | 3,08 ± 0,49  | 2,56 ± 0,50  | 1,38 ± 0,28  |
| t <sub>nổi</sub> (phút) | 5            | 7            | 7            |
| HL (%)                  | 13,38 ± 0,52 | 14,92 ± 0,38 | 13,74 ± 0,33 |
| H (%)                   | 90,05 ± 0,97 | 88,35 ± 2,05 | 83,29 ± 1,65 |

Chú thích: KT: kích thước hạt vi cầu nổi, t<sub>lag</sub>: thời gian tạo hệ nổi, t<sub>nổi</sub>: thời gian nổi, HL: hàm lượng PIP trong vi cầu nổi, H: hiệu suất bao gói

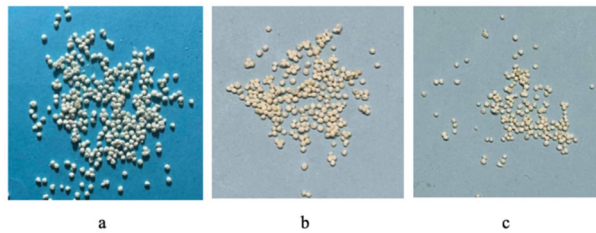
Kết quả khảo sát cho thấy, khi tăng tỷ lệ NaHCO<sub>3</sub>, kích thước hạt và thời gian nổi tăng, trong khi đó thời gian tạo hệ nổi giảm rõ rệt (từ 3,08±0,49 phút xuống 1,38±0,28 phút). Điều này có thể do lượng khí sinh ra từ NaHCO<sub>3</sub> lớn hơn, làm giãn nở cấu trúc gel trong quá trình tạo vi

cầu, và lượng khí sinh ra lớn cũng làm giảm thời gian tạo hệ nổi, và thời gian nổi dài hơn (từ 5 giờ tăng lên 7 giờ), có thể do cấu trúc vi cầu xốp hơn. Ngược lại, hiệu suất bao gói giảm dần, từ 90,05±0,97% xuống 83,29±1,65%, có thể giải thích do cấu trúc xốp của vi cầu có thể làm giảm

khả năng giữ được chất, rò rỉ trong quá trình rửa và sấy vi cầu. Như vậy, việc tăng  $\text{NaHCO}_3$  giúp rút ngắn thời gian tạo hệ nổi và tăng khả năng nổi, tuy nhiên có thể ảnh hưởng không tốt đến hiệu suất bao gói. Do đó, CT15 được cân nhắc là tỷ lệ tối ưu, giúp cân bằng giữa tốc độ tạo nổi nhanh, hiệu suất bao gói và hình thái hạt ổn định, được lựa chọn để tiến hành các nghiên cứu tiếp theo.

### 3.3.3. Kết quả đánh giá độ ổn định của công thức tối ưu

Kết quả đánh giá độ ổn định của vi cầu nổi: Đánh giá đặc tính của CT15 ở thời điểm ngay sau khi bào chế, sau 1 tuần và sau 1 tháng, bảo quản ở nhiệt độ phòng. Kết quả được trình bày ở Bảng 6 và Hình 5, 6.

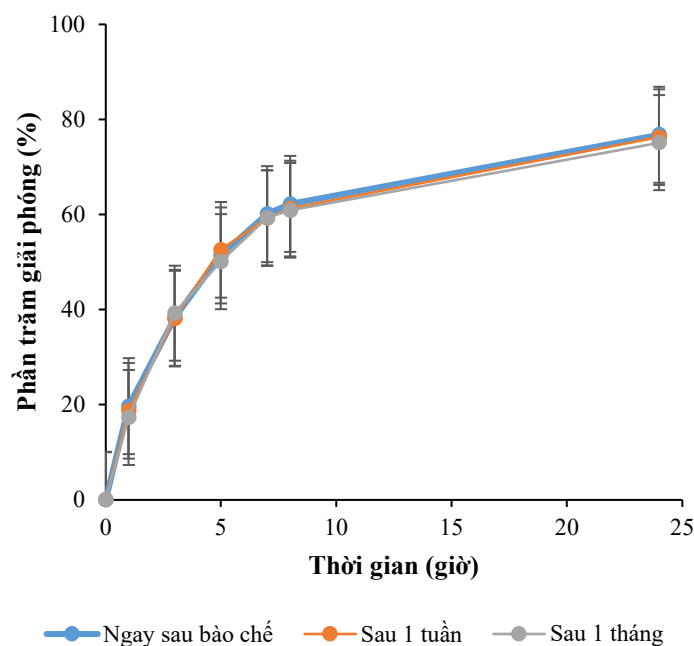


Hình 5. Hình ảnh của các mẫu vi cầu (CT15): (a), ngay sau bào chế, (b) sau 1 tuần, (c) sau 1 tháng

Bảng 6. Đặc tính của vi cầu CT15 sau các khoảng thời gian bảo quản khác nhau (n=3, TB  $\pm$  SD)

|                         | Ngay sau bào chế | Sau 1 tuần       | Sau 1 tháng      |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|
| KT (mm)                 | $0,91 \pm 0,03$  | $0,92 \pm 0,02$  | $0,91 \pm 0,04$  |
| $t_{\text{lag}}$ (phút) | $2,56 \pm 0,50$  | $2,69 \pm 0,36$  | $2,24 \pm 0,39$  |
| $t_{\text{nổi}}$ (phút) | 7                | 7                | 7                |
| HL (%)                  | $14,92 \pm 0,38$ | $14,59 \pm 0,13$ | $14,73 \pm 0,29$ |
| H (%)                   | $88,35 \pm 2,05$ | $86,37 \pm 1,03$ | $87,20 \pm 1,96$ |

Chú thích: KT: kích thước hạt vi cầu nổi,  $t_{\text{lag}}$ : thời gian tạo hệ nổi,  $t_{\text{nổi}}$ : thời gian nổi, HL: hàm lượng PIP trong vi cầu nổi, H: hiệu suất bao gói



Hình 6. Phần trăm giải phóng dược chất của các mẫu vi cầu sau thời gian bảo quản khác nhau (n=3, TB  $\pm$  SD)

Kết quả cho thấy, các đặc tính và khả năng giải phóng dược chất của CT15 khác nhau không có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm ngay sau bào chế, sau 1 tuần và sau 1 tháng.

#### 4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy, phương pháp đồng kết tủa cho hiệu suất tạo phức giữa PIP và  $\beta$ -CD cao hơn rõ rệt so với phương pháp nghiền cơ học ( $87,25 \pm 1,11$  % so với  $49,28 \pm 2,37$  %). Điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, trong đó phương pháp đồng kết tủa được chứng minh giúp tăng khả năng tương tác phân tử và hình thành cấu trúc bao bền vững giữa PIP và  $\beta$ -CD nhờ điều kiện dung môi đồng nhất và khả năng khuếch tán tốt hơn của phân tử khách trong pha lỏng [2,3].

Khi khảo sát tỷ lệ phối hợp giữa PIP và  $\beta$ -CD, kết quả cho thấy hiệu suất tạo phức tăng theo tỷ lệ  $\beta$ -CD, trong khi phần trăm PIP trong phức giảm dần. Điều này có thể được giải thích là do sự dư thừa  $\beta$ -CD giúp tăng khả năng bắt giữ phân tử piperin trong khoang kỵ nước, nhưng đồng thời làm pha loãng hàm lượng dược chất trong khối phức. Xu hướng này tương tự báo cáo của Quilaqueo và cộng sự (2019) [4], khi hiệu suất tạo phức đạt cực đại ở tỷ lệ mol 1:2 và ít thay đổi ở các tỷ lệ cao hơn.

Đối với các vi cầu nổi chứa phức PIP/ $\beta$ -CD, kết quả cho thấy kích thước hạt và thời gian tạo hệ nổi (t<sub>lag</sub>) tăng theo tỷ lệ alginat, trong khi thời gian nổi (t<sub>nổi</sub>) vẫn duy trì ổn định khoảng 5 giờ. Khi tăng tỷ lệ natri alginat, độ nhớt dung dịch tạo gel tăng lên, dẫn đến sự hình thành các hạt có kích thước lớn hơn và khả năng giữ khí tốt hơn, giúp hệ có độ nổi bền hơn. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Sen O và cộng sự (2023) [6], trong đó alginat được xem là polymer nền hiệu quả cho hệ thuốc nổi nhờ khả năng tạo mạng gel ion bền vững với  $\text{Ca}^{2+}$ .

Về ảnh hưởng của tá dược tạo khí, khi tăng tỷ lệ  $\text{NaHCO}_3$  so với  $\text{CaCO}_3$ , thời gian tạo hệ nổi

giảm rõ rệt (từ  $3,08 \pm 0,49$  phút xuống  $1,38 \pm 0,28$  phút), trong khi thời gian nổi kéo dài và kích thước hạt tăng nhẹ. Cơ chế này được lý giải là do  $\text{NaHCO}_3$  phản ứng nhanh hơn với  $\text{CaCl}_2$  và môi trường acid, giải phóng  $\text{CO}_2$  tức thì, làm tăng khả năng nổi nhưng đồng thời tạo cấu trúc vi cầu xốp hơn, ảnh hưởng đến hiệu suất bao gói. Xu hướng tương tự được báo cáo trong các nghiên cứu về vi cầu nổi alginat của Birajdar và cộng sự (2021) [1].

Tuy nghiên cứu hiện tại mới dừng ở việc tạo bán thành phẩm vi cầu nổi, nhưng đây là bước tiền đề cho các hướng phát triển tiếp theo như: hoàn thiện dạng dùng (viên nang, thuốc cốm), đánh giá dược động học - sinh khả dụng, nghiên cứu tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày trên mô hình *in vivo*,...

#### 5. Kết luận

Đã bào chế thành công vi cầu nổi chứa piperin (PIP) bằng phương pháp tạo gel ionotropic sử dụng natri alginat và HPMC. Phức PIP/ $\beta$ -CD được tạo bằng phương pháp đồng kết tủa với tỷ lệ mol tối ưu 1:2. Công thức tối ưu gồm phức PIP/ $\beta$ -CD (tương ứng 0,10 g PIP), natri alginat 0,20 g, HPMC 0,01 g,  $\text{CaCO}_3$  0,25 g,  $\text{NaHCO}_3$  0,25 g và  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0,30 g. Vi cầu thu được có kích thước  $0,91 \pm 0,03$  mm, thời gian tạo hệ nổi  $2,56 \pm 0,50$  phút, nổi 7 giờ, hiệu suất bao gói  $88,35 \pm 2,05$ % và giải phóng PIP đạt 76,79% sau 24 giờ. Kết quả cho thấy hệ vi cầu nổi có tiềm năng cải thiện khả năng lưu giữ và hấp thu PIP tại dạ dày.

#### Tài liệu tham khảo

- [1] Birajdar A. A., Deshmukh M. T., Shete R. V. (2021). "A review on gastro-retentive floating microspheres", *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(2), 110–116. DOI: 10.22270/jddt.v11i1-s.4518
- [2] Christoforides E., Andreou A., Papaioannou A., Bethanis K. (2022). "Structural studies of piperine inclusion complexes in native and derivative  $\beta$ -cyclodextrins", *Biomolecules*, 12(12), 1762. DOI: 10.3390/biom12121762

- [3] Ezawa T., Inagaki Y., Kashiwaba K., Matsumoto N., Moteki H., Murata I., Inoue Y., Kimura M., Ogihara M., Kanamoto I. (2021). "Solubility of piperine and its inclusion complexes in biorelevant media and their effect on attenuating mouse ileum contractions", *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. DOI: 10.1021/acsomega.0c06198
- [4] Quilaqueo M., Millao S., Luzardo-Ocampo I., Campos-Vega R., Acevedo F., Shene C., *et al.* (2019). "Inclusion of piperine in  $\beta$ -cyclodextrin complexes improves their bioaccessibility and *in vitro* antioxidant capacity", *Food Hydrocolloids*, 91, 143–152. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2019.01.011
- [5] Sanches Politi, F. A., Carvalho, S. G., Rodero, C. F., Santos, K. P., Meneguín, A. B., Sorrechia, R., Chiavacci, L. A., & Chorilli, M. (2023). "Piperine-loaded nanoparticles incorporated into hyaluronic acid/sodium alginate-based membranes for the treatment of inflammatory skin diseases". *International Journal of Biological Macromolecules*, 227, 736–748. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.12.147
- [6] Sen O., Manna S., Nandi G., Jana S. (2023). "Recent advances in alginate-based gastroretentive technologies for drug delivery applications", *Medicine in Novel Technology and Devices*, 18, 100208. DOI: 10.1016/j.medntd.2023.100208
- [7] Tiwari A., Mahadik K. R., Gabhe S. Y. (2020). "Piperine: A comprehensive review of methods of isolation, purification, and biological properties", *Medicine in Drug Discovery*, 7, 100014. DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100014