

DOI:10.22144/ctujos.2025.139

BÀO CHẾ HỆ VI HẠT FIBROIN TƠ TẦM PHỐI TRỘN EUDRAGIT RS30D DẪN TRUYỀN METHYLPREDNISOLONE BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỒNG NGƯNG TỤ ỨNG DỤNG CHO ĐƯỜNG UỐNG

Phạm Duy Toàn^{1*}, Lâm Thành An¹, Nguyễn Ngọc Yến¹ và Lương Huỳnh Vũ Thanh²

¹Khoa Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ, Việt Nam

²Trường Bách khoa, Đại học Cần Thơ, Việt Nam

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): pdtoan@ctu.edu.vn

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 12/02/2025

Sửa bài (Revised): 21/02/2025

Duyệt đăng (Accepted): 25/06/2025

Title: Formulation of oral methylprednisolone loaded Eudragit RS30D-functionalized silk fibroin microparticles by co-condensation method

Author: Pham Duy Toan^{1*}, Lam Thanh An¹, Nguyen Ngoc Yen¹ and Luong Huynh Vu Thanh²

Affiliation(s): ¹College of Natural Sciences, Can Tho University, Can Tho, Viet Nam; ²College of Engineering, Can Tho University, Can Tho, Viet Nam

TÓM TẮT

Eudragit RS30D là một copolymer của ethyl acrylate và methyl methacrylate có khả năng trương nở trong nước và kéo dài sự phóng thích hoạt chất. Do đó, hệ vi hạt fibroin phối trộn Eudragit RS30D tải hoạt chất kháng viêm methylprednisolone (MP) định hướng ứng dụng đường uống được bào chế trong nghiên cứu. Fibroin được chiết xuất từ kén tơ tằm khô với hiệu suất chiết 32,7%. Hệ vi hạt tải MP được bào chế bằng phương pháp đồng ngưng tụ có hiệu suất tải cao nhất đạt $57,18 \pm 6,99\%$, với kích thước 1-14 μm . Các thành phần trong hệ vi hạt có sự tương tác với nhau thể hiện qua các mũi đặc trưng của fibroin, Eudragit RS30D và MP trên phổ FT-IR. Hệ vi hạt giải phóng MP có kiểm soát trong môi trường mô phỏng đường tiêu hóa. Quá trình giải phóng tuân theo mô hình động học Korsmeyer-Peppas, với cơ chế khuếch tán kết hợp phân rã.

Từ khóa: Eudragit, fibroin, methylprednisolone, tơ tằm, vi hạt

ABSTRACT

Eudragit RS30D, a copolymer of ethyl acrylate and methyl methacrylate, is swellable in water and sustains the drug release rate. Thus, this study prepared Eudragit RS30D-functionalized silk fibroin microparticles, loading the anti-inflammatory drug methylprednisolone (MP) for oral application. Fibroin was extracted from dried silk cocoons with an extraction efficiency of 32.7%. The co-condensation method was used to prepare the microparticles with the highest MP entrapment efficiency of $57.18 \pm 6.99\%$, and sizes of 1-14 μm . The components of the microparticle system interacted with each other, as evidenced by the distinctive peaks of fibroin, Eudragit RS30D, and MP on the FT-IR spectrum. The microparticles could control the MP release rates in simulated gastro-intestinal conditions. The release process followed the Korsmeyer-Peppas kinetic model, which combines diffusion and decay/corrosion.

Keywords: Eudragit, fibroin, methylprednisolone, microparticles, silkworm

1. GIỚI THIỆU

Hiện nay, bệnh viêm khớp đang là một trong những bệnh phổ biến, không chỉ ở đối tượng người cao tuổi mà đang có xu hướng trẻ hóa, gây ra nhiều hậu quả nghiêm trọng (Mehta et al., 2022). Để điều trị bệnh viêm khớp, các thuốc kháng viêm thường được chỉ định để làm giảm triệu chứng viêm, đau và làm chậm tổn thương khớp. Các thuốc kháng viêm được chia thành 3 nhóm chính, bao gồm: thuốc kháng viêm dạng men (enzyme), kháng viêm coricoid và kháng viêm không steroid (NSAID). Trong số đó, methylprednisolone (MP) là một trong những thuốc thuộc nhóm kháng viêm steroid được sử dụng phổ biến nhất hiện nay trong điều trị viêm khớp.

MP có tác dụng chống viêm, ức chế miễn dịch, chống dị ứng, chống sốc và các tác dụng dược lý khác (Mehta et al., 2022). Khả năng ức chế miễn dịch của nó tốt hơn so với các loại thuốc tương tự khác và khả năng chống viêm của nó lần lượt gấp 5 và 1,25 lần so với hydrocortisone và prednisolone (Mehta et al., 2022). Thời gian bán thải trung bình của MP toàn phần nằm trong khoảng từ 1,8 đến 5,2 giờ (Pan et al., 2020). Do có cấu trúc khung steroid, MP thường bị phân hủy trong môi trường acid dịch vị, dẫn đến sinh khả dụng đường uống không cao. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm hướng đến mục đích bảo vệ MP trong môi trường đường tiêu hóa và kéo dài thời gian phóng thích của thuốc.

Một trong những phương pháp tiềm năng là bao gói MP trong các vật liệu sinh học (hệ vi hạt) để bảo vệ thuốc khỏi các tác nhân có hại từ môi trường (Meinel et al., 2006). Nhiều loại vi hạt đã và đang được ứng dụng trong lĩnh vực y sinh và có thể phân thành ba loại chính, gồm (1) vi hạt lipid (liposome và các hạt lipid rắn), (2) vi hạt polymer (polymer tự nhiên và polymer tổng hợp) và (3) vi hạt vô cơ (Napier & DeSimone, 2007). Trong số đó, hệ vi hạt polymer thường được chú trọng do dễ bào chế, giá thành rẻ, có khả năng biến đổi bề mặt và tương thích với cơ thể người.

Trong số các vật liệu sinh học ứng dụng chế tạo hệ vi hạt nhằm bao gói các sản phẩm thực phẩm, mỹ phẩm và dược phẩm, tơ tằm đã được sử dụng trong nhiều thế kỷ qua (Pham & Tiyaaboonchai, 2020). Fibroin, một loại protein thu được từ tơ tằm *Bombyx mori* thông qua quá trình khử sericin, đã được sử dụng trong nhiều lĩnh vực y sinh, bao gồm: tái tạo mô, thiết bị y tế, kết dính tế bào và tương tác giữa tế bào và tế bào, cũng như hệ thống phân phối thuốc và gene (Pham & Tiyaaboonchai, 2020). Gần đây,

fibroin đã được nghiên cứu rộng rãi do các đặc tính nổi bật của nó như: độ bền kéo cao, tương hợp sinh học, phân hủy sinh học và không độc hại. Hơn thế nữa, fibroin đã được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration-FDA) chấp thuận là một vật liệu y sinh (Pham et al., 2018).

Tuy nhiên, fibroin ít có khả năng kiểm soát quá trình giải phóng hoạt chất trong đường tiêu hóa. Do đó, trong nghiên cứu này, Eudragit RS30D, một copolymer của ethyl acrylate và methyl methacrylate có khả năng trương nở trong nước và kéo dài sự phóng thích hoạt chất được đề xuất sử dụng để kết hợp với fibroin (Zheng et al., 2005). Eudragit RS30D đã và đang được ứng dụng rộng rãi trong sản xuất dược phẩm (Zheng et al., 2005). Tóm lại, lần đầu tiên, fibroin tơ tằm và Eudragit RS30D được kết hợp trong nghiên cứu này nhằm bảo chế hệ vi hạt tải MP, với mục đích bảo vệ và giải phóng có kiểm soát MP trong đường tiêu hóa.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu

Kén tằm khô được thu mua trực tiếp tại huyện Trục Ninh, tỉnh Nam Định, Việt Nam. Các hóa chất bao gồm: ethanol (99,9%), NaCl (> 99,5%), Na₂CO₃ (> 99,5%), HCl (37,0%), CaCl₂ (> 99,0%) và Ca(NO₃)₂ (> 99,5%) được mua tại công ty hóa chất kỹ thuật Cemaco, Việt Nam. MP (dạng muối methylprednisolone sodium succinate, > 99,5%) được cung cấp bởi công ty Pfizer Manufacturing, Bỉ. Eudragit RS 30D (> 99,0%, Evonik, Đức) được cung cấp bởi công ty phân phối hóa chất Đăng Hưng, Việt Nam.

2.2. Chiết xuất fibroin từ kén tơ tằm

Fibroin được chiết xuất từ kén tằm *Bombyx mori* bằng phương pháp chiết nóng. Đầu tiên, kén tằm được loại bỏ sericin bằng dung dịch Na₂CO₃ 0,5% ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp theo, kén sau khi loại bỏ sericin được hòa tan trong hỗn hợp CaCl₂:H₂O:Ca(NO₃)₂:EtOH ở tỷ lệ khối lượng 30:45:5:20. Dung dịch được thẩm phân với nước cất bằng màng lọc cellulose (ngưỡng giới hạn trọng lượng phân tử (MWCO) là 10000) tại nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Dung dịch sau thẩm phân được ly tâm (10000 vòng/phút, 4°C, 30 phút) để loại tạp. Phần dịch nổi phía trên sau ly tâm (dung dịch fibroin) được đông khô sau khi âm sâu -44°C trong 24 giờ. Hiệu suất chiết fibroin được xác định bằng công thức:

$$H\% = \frac{\text{Khối lượng Fibroin đông khô}}{\text{Khối lượng kén tơ ban đầu}} \times 100$$

2.3. Bào chế hệ vi hạt trống

Hệ vi hạt được bào chế bằng phương pháp đồng ngưng tụ. Đầu tiên, dung dịch fibroin 1% và dung dịch Eudragit RS30D trong ethanol có nồng độ 0,5%, 1% hoặc 3% được chuẩn bị. Tiếp theo, 1 mL dung dịch fibroin 1% được thêm từ từ vào 3 mL (tỷ lệ 1:3) hoặc 5 mL (tỷ lệ 1:5) ethanol (đối với hệ vi hạt không chứa Eudragit RS30D) hoặc dung dịch Eudragit RS30D với các nồng độ khác nhau, lắc với tốc độ 150 vòng/phút trong 1 giờ. Cuối cùng, hỗn hợp được ly tâm với tốc độ 6000 vòng/phút trong 15 phút, phần rắn thu được sau ly tâm chính là hệ vi hạt FNP (không chứa Eudragit RS30D), RS30D0.5/FNP, RS30D1/FNP và RS30D3/FNP. Hệ vi hạt được đông khô bảo quản.

2.4. Bào chế hệ vi hạt tải MP

Hệ vi hạt tải MP được bào chế tương tự như hệ vi hạt trống. Đầu tiên, dung dịch MP trong nước có nồng độ 10 mg/mL được chuẩn bị. Tiếp theo, 0,1 mL dung dịch MP được thêm vào 1 mL dung dịch fibroin 1%, tiếp tục thêm 3 mL (tỷ lệ 1:3) hoặc 5 mL (tỷ lệ 1:5) EtOH hoặc dung dịch Eudragit RS30D với các nồng độ 0,5%, 1% hoặc 3% vào hỗn hợp, lắc đều hỗn hợp trong 1 giờ. Cuối cùng, hỗn hợp được ly tâm để thu được hạt FNP-MP (không chứa Eudragit RS30D), RS30D0.5/FNP-MP, RS30D1/FNP-MP và RS30D3/FNP-MP.

Dịch nổi sau ly tâm được tiến hành đo UV-Vis ở bước sóng 250 nm, với đường chuẩn là $y = 0,0468x + 0,002$ ($R^2 = 0,9998$) để xác định hàm lượng MP còn lại. Hiệu suất tải MP được xác định bằng công thức sau:

$$HS\% = \frac{\text{Hàm lượng MP trong hệ vi hạt}}{\text{Hàm lượng MP ban đầu}} \times 100$$

2.5. Đánh giá tính chất hóa lý của hệ vi hạt

Kích thước hạt trung bình được xác định bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động sử dụng máy phân tích MicroTrac S3500. Mẫu trống và hạt tải thuốc được phân tán lại trong 5 mL EtOH 99,5% bằng máy đồng hóa, phép đo được thực hiện tại 25°C ở một góc cố định là 90°.

Sự tương tác của các thành phần trong hệ vi hạt được đánh giá bằng phương pháp quang phổ hồng ngoại FT-IR. Phổ thu được bằng máy quang phổ FT-IR 6300 (Jasco-Nhật Bản, dải tần từ 4000 đến 400 cm^{-1}) với phương pháp ép viên với KBr. Các phân tích được thực hiện trong điều kiện lọc không khí khô với bộ mã hóa 256 hình ảnh giao thoa được thu thập ở độ phân giải 4,0 cm^{-1} .

2.6. Thí nghiệm *in vitro* giải phóng qua đường uống

Hệ vi hạt FNP-MP, RS30D0.5/FNP-MP, RS30D1/FNP-MP và RS30D3/FNP-MP được phân tán trong 10 mL dung dịch HCl (pH 1,2, mô phỏng dịch dạ dày), khuấy đều với tốc độ 200 vòng/phút trong 2 giờ. Tại mỗi thời điểm 30, 60, 90, 120 phút, 1 mL mẫu được rút ra và bổ sung bằng 1 mL dung dịch HCl tương ứng sau mỗi lần lấy mẫu. Kết thúc quá trình giải phóng trong môi trường mô phỏng dịch vị dạ dày, hệ vi hạt được chuyển sang môi trường mô phỏng ruột non. Cụ thể, hệ vi hạt tải MP được phân tán trong 30 mL dung dịch đệm phosphate (pH 6,8), khuấy đều với tốc độ 200 vòng/phút trong 6 giờ. Tại mỗi thời điểm 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 phút, 2 mL mẫu được rút và bổ sung bằng 2 mL dung dịch đệm tương ứng sau mỗi lần lấy mẫu. Các mẫu ở cả hai giai đoạn được ly tâm với tốc độ 12000 vòng/phút trong 5 phút bằng máy ly tâm Mikro 220R (Đức). Hàm lượng MP giải phóng từ hệ vi hạt được xác định bằng cách lấy dịch nổi bên trên đo UV-Vis ở bước sóng cực đại 247,5 nm với đường chuẩn là $y = 0,0466x + 0,0016$ ($R^2 = 0,9987$) đối với môi trường HCl và bước sóng 249 nm, đường chuẩn $y = 0,0460x + 0,0032$ ($R^2 = 0,9984$) đối với môi trường đệm phosphate. Phần trăm hiệu suất phóng thích tích lũy (% H) được tính toán theo công thức sau:

$$\% H = \frac{C_t V_0 + V \sum_{i=1}^{t-1} C_i}{M_0 - \sum_{i=1}^{t-1} M_i} \times 100$$

Trong đó:

C_t, C_i : nồng độ MP được giải phóng tại thời điểm t và i

V_0 : tổng thể tích dung dịch đệm hòa tan

V : thể tích mẫu rút tại mỗi thời điểm

M_0 : hàm lượng MP ban đầu có trong hệ vi hạt

M_i : tổng hàm lượng MP rút tại thời điểm i

2.7. Mô hình động học giải phóng

Cơ chế quá trình giải phóng thuốc từ các chế phẩm đóng vai trò quan trọng đối với các dạng bào chế kiểm soát quá trình giải phóng. Một số mô hình có thể áp dụng đối với quá trình giải phóng dựa vào điều kiện thiết lập của mô hình. Cụ thể, mô hình Higuchi mô tả việc giải phóng thuốc từ hệ thống có cấu trúc ma trận, Hixson-Crowell - mô tả việc giải phóng thuốc từ các hệ thống có sự thay đổi về diện tích bề mặt và đường kính của các hạt, Korsmeyer-Peppas - phân tích giải phóng thuốc theo Fickian và

không theo Fickian từ các hệ thống phân phối (Ding et al., 2020), động học giải phóng bậc 0 và bậc 1 - giải phóng thuốc có kiểm soát theo thời gian. Các mô hình được mô tả thông qua các phương trình toán học (Paarakh et al., 2023).

$$\text{Động học bậc 0: } C_t = C_0 + K_0t$$

$$\text{Động học bậc 1: } \text{Log}C_t = \text{Log}C_0 - K_1t/2,303$$

$$\text{Higuchi: } C_t = K_Ht^{1/2}$$

$$\text{Hixson-Crowell: } C_t^{1/3} = C_0^{1/3} - K_{HC}t$$

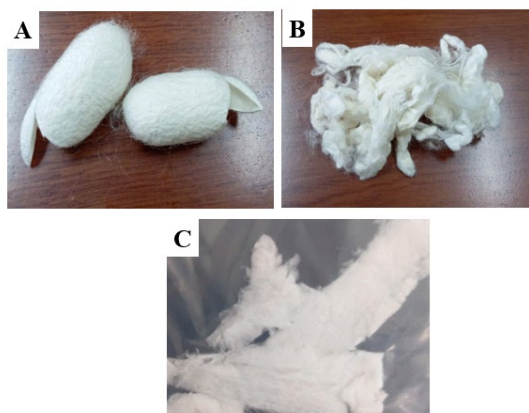
$$\text{Korsmeyer-Peppas: } C_t/C_0 = Kt^n$$

Trong đó: C_t là hàm lượng thuốc giải phóng tại thời điểm t ; C_0 là hàm lượng thuốc ban đầu; K_0 , K_1 , K_H , K_{HC} , K là hằng số tốc độ giải phóng bậc 0, bậc 1, Higuchi, Hixson-Crowell, Korsmeyer-Peppas; n là số mũ giải phóng biểu thị cơ chế giải phóng theo Korsmeyer-Peppas.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Chiết xuất fibroin từ kén tơ tằm

Sau quá trình khử muối, kén tằm 10 g (Hình 1A) sau khi loại sericin và làm khô, thu được 7,65 g tơ (Hình 1B), khối lượng mất đi là 2,35 g tương ứng với khối lượng sericin có trong kén (20-25% w/w) (Nguyen et al. 2023). Hiệu suất chiết fibroin (Hình 1C) từ sợi tơ đã loại sericin đạt 32,57%, cao hơn so với nghiên cứu tương tự khi sử dụng cùng nguồn nguyên liệu là kén tằm giống M45 nuôi tại Nam Định (Nguyen et al., 2023).



Hình 1. (A) Kén tằm khô, (B) Sợi tơ đã loại sericin, (C) Fibroin đã đông khô

3.2. Kích thước hệ vi hạt

Ethanol là chất giúp làm xảy ra quá trình ngưng tụ fibroin từ dạng tơ I (silk I, fibroin tan trong nước) thành dạng tơ II (silk II, fibroin không tan trong nước) (Pham et al., 2018). Quá trình chuyển dạng

này là do ethanol cạnh tranh với các phân tử H_2O trong dung dịch, giúp tạo thêm liên kết hydro nội phân tử và liên phân tử fibroin, từ đó hình thành liên kết gấp nếp β đối song song (antiparallel β -sheet), giúp fibroin ngưng tụ trở thành hệ vi hạt (Pham et al., 2018). Đồng thời, Eudragit RS30D tan trong ethanol nhưng không tan trong nước. Do đó, khi dung dịch fibroin trong nước được trộn lẫn vào dung dịch Eudragit RS30D trong cồn, cả hai chất tan đều ngưng tụ cùng lúc (đồng ngưng tụ), giúp tạo thành hệ vi hạt có cấu trúc matrix.

Kết quả xác định kích thước của hệ vi hạt (Bảng 1) cho thấy hệ vi hạt không chứa Eudragit RS30D có kích thước lớn hơn hạt có chứa polymer. Nguyên nhân có thể là do cấu trúc của fibroin có chứa cả đoạn ưa lẫn kỵ nước, trong đó có tới 75% gốc acid amin kỵ nước nhưng vẫn có rất nhiều acid amin có nhóm phân cực ưa nước như: Ser, Tyr, Glu, Asp (Pham et al., 2023). Fibroin tơ tằm là một protein dạng sợi được đặc trưng bởi hàm lượng cao đơn vị lặp lại (Glu-Ala) làm cho fibroin có tính kết tinh trong dung dịch. Vì thế, khi không có mặt polymer, sự tương tác giữa các vi tinh thể và các phân tử fibroin tự do, tương tác giữa các vi hạt đều tăng lên. Do đó, trong một không gian hạn chế, các vi hạt dễ kết tụ hơn và tạo thành các vi hạt có kích thước lớn hơn.

Ngoài ra, khi nồng độ Eudragit RS30D tăng từ 0,5% lên 3%, kích thước của hệ vi hạt cũng tăng lên. Khi tăng nồng độ Eudragit RS30D, số chuỗi polymer trên một đơn vị thể tích dung môi EtOH tăng lên, EtOH khuếch tán vào pha nước mang theo nhiều chuỗi polymer hơn, do đó làm tăng kích thước hạt (Hasan et al., 2016). Bên cạnh đó, việc tăng nồng độ polymer cũng làm tăng tương tác polymer-polymer, dẫn đến việc nhiều chuỗi polymer được liên kết trong quá trình khuếch tán và tương tác đồng thời với fibroin tạo thành hệ vi hạt có kích thước lớn hơn.

Bên cạnh đó, kích thước hạt ở tỉ lệ fibroin:EtOH 1:5 nhỏ hơn so với kích thước hạt ở tỉ lệ 1:3, bởi vì việc tăng thể tích EtOH làm tăng tốc độ tạo hạt dẫn đến hạn chế sự tương tác các chuỗi fibroin với nhau, do đó hạt hình thành nhỏ hơn.

Cuối cùng, kích thước hệ vi hạt sau khi tải MP tăng lên so với hệ vi hạt trống. Sự thay đổi kích thước này là vì các phân tử MP xen kẽ trong cấu trúc hạt và đồng thời tương tác trên bề mặt hạt. Các tương tác này được phân tích rõ bằng phổ FT-IR.

Bảng 1. Kích thước hệ vi hạt

Tỉ lệ	Mẫu	Kích thước (µm)	
		Hạt trống	Hạt tải MP
1:3	FNP	6,19 ± 0,55	13,99 ± 0,78
	RS30D0.5/FNP	4,20 ± 0,37	8,20 ± 0,62
	RS30D1/FNP	6,92 ± 0,81	9,17 ± 0,73
	RS30D3/FNP	7,15 ± 0,68	9,84 ± 0,75
1:5	FNP	3,68 ± 0,45	11,54 ± 0,80
	RS30D0.5/FNP	1,64 ± 0,20	7,24 ± 0,33
	RS30D1/FNP	4,14 ± 0,39	8,06 ± 0,50
	RS30D3/FNP	5,51 ± 0,41	8,08 ± 0,49

3.3. Hiệu suất tải thuốc MP

Hiệu suất tải MP của hệ vi hạt có Eudragit RS30D cao hơn hệ vi hạt FNP (không chứa Eudragit RS30D) ở cả hai tỉ lệ 1:3 và 1:5 (Bảng 2). Điều này là do trong thành phần hạt có các polymer, góp phần làm tăng sự tương tác của thuốc và hạt nên lượng thuốc tải được cao hơn.

Bên cạnh đó, tỉ lệ 1:3 có hiệu suất tải thấp hơn so với tỉ lệ 1:5 bởi vì lượng ethanol thấp đồng nghĩa với polymer có trong hỗn hợp mẫu thấp nên tương tác với thuốc khi tạo hạt ít hơn so với tỉ lệ 1:5.

Ngược lại, khi tăng nồng độ polymer thì hàm lượng tải tăng không đáng kể, điều này có thể do khả năng tải của hệ đã bão hòa nên khi tăng lượng polymer thì sự tương tác với MP không tăng. Sự tương tác của MP và hạt được phân tích rõ hơn bằng phổ FT-IR.

Bảng 2. Hiệu suất tải thuốc MP (HS%) của hệ vi hạt

Tỉ lệ	Mẫu	HS%
1:3	FNP	23,47 ± 2,71
	RS30D0.5/FNP	30,44 ± 4,28
	RS30D1/FNP	30,22 ± 3,98
	RS30D3/FNP	31,88 ± 4,45
1:5	FNP	28,70 ± 3,89
	RS30D0.5/FNP	43,97 ± 3,14
	RS30D1/FNP	47,35 ± 0,57
	RS30D3/FNP	57,18 ± 6,99

3.4. Tương tác của các thành phần trong hệ vi hạt

Phổ FT-IR của fibroin và hệ vi hạt (Hình 2) cho thấy các mũi đặc trưng thuộc về fibroin ở các vị trí 1626-1630 cm^{-1} (amide I), 1508-1525 cm^{-1} (amide II) và 1226-1240 cm^{-1} (amide III), chứng tỏ fibroin

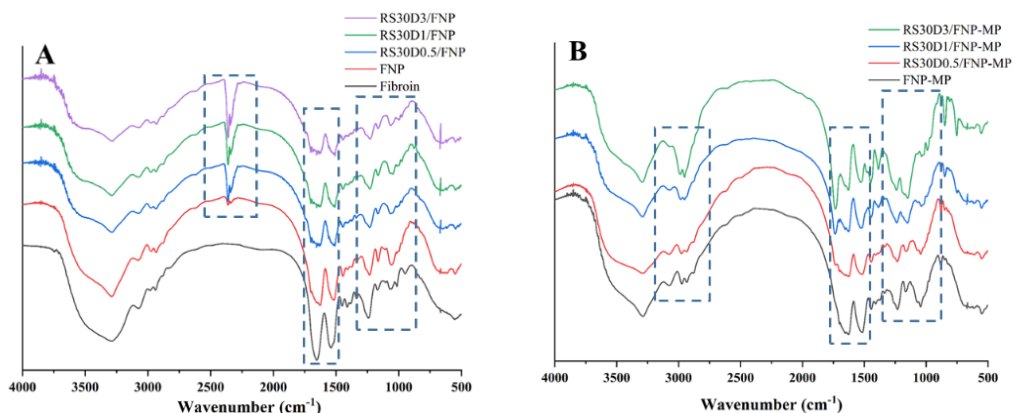
và hệ vi hạt được chiết thành công vẫn giữ các đặc tính của fibroin (Pham et al., 2022).

Ngoài ra, hệ vi hạt phối trộn Eudragit RS30D có thêm tín hiệu dao động của liên kết C=O ở vị trí 1730 cm^{-1} trong cấu trúc của Eudragit RS30D. Tín hiệu này phù hợp với phổ FT-IR của nguyên liệu Eudragit RS30D (Zheng et al., 2005). Điều này chứng tỏ Eudragit RS30D đã được phối trộn thành công vào hệ vi hạt fibroin.

Đối với hệ vi hạt tải MP (Hình 2B), các mũi đặc trưng thuộc về MP ở các vị trí gần như tương đồng với fibroin và Eudragit RS30D. Cụ thể, ở vị trí 1715,7 cm^{-1} là liên kết C=O (cetone), ở 1650-1550 cm^{-1} là liên kết C=C (alkene) và một đỉnh hấp thụ trong khoảng từ 3400 đến 3100 cm^{-1} biểu thị cho OH (alcohol) (Turanlı et al., 2019).

Đáng chú ý, ở phổ của hệ vi hạt trắng có xuất hiện đỉnh ở vùng 2350 cm^{-1} , nhưng đỉnh này lại không xuất hiện trong phổ của hệ vi hạt đã tải MP. Điều này có thể được giải thích rằng đây là tín hiệu của CO₂, được hấp phụ vào các lỗ xốp của hệ vi hạt trống. Đối với hệ đã tải MP, các lỗ xốp đã được lấp đầy bởi các phân tử MP nên CO₂ không thể hiện diện trong cấu trúc. Việc CO₂ được hấp phụ vào các hệ vi hạt trắng chưa thấy có sự ảnh hưởng đến cấu trúc của fibroin và Eudragit RS30D (các tín hiệu trên phổ FT-IR không có sự thay đổi đáng kể). Tuy nhiên, các nghiên cứu được thực hiện tiếp theo cần tập trung đào sâu về vấn đề này.

Tóm lại, phổ FT-IR đã minh chứng đầy đủ sự chiết thành công fibroin, bào chế thành công hệ vi hạt fibroin phối trộn Eudragit RS30D và tải thành công MP vào hệ vi hạt bằng phương pháp đồng ngưng tụ.



Hình 2. Phổ FT-IR của (A) hệ vi hạt trống và (B) hệ vi hạt đã tải MP

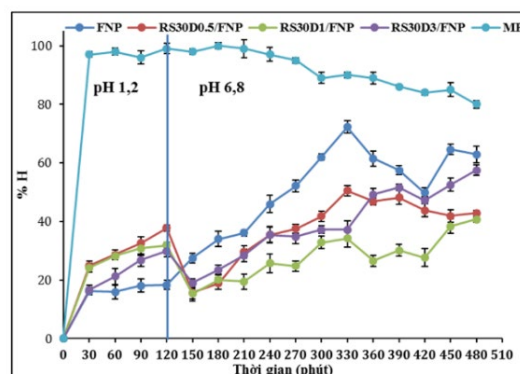
3.5. Giải phóng *in vitro* MP trong môi trường mô phỏng đường uống

Đầu tiên, khi quá trình giải phóng của MP được so sánh giữa MP nguyên liệu (methylprednisolone sodium succinate nguyên chất) và hệ vi hạt thì MP nguyên liệu “giải phóng” (tan) 100% ở ngay 30 phút đầu và giảm dần nồng độ ở các mốc thời gian tiếp sau, do hiện tượng phân hủy thuốc (Hình 3). Trong khi đó, hệ vi hạt có khả năng phóng thích chậm MP trong môi trường đường tiêu hóa. Điều này chứng tỏ hệ có khả năng bảo vệ MP trong môi trường đường uống, đồng thời giải phóng MP có kiểm soát.

Hiệu suất giải phóng (GP%) MP ở tất cả các hệ vi hạt trong môi trường pH 1,2 đều đạt từ 18,94 đến 37,76%, đồng thời GP% của những hệ vi hạt có mặt Eudragit RS30D cao hơn so với hệ vi hạt chỉ chứa fibroin (Hình 3). Đồng thời, khi tăng lượng polymer thì hiệu suất giải phóng giảm dần. Điều này có thể do lượng thuốc được nạp vào hệ vi hạt không đồng đều. Hơn nữa, fibroin là một phân tử protein lưỡng tính (vừa chứa nhóm mang điện tích dương (ví dụ: $-NH_2$ của lysine) vừa chứa nhóm mang điện tích âm (ví dụ: $-COOH$ của glutamic acid)). Fibroin có điểm đẳng điện $pI = 4,53$. Do đó, trong môi trường acid dạ dày, fibroin và Eudragit RS30D cùng mang điện tích dương nên tạo ra tương tác tĩnh điện đẩy nhau, tạo điều kiện thuận lợi để giải phóng MP. Mặc dù quá trình giải phóng có xảy ra trong 2 giờ đầu tiên nhưng các hệ vi hạt đều đảm bảo được việc bảo vệ hoạt chất trong môi trường HCl.

Đối với môi trường pH 6,8, hệ vi hạt FNP giải phóng MP nhanh chóng hơn so với hệ vi hạt có Eudragit RS30D. Tuy nhiên, quá trình giải phóng thuốc của hệ vi hạt FNP kém ổn định hơn so với hệ vi hạt RS30D/FNP. Điều này có thể giải thích là khi ở môi trường pH 6,8, cả hai loại polymer mang điện

tích trái dấu nhau (fibroin điện âm, Eudragit RS30D tích điện dương) nên xảy ra sự tương tác tĩnh điện bên trong hạt. Tương tác này làm bền cấu trúc hạt nên quá trình giải phóng ổn định và kéo dài hơn. Cơ chế giải phóng MP từ hệ vi hạt có cấu trúc ma trận với thành phần chính là các polymer được xây dựng dựa trên các mô hình động học.



Hình 3. Hiệu suất giải phóng MP theo thời gian (MP: methylprednisolone nguyên liệu)

3.6. Động học giải phóng

Dữ liệu của quá trình giải phóng của các hệ vi hạt FNP-MP, RS30D0.5/FNP-MP, RS30D1/FNP-MP, RS30D3/FNP-MP được sử dụng xây dựng các mô hình động học giải phóng để xác định cơ chế giải phóng (Bảng 3).

Đối với mô hình động học bậc 0 và bậc 1, hệ số R^2 thấp cho thấy hai mô hình không phù hợp với vật liệu. Mô hình Hixson-Crowell được sử dụng để đánh giá quá trình giải phóng của hạt có sự thay đổi diện tích bề mặt, điều này không phù hợp với tính chất hạt, đồng thời hệ số hồi quy R^2 khá thấp nên mô hình không phù hợp. Đối với mô hình Higuchi và Korsmeyer-Peppas, hệ số hồi quy R^2 khá cao cho

thấy hai mô hình có khả năng phù hợp với quá trình giải phóng của các hệ vi hạt FNP và RS30D/FNP. Điều này có thể được giải thích là do các hệ vi hạt được tổng hợp bằng phương pháp đồng ngưng tụ nên mang cấu trúc ma trận (các phân tử fibroin và Eudragit RS30D đan xen vào nhau), phù hợp với cơ sở lý thuyết của mô hình Higuchi và Korsmeyer-Peppas.

Để xác định cơ chế giải phóng cụ thể, giá trị n của phương trình Korsmeyer-Peppas được xem xét, khi $n < 0,45$, quá trình giải phóng tuân theo cơ chế Fickian khuếch tán không có sự phân rã, $0,45 < n < 0,9$, quá trình giải phóng theo cơ chế khuếch tán có

kết hợp phân rã, $n > 0,9$, quá trình giải phóng theo cơ chế ăn mòn và phân rã (Ding et al., 2020). Đối với nghiên cứu này, các giá trị n của các hệ vi hạt FNP-MP, RS30D0.5/FNP-MP, RS30D1/FNP-MP, RS30D3/FNP-MP có giá trị lần lượt là 0,6857; 0,6539; 0,5870 và 0,8603 cho thấy các hệ vi hạt giải phóng theo cơ chế khuếch tán kết hợp phân rã. Điều này phù hợp với tính chất polymer có trong hệ vi hạt. Fibroin có khả năng phân rã chậm trong môi trường nước đồng thời Eudragit RS30D có khả năng trương nở và phân hủy chậm. Do đó, MP giải phóng ra khỏi hệ vi hạt vừa bằng cách khuếch tán thông thường vừa do sự phân hủy của các polymer.

Bảng 3. Phương trình của các mô hình động học giải phóng (K-P: Korsmeyer-Peppas; H-C: Hixson-Crowell)

Mô hình	FNP-MP	RS30D0.5/FNP-MP	RS30D1/FNP-MP	RS30D3/FNP-MP
Bậc 0	$y = 0,1357x + 23,737$ $R^2 = 0,6506$	$y = 0,1061x + 15,744$ $R^2 = 0,6886$	$y = 0,0793x + 11,573$ $R^2 = 0,7504$	$y = 0,1297x + 13,106$ $R^2 = 0,8920$
Bậc 1	$y = -0,001x + 1,8759$ $R^2 = 0,6337$	$y = -0,0007x + 1,9224$ $R^2 = 0,6970$	$y = -0,0005x + 1,9479$ $R^2 = 0,7740$	$y = -0,0009x + 1,9485$ $R^2 = 0,9333$
Higuchi	$y = 3,244x + 8,1917$ $R^2 = 0,8299$	$y = 2,5179x + 3,8171$ $R^2 = 0,8656$	$y = 1,8108x + 3,5362$ $R^2 = 0,8732$	$y = 2,8603x + 1,1955$ $R^2 = 0,9693$
K-P	$y = 0,6857x + 0,1774$ $R^2 = 0,9309$	$y = 0,6539x + 0,1058$ $R^2 = 0,9615$	$y = 0,5870x + 0,1288$ $R^2 = 0,9436$	$y = 0,8603x + 0,1955$ $R^2 = 0,9693$
H-C	$y = 0,0030x + 0,4155$ $R^2 = 0,6478$	$y = 0,0021x + 0,2652$ $R^2 = 0,6963$	$y = 0,0015x + 0,1842$ $R^2 = 0,7676$	$y = 0,0027x + 0,1937$ $R^2 = 0,9236$

4. KẾT LUẬN

Hệ vi hạt fibroin tơ tằm phối trộn Eudragit RS30D đã được bào chế thành công, với kích thước micron. MP được tải thành công vào hệ vi hạt bằng phương pháp ngưng tụ với hiệu suất cao nhất đạt $57,18 \pm 6,99\%$. Quá trình phóng thích trong môi trường mô phỏng đường uống cho thấy hệ vi hạt có khả năng phóng thích tốt và tuân theo động học giải

phóng Korsmeyer-Peppas, với cơ chế khuếch tán kết hợp phân rã. Hạn chế của nghiên cứu là hệ vi hạt vẫn còn kích thước tương đối lớn và cần được tối ưu hóa quy trình bào chế để đạt được kích thước nano. Tóm lại, với các kết quả khả quan, hệ có thể được tiếp tục nghiên cứu sâu hơn trên động vật và trên người để phát triển thành các chế phẩm được phẩm đường uống trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO (REFERENCES)

Ding, Y., Dou, C., Chang, S., Xie, Z., Yu, D., Liu, Y., & Shao, J. (2020). Core-Shell Eudragit S100 Nanofibers Prepared via Triaxial Electrospinning to Provide a Colon-Targeted Extended Drug Release. *Polymers*, 12(9), 2034. <https://doi.org/10.3390/polym12092034>

Hasan, A. A., Sabry, S. A., Abdallah M. H., & El-Damasy D. A. (2016). Formulation and In Vitro Characterization of Poly(DL-Lactide-Co-Glycolide)/Eudragit RLPO or RS30D Nanoparticles as an Oral Carrier of Levofloxacin Hemihydrate. *Pharmaceutical Development and Technology*, 21(6), 655–663. <https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1041044>

Mehta, J., Rolta, R., Mehta, B. B., Kaushik, N., Choi, E. H., & Kaushik, N. K. (2022). Role of Dexamethasone and Methylprednisolone Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Hospitalized Patients: A Review. *Frontiers in Microbiology*, 13, 813358. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.813358>

Meinel, L., Betz, O., Fajardo, R., Hofmann, S., Nazarian, A., Cory, E., Hilbe, M., McCool, J., Langer, R., Vunjak-Novakovic, G., Merkle H. P., Rechenberg, B., Kaplan D. L., & Kirker-Head, C. (2006). Silk Based Biomaterials to Heal Critical Sized Femur Defects. *Bone*, 39(4), 922–931. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.04.019>

Napier, M. E., & DeSimone, J. M. (2007). Nanoparticle Drug Delivery Platform. *Polymer Reviews*, 47(3), 321–327. <https://doi.org/10.1080/15583720701454999>

- Nguyen, N. Y., Nguyen, T. N. P., Huyen, N. N., Tran, V. D., Quyen, T. T. B., Luong, H. V. T., & Pham, D. T. (2023). Onto the Differences in Formulating Micro-/Nanoparticulate Drug Delivery System from Thai Silk and Vietnamese Silk: A Critical Comparison. *Heliyon*, 9(6), e16966. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16966>
- Paarakh, M. P., Jose, P. A., Setty, C., & Peterchristoper, G. (2023). Release kinetics – concepts and applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, 8(1), 12–20. <https://doi.org/10.31838/ijprt/08.01.02>
- Pan, X., Xie, F., Xiao, D., Zhou, X., & Xiao, J. (2020). Design, Synthesis, and Renal Targeting of Methylprednisolone-Lysozyme. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1922. <https://doi.org/10.3390/ijms21061922>
- Pham, D. T., Nguyen, T. L., Nguyen, T. T. L., Nguyen, T. T. P., Ho, T. K., Nguyen, N. Y., Tran, V. D., & Ha, T. K. Q. (2023). Polyethylenimine-Functionalized Fibroin Nanoparticles as a Potential Oral Delivery System for BCS Class-IV Drugs, a Case Study of Furosemide. *Journal of Materials Science*, 58, 9660–9674. <https://doi.org/10.1007/s10853-023-08640-y>
- Pham, D. T., Ha, T. K. Q., Nguyen, M. Q., Tran, V. D., Nguyen, V. B., & Quyen, T. T. B. (2022). Silk Fibroin Nanoparticles as a Versatile Oral Delivery System for Drugs of Different Biopharmaceutics Classification System (BCS) Classes: A Comprehensive Comparison. *Journal of Materials Research*, 37, 4169–4181. <https://doi.org/10.1557/s43578-022-00782-0>
- Pham, D.T., Saelim, N., & Tiyafoonchai, W. (2018). Crosslinked fibroin nanoparticles using EDC or PEI for drug delivery: physicochemical properties, crystallinity and structure. *Journal of Materials Science*, 53, 14087–14103. <https://doi.org/10.1007/s10853-018-2635-3>
- Pham, D. T., & Tiyafoonchai, W. (2020). Fibroin Nanoparticles: A Promising Drug Delivery System. *Drug Delivery*, 27(1), 431–448. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1736208>
- Turanlı, Y., Tort S., & Acartürk, F. (2019). Development and Characterization of Methylprednisolone Loaded Delayed Release Nanofiber. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.10.031>
- Zheng, W., Sauer, D., & McGinity, J. W. (2005). Influence of Hydroxyethylcellulose on the Drug Release Properties of Theophylline Pellets Coated with Eudragit® RS 30 D. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 59(1), 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.06.002>