

Điều chế SMEDDS chứa cao diếp cá toàn phần và khảo sát tác động kháng viêm cấp tính của hệ

Ngô Tiên Thịnh, Vũ Anh, Trần Lê Tuyết Châu*

Khoa Dược, Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài 3/8/2018; ngày chuyển phân biện 6/8/2018; ngày nhận phân biện 11/9/2018; ngày chấp nhận đăng 14/9/2018

Tóm tắt:

Hệ thống chuyển giao thuốc dạng vi tự nhũ (self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS) thường gọi là hệ vi tự nhũ chứa cao diếp cá (DC) toàn phần (SMEDDS-DC) được điều chế nhằm cải thiện độ ổn định của quercitrin - một thành phần có hoạt tính trong cao DC, đồng thời hoạt tính kháng viêm cấp của hệ SMEDDS-DC đã được đánh giá trên mô hình gây viêm bằng carrageenan. Thành phần của SMEDDS-DC gồm cao DC toàn phần (20%, kl/kl), dầu mè (20%, kl/kl), tween 80 (52%, kl/kl), glycerol (8%, kl/kl). Hệ có kích thước tiểu phân trung bình khoảng $184,9 \pm 1,72$ nm (PDI $0,343 \pm 0,004$) và thế zêta trung bình khoảng $-32,77 \pm 1,21$ mV. Tác động kháng viêm cấp của hệ trên mô hình gây viêm bằng carrageenan cho thấy hệ SMEDDS-DC thể hiện tác động điều trị viêm cấp tính ở liều 430 mg/kg và 860 mg/kg từ 1 giờ sau khi cho chuột uống thuốc.

Từ khóa: diếp cá, quercitrin, SMEDDS, tác động kháng viêm cấp tính.

Chỉ số phân loại: 3.4

Đặt vấn đề

Từ lâu, DC đã được sử dụng rộng rãi như một loại rau gia vị giúp kích thích tiêu hóa, tăng thêm mùi vị món ăn, tạo cảm giác ngon miệng. Theo Đông y, DC có vị cay, tính hơi lạnh, giúp thanh nhiệt giải độc cho cơ thể, lợi tiểu, sát trùng. Chính vì vậy, trong các tài liệu y học cổ truyền cũng đã lưu lại nhiều tác dụng quý từ DC. Tuy nhiên, không phải ai cũng có thể ăn được loại rau này vì bản thân DC có vị hơi tanh và đắng, đồng thời việc sử dụng dài ngày trong điều trị các bệnh mạn tính theo các đơn thuốc bằng kinh nghiệm dân gian với khoảng 20,0 g cao khô mỗi ngày quả thật khó khăn [1]. Hơn nữa, flavonoid có tính thân nước sẽ khó qua được màng phospholipid kép, nên hấp thu kém khi dùng qua đường uống. Quercitrin trong cao DC kém ổn định, dễ bị phân hủy bởi pH và các tác nhân tại đường tiêu hóa nên làm giảm khả năng điều trị của thuốc dạng quy ước chứa cao DC [2].

Với sự phát triển của công nghệ dược phẩm, một số hệ thống phân phối thuốc mới đã ra đời, trong đó có hệ SMEDDS. Thành phần chính của hệ SMEDDS là các tá dược lipid, các chất diện hoạt và đồng diện hoạt. Khi phân tán vào nước, dưới tác động của nhu động dạ dày có thể tạo ra hệ vi nhũ tương D/N có kích thước tiểu phân nhỏ dưới 250 nm, diện tích bề mặt lớn nên tăng khả năng hòa tan và thấm qua màng của hoạt chất [3, 4]. Từ đó, hệ SMEDDS-DC đã được điều chế nhằm mục đích giúp cải thiện tính kém

bền của quercitrin - một flavonoid chính trong dược liệu DC và khảo sát tác động kháng viêm cấp tính của hệ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Các nguyên liệu sử dụng trong nghiên cứu gồm: cao DC của Công ty Cổ phần sản xuất và thương mại Hồng Bàng đạt tiêu chuẩn cơ sở; quercitrin của Viện Công nghệ hóa học TP Hồ Chí Minh; Plurol®Oleique CC 497, Peceol™, Labrafil®1944 CS, Capryol 90, Labrasol®, Gelucire®50/13, Gelucire®44/14 của Gattefossé (Pháp); tween 80 của Merck (Đức); dầu mè của Meizan (Việt Nam); PEG 400 của HIMEDIA (Ấn Độ) và glycerol của Sigma-Aldrich (Mỹ). Các dung môi acid hydrochloric, acid formic, methanol, acetonitril được cung cấp bởi Merck (Đức).

Carrageenan 1% (Sigma-Aldrich, Mỹ) pha trong dung dịch nước muối sinh lý, dung dịch chống thấm Ornano imbidente (Ugo Basile, Ý) pha 1 ml với 250 mg NaCl trong 500 ml nước cất, thuốc đối chứng diclofenac hàm lượng 50 mg (viên nén bao phim Voltaren, Novartis, số lô KA833, hạn sử dụng 01/08/2019).

Chuột nhắt trắng đực, chủng *Swiss albino*, 6-7 tuần tuổi, khoảng 25,0 g, cung cấp bởi Viện Vaccin và sinh phẩm Nha Trang. Sử dụng chuột khỏe mạnh, không có biểu hiện bất thường, được nuôi ổn định trong môi trường thí nghiệm 5 ngày. Chuột được nuôi trong lồng kích thước 25x35x15 cm,

*Tác giả liên hệ: Email: tuyetchau@gmail.com

Preparation of SMEDDS containing *Houttuynia cordata* (Thunb.) extract and examination of the acute anti-inflammatory effects

Tien Thinh Ngo, Anh Vu, Le Tuyet Chau Tran*

Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City

Received 3 August 2018; accepted 14 September 2018

Abstract:

SMEDDS containing *Houttuynia cordata* (Thunb.) extract (SMEDDS-HCE) was prepared to improve the stability of quercitrin and examine the acute anti-inflammatory effects by the carrageenan model on mice. The chosen SMEDDS-HCE formulation contained *Houttuynia cordata* (Thunb.) extract (20%, w/w), tween 80 (52%, w/w), glycerol (8%, w/w), and sesame oil (20%, w/w). The SMEDDS-HCE was dark brown and homogenous. The average particle size was 184.9 ± 1.72 nm, PDI was 0.343 ± 0.004 , and the average zeta potential value was -32.77 ± 1.21 mV. The results on the examination of the acute anti-inflammatory properties of SMEDDS-HCE using the carrageenan model showed that SMEDDS-DC exhibited acute anti-inflammatory effects at doses of 430 mg/kg or 860 mg/kg after 1 hour of the administration of SMEDDS-HCE.

Keywords: acute anti-inflammatory properties, *Houttuynia cordata* (Thunb.), quercitrin, SMEDDS.

Classification number: 3.4

cung cấp thức ăn và nước uống đầy đủ.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp định lượng quercitrin trong cao DC bằng HPLC: độ tan của quercitrin trong các tá dược được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Hệ thống HPLC Hewlett Packard 1050, cột Lichrosorb RP18 (150x4,60 mm; 5 μ m), detector PDA, bước sóng phát hiện ở 254 nm, tốc độ dòng 1 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 20 μ l, pha động gồm acetonitril : acid formic 0,1% theo chương trình (bảng 1).

Bảng 1. Chương trình dung môi pha động theo gradient nồng độ.

| Thời gian (phút) | Acid formic 0,1% (%) | Acetonitrile (%) |
|------------------|----------------------|------------------|
| 0 | 85,3 | 14,7 |
| 5 | 85,3 | 14,7 |
| 15 | 70 | 30 |
| 22 | 70 | 30 |
| 25 | 0 | 100 |
| 30 | 0 | 100 |

Khảo sát khả năng phân tán của cao DC trong các tá dược bằng phương pháp cảm quan và độ tan của quercitrin/DC trong các tá dược bằng phương pháp HPLC: khả năng phân tán của cao DC toàn phần được khảo sát trong các tá dược Plurol® Oleique CC 497, Peceol™, Labrafil® 1944 CS, Capryol 90, Labrasol®, PEG400, glycerol, tween 80.

Tiến hành khảo sát khả năng phân tán: cân chính xác khoảng một lượng tá dược lỏng nêu trên. Thêm vào tá dược từng lượng xác định cao DC, khuấy đều bằng máy khuấy từ với tốc độ 500 vòng/phút ở nhiệt độ phòng đến quá bão hòa. Quan sát và đánh giá cảm quan mẫu thu được để sơ bộ lựa chọn tá dược cho phương pháp định lượng. Yêu cầu: cao DC toàn phần phân tán đều trong các tá dược khảo sát để tạo hệ có thể chất mịn.

Dựa trên kết quả khảo sát bằng phương pháp cảm quan, lựa chọn các tá dược có khả năng phân tán tốt cao DC, tiến hành xác định độ tan của quercitrin trong các tá dược được lựa chọn bằng phương pháp HPLC.

Tiến hành khảo sát độ tan: cân chính xác khoảng một lượng tá dược lỏng. Thêm vào tá dược từng lượng xác định cao DC, khuấy đều bằng máy khuấy từ với tốc độ 500 vòng/phút ở nhiệt độ $30 \pm 2^\circ\text{C}$ đến quá bão hòa. Tiếp tục khuấy đều trong 4 giờ, ly tâm dịch với tốc độ 10.000 vòng/phút trong 15 phút, tiến hành định lượng quercitrin trong lớp dịch phía trên bằng phương pháp HPLC.

Điều chế hệ SMEDDS-DC: dựa vào kết quả khảo sát độ tan của quercitrin bằng phương pháp HPLC, lựa chọn các tá dược thích hợp để xây dựng công thức giá mang SMEDDS thông qua giản đồ ba pha. Sau đó, tiến hành tải 20% cao DC toàn phần vào các công thức giá mang được lựa chọn (SMEDDS-DC). Các công thức SMEDDS-DC sẽ được đánh giá các chỉ tiêu: cảm quan, kích thước tiểu phân và thế zeta.

Yêu cầu: SMEDDS-DC tạo thành phải đồng nhất, không tách lớp và không lắng cặn. Kích thước trung bình tiểu phân phải nằm trong khoảng 50-200 nm, PDI < 0,4.

Quy trình điều chế SMEDDS-DC (quy mô phòng thí nghiệm 100 g/mẫu): cân 52,0 g tween 80 và 8 g glycerol

khuyến trộn tạo hỗn hợp đồng nhất bằng máy khuấy từ với tốc độ 300 vòng/phút ở 40±2°C trong 5 phút. Sau đó, phân tán từ từ 20,0 g cao DC vào hỗn hợp trên bằng máy khuấy từ với tốc độ 300 vòng/phút ở 40±2°C trong 10 phút. Phối hợp từ từ pha dầu vào pha thân nước bằng máy khuấy từ với tốc độ 500 vòng/phút ở 40±2°C trong 10 phút để tạo hệ SMEDDS-DC. Để nguội đến nhiệt độ phòng, đóng chai, dán nhãn.

Khảo sát tác động kháng viêm cấp tính của hệ SMEDDS-DC: gây phù chân chuột bằng carrageenan theo Winter và cộng sự (1962). Carrageenan là polysaccharid cấu tạo từ các polymer của β-(1,3)-D-galactose và β-(1,4)-3,6-hydro-D-galactose. Do là hợp chất cao phân tử nên khi vào trong cơ thể, carrageenan trở thành kháng nguyên thông qua cơ chế miễn dịch kháng nguyên - kháng thể. Mức độ viêm tối đa ở trong thời gian 3-5 giờ. Mẫu có tác dụng kháng viêm sẽ làm giảm mức độ phù chân chuột. Carrageenan gây viêm cấp theo 2 pha: pha 1 giải phóng histamin và serotonin; pha 2 giải phóng bradykinin, protease, prostaglandin và lysosom.

Thực hiện: tính toán liều thử nghiệm trên chuột đối với hệ phân tán, dự kiến dùng trên người là 2 g/ngày và 4 g/ngày, tương đương 2.000 và 4.000 mg/57,5 kg/ngày (vì người lớn có trọng lượng khoảng 55-60 kg, tính trung bình khoảng 57,5 kg) = 34,8 và 69,6 mg/kg/ngày. Quy đổi sang liều trên chuột nhất = liều ở người x 12,3, tương đương khoảng 430 và 860 mg/kg.

Chuẩn bị dung dịch chống thấm: sử dụng nước cất, cho muối KCl và dung dịch chống thấm vào nước cất (theo tỷ lệ 0,3-0,4 g KCl cho 0,7 lít nước cất).

Đo thể tích chân chuột bình thường (V_{-3h}) trên máy Plethysmometer: nhúng chân phải của chuột vào dung dịch chống thấm đến khuỷu chân, nhấn giữ bàn đạp để cố định, ghi nhận thể tích.

Chuẩn bị dung dịch gây viêm: ngâm carrageenan 1% trong nước muối sinh lý NaCl 0,9% trước 2 giờ cho trương nở hoàn toàn.

Chuột được gây viêm bằng cách tiêm dưới da vào gan bàn chân phải sau 0,025 ml dung dịch carrageenan 1%. Tiến hành đo thể tích chân chuột sau khi tiêm 3 giờ (V_{0h}). Độ chênh lệch giữa 2 lần đo trước và sau khi gây viêm được xem là độ phù và tính theo công thức:

$$DV_t (\%) = [(V_t - V_{-3h}) / V_{-3h}] \times 100 \quad (1)$$

Trong đó, DV_t là độ phù bàn chân chuột, tính theo %; V_t là thể tích chân chuột tại thời điểm sau khi gây viêm, bắt đầu điều trị (ml); V_{-3h} là thể tích chân chuột tại thời điểm trước khi gây viêm (ml).

Những chuột độ phù sau khi gây viêm 3 giờ (DV_{0h}) từ

50% trở lên được chia thành 4 lô theo độ phù, mỗi lô 10 chuột đực, đảm bảo không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô:

Lô chứng bệnh: uống nước cất.

Lô đối chứng: uống diclofenac (viên nén bao phim Voltaren 50 mg) liều 10 mg/kg.

Lô thử 1: uống hệ SMEDDS-DC liều 430 mg/kg.

Lô thử 2: uống hệ SMEDDS-DC liều 860 mg/kg.

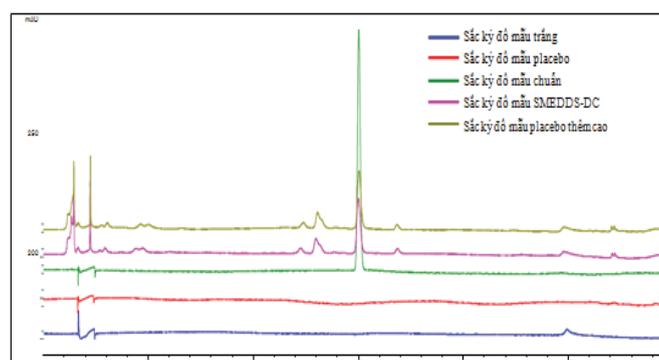
Chuột được cho uống nước cất, diclofenac hoặc mẫu thử 1 lần ngay sau khi phân lô với thể tích 10 ml/kg. Đo thể tích chân chuột sau khi cho uống 1, 3, 5, 18 và 24 giờ, tính mức độ phù bàn chân chuột ở các thời điểm theo công thức (1).

Xử lý kết quả và phân tích thống kê: kết quả được trình bày ở dạng giá trị trung bình ± SEM (standard error of mean - sai số chuẩn của số trung bình). Sự khác biệt giữa các lô được phân tích bằng phép kiểm Kruskal-Wallis và Mann-Whitney với phần mềm SPSS 22.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Kết quả và bàn luận

Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng quercitrin trong cao DC toàn phần bằng phương pháp HPLC

Quy trình định lượng quercitrin trong cao DC toàn phần bằng phương pháp HPLC đạt yêu cầu về thẩm định tính tương thích hệ thống (RSD < 2%), độ đặc hiệu (t_R của đỉnh quercitrin trong mẫu cao DC là 14,979 phút, tương đương với t_R của đỉnh quercitrin trong mẫu chuẩn là 15,008 phút ở bước sóng 254 nm). Phương pháp cũng đạt yêu cầu về tính tuyến tính ($r^2 = 0,9999$) trong khoảng nồng độ trung bình từ 20 đến 200 µg/ml, độ lặp lại (RSD = 1,28%) và độ đúng (tỷ lệ hồi phục trung bình là 99,83%, RSD = 0,380%). Sắc ký đồ định lượng quercitrin bằng phương pháp HPLC được thể hiện trên hình 1.



Hình 1. Sắc ký đồ định lượng quercitrin bằng phương pháp HPLC.

Khảo sát khả năng phân tán của cao DC và độ tan của quercitrin trong các tá dược

Thí nghiệm được tiến hành ở hai điều kiện nhiệt độ là $30\pm 2^\circ\text{C}$ và $40\pm 2^\circ\text{C}$. Độ tan của quercitrin trong các tá dược ở nhiệt độ $30\pm 2^\circ\text{C}$ và $40\pm 2^\circ\text{C}$ khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Theo phương pháp cảm quan, cao DC phân tán tốt trong dầu mè nhưng lại không tìm được quercitrin bằng phương pháp HPLC. Vì quercitrin là một glycosid của quercetin có cấu trúc khung cơ bản là favonol (=favon 3-ol), trong phân tử có nhiều nhóm -OH tự do làm cho quercitrin có tính phân cực cao. Tuy nhiên, trong nguyên liệu ta sử dụng là cao DC toàn phần nên thành phần gồm nhiều nhóm chất trong đó có những chất thân dầu, những chất này sẽ hòa tan/phân tán tốt vào các lipid. Bằng phương pháp định lượng, quercitrin/cao DC tan tốt trong tween 80 và glycerol. Vì vậy, lựa chọn hệ dầu mè - tween 80 - glycerol để tiến hành xây dựng giản đồ ba pha cho công thức giá mang SMEDDS.

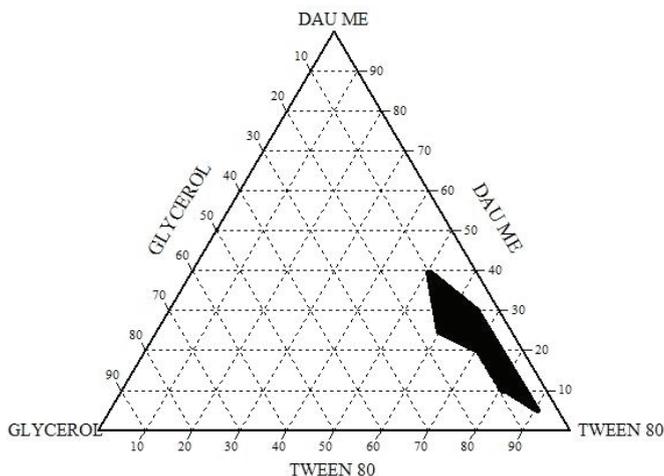
Xây dựng giản đồ pha

Giản đồ pha: dầu mè là pha dầu, tween 80 là chất diện hoạt và glycerol là chất đồng diện hoạt. Đánh giá các điểm của giản đồ ba pha dựa theo các tiêu chuẩn:

Cảm quan: giá mang phải đồng nhất, không tách lớp, trong hay trong mờ.

Khả năng nhũ hóa: tại các điểm của giản đồ pha, tiến hành pha loãng 100 lần trong nước ở $37\pm 2^\circ\text{C}$ với tốc độ khuấy 70-100 vòng/phút. Nhũ tương hình thành nhanh, trong suốt hoặc trong mờ ánh xanh (<2 phút).

Các công thức được theo dõi trong vòng 24 giờ về cảm quan và khả năng tự nhũ hóa. Kết quả xây dựng giản đồ pha được trình bày ở hình 2 với phần được tô màu đen hình thành từ tỷ lệ thành phần của các công thức đạt yêu cầu về cảm quan và khả năng nhũ hóa.



Hình 2. Giản đồ pha của hệ dầu mè - tween 80 - glycerol.

Từ giản đồ ba pha đã xây dựng, thiết lập được các công thức giá mang SMEDDS nằm trong vùng tạo vi nhũ tương (vùng màu đen trong hình 2), sau đó tiến hành đo kích thước và phân bố kích cỡ tiểu phân, thế zêta của các công thức giá mang. Các công thức đạt yêu cầu khi có kích thước tiểu phân trung bình nhỏ hơn 200 nm, kiểu phân bố kích thước tiểu phân 1 đỉnh và $PdI<0,4$. Với các yêu cầu đề ra, chúng tôi đã lựa chọn được 4 công thức giá mang phù hợp để tiến hành điều chế SMEDDS-DC.

Điều chế SMEDDS-DC

Cao DC toàn phần được tải vào 1 g hệ vi tự nhũ với tỷ lệ 20% hình thành hệ SMEDDS-DC, đánh giá khả năng tải của các hệ giá mang. Tiếp theo, SMEDDS-DC được đánh giá các chỉ tiêu: cảm quan, kích thước và phân bố kích cỡ tiểu phân, thế zêta và khả năng nhũ hóa sau khi bảo chế và sau 24 giờ bảo quản ở điều kiện $30\pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm 75±5%.

Kết quả cho thấy, trong 4 công thức SMEDDS-DC có 3 công thức gồm **MTG4** (30% dầu mè - 60% tween 80 - 10% glycerol), **MTG5** (25% dầu mè - 65% tween 80 - 10% glycerol), **MTG6** (25% dầu mè - 60% tween 80 - 15% glycerol) đạt yêu cầu về cảm quan là hệ đồng nhất, phân tán đều, thể chất mịn, không lắng cặn. Các công thức SMEDDS-DC được lựa chọn sẽ pha loãng 100 lần với nước cất ở $37\pm 2^\circ\text{C}$ với tốc độ khuấy 70-100 vòng/phút. Đánh giá khả năng nhũ hóa dựa vào thời gian nhũ hóa và cảm quan của hệ vi nhũ tương tạo thành, kết quả được trình bày trong bảng 2.

Hệ vi nhũ tương tạo thành sau khi nhũ hóa thì công thức **MTG6** bị đục mờ, các tiểu phân bị kết tụ làm hệ không ổn định. Công thức **MTG4**, **MTG5** sau khi nhũ hóa tạo các vi nhũ tương trong mờ, màu vàng nhạt và có hiện tượng tán xạ ánh sáng xảy ra. Vì vậy, lựa chọn 2 công thức **MTG4** (30% dầu mè - 60% tween 80 - 10% glycerol) và **MTG5** (25% dầu mè - 65% tween 80 - 10% glycerol) để đo kích thước tiểu phân và thế zêta. Kết quả được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Kết quả khảo sát thời gian tự nhũ hóa, kích thước tiểu phân trung bình và thế zêta một số công thức (n = 3).

| Công thức | Thời gian tự nhũ hóa (giây) | Vi nhũ tương hình thành | Nhận xét | Kích thước trung bình tiểu phân (nm) | PdI | Thế zêta (mV) |
|-----------|-----------------------------|-------------------------|-----------|--------------------------------------|-------------|---------------|
| MTG4 | 84,7±2,1 | Trong mờ | Đạt | 211,33±5,34 | 0,220±0,036 | -28,70±1,07 |
| MTG5 | 53,3±2,1 | Trong mờ | Đạt | 184,92±1,72 | 0,343±0,004 | -32,57±0,45 |
| MTG6 | 77,7±2,5 | Đục mờ | Không đạt | | | |

Kích thước trung bình tiểu phân của công thức **MTG4** nằm ngoài khoảng 20-200 nm. Công thức **MTG5** đạt yêu cầu về kích thước tiểu phân, PdI và thế zêta. Do đó, công thức **MTG5** (25% dầu mè - 65% tween 80 - 10% glycerol) được lựa chọn.

Khảo sát tác động kháng viêm cấp tính của hệ SMEDDS-DC

Sự thay đổi độ phù bàn chân chuột theo thời gian giữa các lô chuột được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Sự thay đổi độ phù bàn chân chuột theo thời gian giữa các lô.

| Lô thử nghiệm (n=10) | Độ phù trung bình ± SEM (%) | | | | | |
|----------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | ΔV_{0h} | ΔV_{1h} | ΔV_{3h} | ΔV_{5h} | ΔV_{18h} | ΔV_{24h} |
| Chứng bệnh | 91,32 ±4,53 | 95,60 ±6,51 | 67,43 ±5,59 | 57,05 ±6,78 | 60,85 ±9,05 | 44,89 ±3,49 |
| Diclofenac 10 mg/kg | 90,46 ±6,09 | 48,62 ±4,90*** | 32,03 ±3,31*** | 24,12 ±3,37*** | 25,33 ±4,14** | 22,76 ±2,01** |
| SMEDDS-DC 430 mg/kg | 89,69 ±6,53 | 49,48 ±6,38** | 41,03 ±5,72** | 42,03 ±6,08# | 49,69 ±6,34## | 37,33 ±5,05# |
| SMEDDS-DC 860 mg/kg | 90,47 ±6,84 | 45,07 ±5,24*** | 36,51 ±3,50*** | 25,92 ±4,67** | 30,51 ±5,93**@ | 34,28 ±3,64# |

p<0,01 và *p<0,001: so với lô chứng bệnh ở cùng thời điểm; *p<0,05 và ##p<0,01: so với lô diclofenac ở cùng thời điểm; #p<0,05: so với lô SMEDDS-DC 430 mg/kg ở cùng thời điểm.

Lô đối chứng diclofenac liều 10 mg/kg làm giảm độ phù bàn chân chuột so với lô chứng bệnh. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê bắt đầu từ 1 giờ sau khi cho uống thuốc điều trị (p<0,01).

So với lô chứng bệnh, SMEDDS-DC liều 430 mg/kg thể hiện tác dụng kháng viêm làm giảm độ phù bàn chân chuột ở tất cả thời điểm khảo sát; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê sau khi cho uống mẫu thử 1 và 3 giờ (p<0,01). Ở lô cho uống SMEDDS-DC liều 860 mg/kg, độ phù thấp hơn lô chứng bệnh từ 10 đến 50%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm khảo sát (p<0,01), trừ 24 giờ sau khi uống mẫu thử.

Tác động kháng viêm cấp của liều 860 mg/kg thể hiện tốt hơn và kéo dài hơn so với liều 430 mg/kg; không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thuốc đối chứng diclofenac 10 mg/kg từ trong khoảng thời gian 1 giờ đến 18 giờ sau khi cho chuột uống.

Bàn luận

Nhóm hoạt chất chính trong DC là flavonoid - một nhóm hoạt chất kém bền nên tuy có tác dụng trong thử nghiệm *in*

vitro nhưng tác động kém trong *in vivo*. Đa phần dược liệu được sử dụng dưới dạng thuốc thang hoặc các dạng thuốc quy ước nên không phát huy được hiệu quả điều trị trong lâm sàng.

Từ đó, việc nghiên cứu ứng dụng hệ SMEDDS đã được tiến hành giúp tăng tính ổn định của quercitrin trong cao DC nói riêng và có thể được áp dụng cho các cao chiết dược liệu khác. Hệ SMEDDS-DC dự kiến được phát triển thành dạng bào chế viên nang mềm với liều sử dụng là 2-4 viên/ngày. Điều này giúp cho việc sử dụng thuốc có nguồn gốc tự nhiên dễ dàng hơn so với việc sử dụng dạng bào chế quy ước. Bên cạnh đó, hệ SMEDDS-DC được tạo ra từ các tá dược phổ biến trên thị trường nên việc phát triển sản phẩm có tính kinh tế cao cũng như việc sử dụng sản phẩm sẽ không là gánh nặng cho người bệnh.

Ngoài ra, SMEDDS-DC thể hiện tác động điều trị viêm ở liều 430 và 860 mg/kg từ 1 giờ sau khi cho chuột uống. Tác động này của liều 860 mg/kg thể hiện tốt hơn và kéo dài hơn so với liều 430 mg/kg; khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với thuốc đối chứng diclofenac 10 mg/kg từ trong khoảng thời gian 1 giờ đến 18 giờ sau khi cho chuột uống.

Kết luận

Hệ SMEDDS-DC đã được điều chế thành công bằng cách sử dụng các tá dược phổ thông bằng kỹ thuật cơ học. Kết quả khảo sát tác động kháng viêm cấp cho thấy, hoạt tính dược lý rất khả quan trong điều trị. Điều này cho thấy tiềm năng ứng dụng của hệ nhằm nâng cao giá trị của các loại thuốc có nguồn gốc tự nhiên trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Đỗ Tất Lợi (2007), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học.

[2] B.F. De Simon, et al. (1995), "Flavonoid separation by capillary electrophoresis. Effect of temperature and pH", *Chromatographia*, **41(7-8)**, pp.389-392.

[3] B. Singh, et al. (2009), "Self-emulsifying drug delivery systems (SMEDDS): formulation development, characterization, and applications", *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **26(5)**, pp.427-521.

[4] S.G. Talele, et al. (2016), "Novel approaches for solidification of SMEDDS", *Int. J. Pharm. Biosci.*, **15**, pp.90-101.