

đó yếu tố gia đình, tâm lý học sinh là đáng quan tâm. Việc triển khai đồng bộ các giải pháp sẽ giúp chuyển hóa kết quả nghiên cứu thành chính sách thực thi hiệu quả, góp phần giảm tỷ lệ mắc mới và hạn chế tiến triển tật khúc xạ học đường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Thanh Quyển và Lê Minh Lý** (2020), "Nghiên cứu tình hình tật khúc xạ ở học sinh 11 đến 14 tuổi tại tỉnh Sóc Trăng năm 2020", Tạp chí Y Dược học Cần Thơ. 41(2021), tr. 83-39.
2. **Hoàng Hữu Khôi** (2017), Nghiên cứu tật khúc xạ và mô hình can thiệp ở học sinh trung học cơ sở thành phố Đà Nẵng, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Huế.
3. **Nguyễn Mạnh Quỳnh** (2020), Thực trạng tật khúc xạ ở học sinh một số trường trung học cơ sở tại nội thành phố Thái Nguyên và thử nghiệm mô

hình quản lý tật khúc xạ, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Thái Nguyên.

4. **Nguyễn Minh Ngọc và các cộng sự** (2024), "Thực trạng tật khúc xạ và một số yếu tố liên quan của học sinh hai trường trung học cơ sở tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương năm 2022", Tạp chí Y học Dự phòng. 34(1 Phụ bản), tr. 53-59.
5. **Nguyễn Ngọc Nghĩa và Vương Thị Yên** (2024), "Kiến thức và thực hành phòng chống cận thị học đường của học sinh trường trung học cơ sở Thọ Vinh, Huyện Kim Động Tỉnh Hưng Yên năm 2023", Tạp chí Y học Việt Nam. 541, tháng 8, số 2, tr. 72-76.
6. **Holden B.A., et al** (2016), "Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050", Ophthalmology. 123(5), tr. 1036-1042.
7. **Nor Diyana Hani Ghani, et al** (2024), "Parents' knowledge and practices of child eye health care: A scoping review", PLoS One. 19(11):e0313220.

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ HỆ VI TIỂU PHÂN PIPERIN SỬ DỤNG NATRI ALGINAT ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM DA

Ninh Thị Kim Thu¹, Nguyễn Thị Diễm Quỳnh¹,
Phạm Thị Mai Anh¹, Phạm Thị Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xây dựng được công thức bào chế hệ vi tiểu phân piperin (hệ P.M) sử dụng natri alginate và công thức bào chế gel chứa vi tiểu phân piperin ứng dụng trong điều trị viêm da. **Phương pháp nghiên cứu:** Sử dụng phương pháp nhũ hoá bốc hơi dung môi để bào chế hệ P.M. Hệ P.M tạo thành được đánh giá các đặc tính vật lý, bao gồm kích thước tiểu phân, chỉ số đa phân tán, thế zeta và đánh giá hiệu suất bao gói dược chất của hệ vi tiểu phân. Hệ P.M sau khi được tạo thành tiếp tục được bào chế thành dạng gel. Gel chứa hệ P.M sau đó được đánh giá khả năng tạo gel trong ống nghiệm, giá trị pH ngay sau khi bào chế và sau thời gian bảo quản 2 tuần. **Kết quả:** Bào chế thành công hệ P.M chứa 10 mg dược chất, có kích thước tiểu phân là $206,43 \pm 2,96$ nm, chỉ số đa phân tán là $0,297 \pm 0,009$ và khả năng bao gói dược chất là $83,45 \pm 0,25\%$. Gel chứa hệ P.M sử dụng tá dược tạo gel Carbopol 940 0,8% kết hợp với HPMC E15 2,0%, cho kết quả hệ gel có cảm quan tốt, bám dính tốt và ổn định pH sau 2 tuần bảo quản. **Từ khóa:** piperin, natri alginate, hệ vi tiểu phân piperin.

SUMMARY

PREPARATION OF PIPERIN MICROPARTICLES WITH SODIUM

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Ninh Thị Kim Thu

Email: ntkthu@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 26.9.2025

Ngày phản biện khoa học: 24.10.2025

Ngày duyệt bài: 28.11.2025

ALGINATE FOR APPLICATION IN DERMATOLOGICAL TREATMENT

Objectives: The aim of this study was to prepare the piperin microparticles and prepare gel containing the piperin microparticles. **Methods:** The piperin microparticles was prepared by using the emulsion-solvent evaporation methods. The obtained nanoparticles were characterized, including the particles size, polydispersity index, zeta potential and encapsulation efficiency. The gel containing piperin microparticles were evaluated, include pH value, stability of pH value, ability of gel forming. **Results:** The formulation of microparticles was built, including piperin 10 mg, with the particle size was $206,73 \pm 2,96$ nm, PDI was $0,297 \pm 0,009$ and the encapsulation efficiency was $83,45 \pm 0,25\%$. The formulation of gel was built, including Carbopol 940 0,8% and HPMC E15 2,0%. The gel was good at adhesion and pH value's stability. **Keywords:** piperin, natri alginate, piperin microparticles.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Piperin là một alkaloid, được phân lập lần đầu tiên năm 1819 bởi Han Christian Orsted từ quả của cây hồ tiêu (*Piper nigrum* L.), họ Hồ tiêu (*Piperaceae*) [1]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, trong nhiều mô hình động vật, piperin có tác dụng chống viêm tốt, cụ thể trên bệnh vẩy nến, piperin ức chế sự tăng sinh tế bào, thúc đẩy quá trình apoptosis (gây chết tế bào theo chương trình) và ức chế biểu hiện của các protein, cytokine và chemokine. Hơn nữa, piperin

làm giảm tình trạng dày lên, ban đỏ, vảy, thâm nhiễm tế bào viêm của viêm da dạng vẩy nến do imiquimod gây ra [2]. Trên bệnh viêm da dị ứng, piperin làm giảm sưng, dày tai ở chuột khi thử trên mô hình chuột bị viêm da dị ứng do trimellitic anhydrid [3]. Tuy nhiên, piperin được phân loại vào nhóm BCS II – tan kém, thẩm tốt, đồng thời piperin dễ bị thủy phân trong môi trường acid, do đó có thể gây ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của Piperine [4]. Hệ mang thuốc kích cỡ vi tiểu phân như một giải pháp thay thế đầy hứa hẹn để bảo vệ piperin khỏi sự phân hủy, cải thiện khả năng hòa tan và tăng sinh khả dụng của piperin. Alginate là một trong những vật liệu sinh học được nghiên cứu rộng rãi với vai trò là giá mang cho hệ vi tiểu phân do khả năng phân hủy sinh học, tương thích sinh học cao và khả năng tạo gel, bám dính sinh học tốt [5]. Hơn nữa, alginate còn có khả năng bảo vệ vết thương và thúc đẩy quá trình chữa lành vết thương nhanh hơn [4]. Xuất phát từ những vấn đề trên, nhóm nghiên cứu tiến hành thực hiện đề tài: "Nghiên cứu bào chế hệ vi tiểu phân piperin sử dụng natri alginate ứng dụng trong điều trị các bệnh viêm da" với mục tiêu: *Xây dựng được công thức bào chế hệ P.M sử dụng natri alginate và công thức bào chế gel chứa hệ P.M quy mô phòng thí nghiệm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên vật liệu

- **Đối tượng:** Piperin hàm lượng 95% (Trung Quốc -TQ), Piperin chuẩn (Đức).

- **Hoá chất:** Natri alginate (TQ), Chitosan (TQ), Lecithin đậu nành (TQ), Tween 80 (TQ), Carbopol 940 (TQ), HPMC E15 (TQ), Triethanolamin (TQ), dicloromethan (TQ), methanol (TQ), acid acetic (TQ), màu đỏ dầu Amaranth E123 (Ấn Độ).

2.2. Thiết bị. Cân phân tích OHAUS PA214, máy khuấy từ gia nhiệt IKA C-MAG HS 7, máy đo quang phổ UV-VIS Agilent Cary 60, máy siêu âm Q500, bể điều nhiệt Memmert, máy đo pH Hanna Instrument, máy ly tâm Hettich Universal-320/320R.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp bào chế hệ P.M: Hệ P.M được bào chế sử dụng phương pháp nhũ hoá bốc hơi dung môi. Hoà tan piperin và lecithin trong 5 ml dicloromethan. Dung dịch A: Hoà tan chitosan và tween 80 trong 20 ml dung dịch acid acetic 0,5% (pH 4,5-4,7). Dung dịch B: Hoà tan tween 80 và natri alginate trong 20 ml nước cất (pH 4,5-4,7). Phối hợp dung dịch dược chất vào dung dịch A, sử dụng thiết bị máy siêu âm đầu

dò (công suất 100W, 5 phút) kết hợp với máy khuấy từ (tốc độ 250 vòng/phút), nhiệt độ 4-8°C. Sau khi siêu âm, nhỏ từ từ dung dịch B vào hỗn dịch vừa thu được, kết hợp khuấy từ (tốc độ 250 vòng/phút). Khuấy bay hơi dung môi trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng, tốc độ khuấy 1000 vòng/phút. Hỗn dịch sau khi bào chế được bảo quản ở nhiệt độ 4°C để tiến hành đánh giá các đặc tính của hệ vi tiểu phân.

2.3.2. Phương pháp đánh giá các đặc tính hệ P.M

Phương pháp định lượng: Định lượng piperin bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV-VIS ở bước sóng cực đại $\lambda_{max} = 343$ nm. Nhóm nghiên cứu đã thẩm định phương pháp và xây dựng phương trình đường chuẩn: $y = 0,0968x + 0,0051$ (y là độ hấp thụ quang, x là nồng độ piperin ($\mu\text{g/ml}$), mẫu trắng sử dụng là methanol).

Kích thước tiểu phân, PDI và thế zeta: Mẫu được phân tán vào lượng nước cất vừa đủ sao cho chỉ số đếm (count rate) nằm trong khoảng 200 – 400 kcps. Mẫu được đo bằng máy Zetasizer NanoZS90.

Đánh giá hiệu suất bao gói dược chất (Encapsulation efficiency): Hiệu suất bao gói dược chất được xác định gián tiếp thông qua việc xác định lượng dược chất tự do và lượng dược chất toàn phần có trong hệ vi tiểu phân. Mẫu thử xác định lượng dược chất toàn phần: Hút chính xác 2 ml hỗn dịch bào chế được vào bình định mức 10 ml. Thêm khoảng 6 ml methanol, đậy kín, lắc kỹ, đun cách thủy 60°C trong thời gian 30 phút, sau đó làm nguội. Bổ sung methanol đến vạch định mức, làm lạnh ở 2-8°C, lọc qua màng lọc 0,45 μm , sau đó định lượng dược chất bằng máy đo quang phổ UV-VIS. Mẫu thử xác định lượng dược chất tự do: Hút chính xác 2 ml hỗn dịch bào chế được vào ống ly tâm có màng siêu lọc 10000 Da, tiến hành ly tâm ở tốc độ 4400 vòng/phút trong 30 phút, nhiệt độ 25°C. Dịch lọc thu được định lượng dược chất bằng máy đo quang phổ UV-VIS. Hiệu suất bao gói dược chất được tính theo công thức:

$$\frac{m_{tp} - m_{td}}{m_{tp}}$$

$$EE (\%) = \frac{m_{tp} - m_{td}}{m_{tp}} \times 100 (\%)$$

Trong đó: m_{tp} : khối lượng dược chất toàn phần trong hỗn dịch (μg)

m_{td} : khối lượng dược chất tự do trong hỗn dịch (μg)

2.3.3. Phương pháp bào chế gel chứa hệ P.M: Ngâm trương nở HPMC và carbopol lần lượt vào hỗn dịch P.M. Trung hoà hệ gel chứa

carbopol bằng triethanolamin 10%. Thêm glycerin và dung dịch chất bảo quản nipagin và nipasol vào hệ gel, khuấy trộn nhẹ nhàng cho đến khi gel đạt được trạng thái đồng nhất.

2.3.4. Phương pháp đánh giá hệ gel chứa tiểu phân nano piperin:

Hình thức: Quan sát về thể chất, màu sắc, độ đồng nhất của gel bằng mắt thường.

pH: Cân khoảng 0,1 g gel, pha loãng 10 lần bằng nước cất, sau đó tiến hành đo pH.

Đánh giá khả năng tạo gel trong ống nghiệm: Cho 5 ml chế phẩm gel đã bào chế vào trong ống nghiệm thủy tinh, duy trì ở nhiệt độ 37±1°C. Thêm vào ống 1 ml dung dịch đỏ amaranth 1%. Quan sát thời gian bắt đầu tạo gel và khoảng thời gian duy trì trạng thái gel. Khả năng tạo gel của các công thức được phân loại thành 4 nhóm: (-) Không tạo gel; (+) Gel hình thành sau vài phút và phân tán nhanh chóng; (++) Tạo gel ngay lập tức, duy trì trong vài giờ; (+++) Tạo gel ngay lập tức, duy trì trong thời gian dài.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả xây dựng công thức bào chế hệ P.M

*** Khảo sát ảnh hưởng của các thông số liên quan đến quy trình bào chế**

- Hệ P.M được bào chế bằng phương pháp nhũ hoá bốc hơi dung môi, với thành phần công thức: 10 mg piperin, 0,3% lecithin trong 5 ml pha dầu. Các thông số quy trình được khảo sát bao gồm: nhiệt độ phối hợp hai pha, công suất siêu âm, thời gian siêu âm.

- Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ phối hợp hai pha: 25°C và 2-8°C. Hệ P.M tạo thành được đánh giá KTTP, PDI và thể zeta. Kết quả được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc tính của hệ P.M bào chế ở các nhiệt độ khác nhau (n=3)

Mẫu	Nhiệt độ phối hợp hai pha (°C)	KTTP (nm)	PDI	Zeta (mV)
CT1	25	205,23 ± 1,10	0,355 ± 0,044	Không đo được
CT2	2-8	206,43 ± 2,96	0,297 ± 0,009	- 26,27 ± 1,70

Kết quả khảo sát cho thấy, phối hợp hai pha ở cả hai khoảng nhiệt độ đều thu được hệ vi tiểu phân có kích thước tương tự nhau. Tuy nhiên, ở nhiệt độ phối hợp hai pha 2-8°C, hệ vi tiểu phân thu được có chỉ số đa phân tán thấp hơn, < 0,3. Thêm nữa, giá trị tuyệt đối của thể zeta là 26,27 mV, cho thấy hệ vi tiểu phân thu được khi phối hợp ở nhiệt độ 2-8°C có các tiểu phân kích thước

đồng đều hơn, ổn định hơn. Do đó, nhóm nghiên cứu lựa chọn nhiệt độ phối hợp hai pha là 2-8°C để tiếp tục thực hiện các nghiên cứu tiếp theo.

- Khảo sát ảnh hưởng của công suất siêu âm: 100W, 150W, 200W trong thời gian 5 phút. Hệ P.M tạo thành được đánh giá KTTP, PDI. Kết quả được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Đặc tính của nano piperin bào chế ở các công suất siêu âm khác nhau (n=3)

Mẫu	Công suất siêu âm (W)	KTTP (nm)	PDI
CT2	100	206,43 ± 2,96	0,297 ± 0,009
CT4	150	175,03 ± 3,05	0,326 ± 0,017
CT5	200	155,83 ± 2,54	0,371 ± 0,063

Kết quả khảo sát cho thấy, khi tăng dần công suất siêu âm, KTTP của hệ thu được sẽ giảm dần, từ 206,43±2,96 nm giảm còn 155,83 ± 2,54 nm. Tuy nhiên, giá trị PDI lại tăng lên khi tăng công suất siêu âm, CT4 và CT5 đều cho giá trị PDI > 0,3, trong khi CT2 có giá trị PDI < 0,3. Do đó, để tạo thành hệ vi tiểu phân có KTTP nhỏ và đồng đều, nhóm nghiên cứu lựa chọn công suất siêu âm là 100W để tiếp tục thực hiện các nghiên cứu tiếp theo.

- Khảo sát ảnh hưởng của thời gian siêu âm: 2 phút, 5 phút, 8 phút. Hệ P.M tạo thành được đánh giá KTTP, PDI. Kết quả được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Đặc tính của hệ P.M bào chế ở các thời gian siêu âm khác nhau (n=3)

Mẫu	Thời gian siêu âm (phút)	KTTP (nm)	PDI
CT6	2	219,77 ± 1,45	0,313 ± 0,003
CT7	5	206,43 ± 2,96	0,297 ± 0,009
CT8	8	156,57 ± 4,62	0,334 ± 0,006

Kết quả khảo sát cho thấy, khi tăng dần thời gian siêu âm, KTTP của hệ thu được sẽ giảm dần, giảm mạnh ở thời gian siêu âm 8 phút. Tuy nhiên, giá trị PDI của CT8 lớn hơn 0,3, do đó độ đồng đều của các vi tiểu phân không bằng hệ vi tiểu phân tạo thành khi siêu âm 5 phút. Vì vậy, nhóm nghiên cứu lựa chọn thời gian siêu âm là 5 phút để tiếp tục thực hiện các nghiên cứu tiếp theo.

*** Khảo sát ảnh hưởng của các thông số liên quan đến công thức bào chế**

- Hệ P.M được bào chế bằng phương pháp nhũ hoá bốc hơi dung môi, với thông số quy trình: nhiệt độ 2-8°C, công suất siêu âm là 100W, thời gian siêu âm là 5 phút. Các thông số công thức được khảo sát bao gồm: tỷ lệ chitosan/piperin (kl/kl), tỷ lệ alginat/chitosan (kl/kl), nồng độ chất diện hoạt (tween 80, lecithin), tỷ lệ pha dầu/pha nước.

- Khảo sát tỷ lệ chitosan/piperin (kl/kl): 0,25/1, 0,5/1, 0,75/1 và 1/1 (kl/kl). Hệ P.M tạo thành được đánh giá KTTTP, PDI. Kết quả được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Đặc tính của hệ P.M được bào chế ở các tỷ lệ chitosan/piperin khác nhau (n=3)

Mẫu	Tỷ lệ chitosan/piperin (kl/kl)	KTTTP (nm)	PDI
CT9	0,25/1	147,03±1,26	0,430±0,005
CT10	0,5/1	206,43±2,96	0,297±0,009
CT11	0,75/1	Có tiểu phân quan sát được bằng mắt thường	
CT12	1/1	Có tiểu phân quan sát được bằng mắt thường	

Kết quả khảo sát cho thấy, khi tăng dần tỷ lệ chitosan/piperin từ 0,25/1 lên 0,5/1, KTTTP của hệ thu được tăng dần, giá trị PDI giảm dần. Tiếp tục tăng tỷ lệ chitosan/piperin đến 0,75/1 và 1/1 thì hệ tạo thành có các tiểu phân lắng xuống đáy, quan sát được bằng mắt thường ngay sau khi bốc hơi dung môi. Do đó, nhóm nghiên cứu lựa chọn tỷ lệ chitosan/piperin bằng 0,5/1 để tiến tục thực hiện các nghiên cứu tiếp theo.

- Khảo sát tỷ lệ alginat/chitosan (kl/kl): 1/1, 3/1, 5/1. Hệ P.M tạo thành được đánh giá KTTTP, PDI. Kết quả được trình bày ở bảng 5.

Bảng 5. Đặc tính của Hệ P.M được bào chế ở các tỷ lệ alginat/chitosan khác nhau (n=3)

Mẫu	Tỷ lệ chitosan/piperin (kl/kl)	KTTTP (nm)	PDI
CT13	1/1	206,43±2,96	0,297±0,009
CT14	3/1	234,00±5,13	0,400±0,007
CT15	5/1	349,97±12,59	0,577±0,026

Kết quả khảo sát cho thấy, khi tăng dần tỷ lệ chitosan/piperin từ 1/1 đến 5/1, KTTTP và PDI của hệ thu được đều tăng dần. Do đó, nhóm nghiên cứu lựa chọn tỷ lệ chitosan/piperin là 1/1, thu được hệ có KTTTP và PDI nhỏ nhất, để tiếp tục thực hiện các nghiên cứu tiếp theo.

- Khảo sát nồng độ chất điện hoạt:

+ Khảo sát nồng độ Tween 80: 0,5%, 1,0%, 1,5%, 2%. Hệ P.M tạo thành được đánh giá KTTTP, PDI. Kết quả được trình bày ở bảng 6.

Bảng 6. Đặc tính của hệ P.M được bào chế ở các nồng độ Tween 80 khác nhau (n=3)

Mẫu	Nồng độ Tween 80 (%)	KTTTP (nm)	PDI
CT16	0,5	258,70±3,02	0,352±0,039

CT17	1,0	224,23±0,55	0,378±0,014
CT18	1,5	206,43±2,96	0,297±0,009
CT19	2,0	160,57±3,28	0,359±0,035

Kết quả khảo sát cho thấy, khi tăng dần nồng độ Tween 80, hệ thu được có KTTTP giảm dần, tuy nhiên giá trị PDI tăng cao khi nồng độ Tween 80 tăng lên 2%. Do đó, nhóm nghiên cứu lựa chọn nồng độ Tween 80 là 1,5% để tiếp tục thực hiện các nghiên cứu tiếp theo.

+ Khảo sát nồng độ Lecithin: Khảo sát nồng độ Lecithin: 0,3%, 0,4% và 0,5%. Hệ P.M tạo thành được đánh giá EE (%). Kết quả được trình bày ở bảng 7.

Bảng 7. Đặc tính của hệ P.M được bào chế ở các nồng độ Lecithin khác nhau (n=3)

Mẫu	Nồng độ lecithin (%)	EE (%)
CT20	0,3	54,75 ± 0,48
CT21	0,4	65,84 ± 0,39
CT22	0,5	83,45 ± 0,25

Kết quả khảo sát cho thấy, khi tăng dần nồng độ lecithin, khả năng nạp dược chất vào túi mang tăng dần, tăng từ 54,75% đến 83,45%. Do đó, nhóm nghiên cứu lựa chọn nồng độ lecithin là 0,5%, để thu được hệ vi tiểu phân có tỷ lệ bao gói dược chất tốt nhất, cho các nghiên cứu tiếp theo.

- Khảo sát tỷ lệ pha dầu/pha nước: Khảo sát tỷ lệ thể tích pha dầu/pha nước: 1/10, 1/8 và 1/6. Hệ P.M tạo thành được đánh giá KTTTP, PDI. Kết quả được trình bày ở bảng 8.

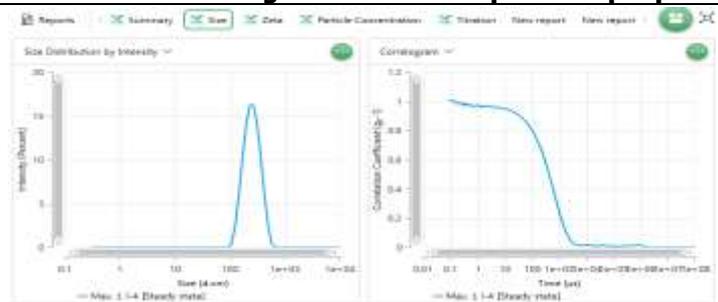
Bảng 8. Đặc tính của hệ P.M được bào chế ở các tỷ lệ thể tích pha dầu/pha nước khác nhau (n=3)

Mẫu	Thể tích pha nước (ml)	Thể tích pha dầu (ml)	KTTTP (nm)	PDI
CT23	50	5	140,43 ± 3,96	0,435 ± 0,057
CT24	40	5	206,43 ± 2,96	0,297 ± 0,009
CT25	30	5	141,87 ± 3,69	0,395 ± 0,053

Kết quả khảo sát cho thấy, tỷ lệ khi tăng dần tỷ lệ pha dầu/nước từ 5/50 đến 5/40, KTTTP của hệ thu được tăng dần, giá trị PDI giảm dần. Khi tiếp tục tăng dần tỷ lệ pha dầu/nước từ 5/40 đến 5/30, KTTTP của hệ thu được giảm dần, tương ứng với giá trị PDI tăng dần. Tỷ lệ thể tích pha dầu/pha nước khoảng 5/40 cho hệ có KTTTP nhỏ và chỉ số PDI tốt nhất. Do đó, nhóm nghiên cứu lựa chọn tỷ lệ pha dầu/pha nước là 5/40 để thực hiện các nghiên cứu tiếp theo.

*** Từ các kết quả nghiên cứu trên, nhóm nghiên cứu đã lựa chọn công thức bào chế hệ P.M như sau:**

Thông số công thức		Phân bố KТП của công thức bào chế hệ P.M được lựa chọn
Piperin	10 mg	
Chitosan	5 mg	
Alginate	5 mg	
Tỷ lệ pha dầu/pha nước	1/8	
Tween 80	1,5%	
Lecithin	0,5%	
Thông số quy trình		
Nhiệt độ phối hợp hai pha	2-8°C	
Thời gian siêu âm	5 phút	
Công suất siêu âm	100 W	



3.2. Kết quả xây dựng công thức bào chế gel chứa hệ P.M

*** Khảo sát nồng độ tá dược tạo gel:** Carbopol 940 và HPMC E15 được lựa chọn làm tá dược tạo gel chứa hệ P.M. Để lựa chọn công thức gel có độ nhớt và khả năng bám dính phù hợp, tiến hành bào chế các công thức gel sử

dụng kết hợp Carbopol 940 và HPMC E15 với các nồng độ khác nhau theo phương pháp đã nêu ở phần phương pháp nghiên cứu. Gel chứa hệ P.M sau khi được bào chế được đánh giá cảm quan, độ ổn định của pH gel sau khi bào chế và sau 2 tuần ở nhiệt độ phòng. Kết quả được trình bày ở bảng 9.

Bảng 9. Đặc tính của gel chứa hệ P.M khi bào chế bằng các nồng độ tá dược tạo gel khác nhau (n=3)

	Carbopol 940 (%)	HPMC E15 (%)	Cảm quan	pH	pH (sau 2 tuần)	Hình ảnh gel
G1	0,3	0,6	Loãng, khó bám dính trên da	6,25 ± 0,86	6,25 ± 0,46	
G2	0,5	0,6	Loãng, có thể bám dính trên da, dễ bị rửa trôi	6,17 ± 0,58	6,17 ± 0,27	
G3	0,8	0,6		6,12 ± 0,32	6,12 ± 0,28	
G4	0,8	1,0	Loãng, dễ bám dính trên da, dễ bị rửa trôi	6,03 ± 0,49	6,03 ± 0,38	
G5	0,8	1,5		5,88 ± 0,36	5,87 ± 0,12	
G6	0,8	2	Hơi đặc, bám dính trên da tốt	5,81 ± 0,31	5,81 ± 0,21	
G7	0,8	2,5	Đặc, khó phân tán trên da	5,76 ± 0,26	5,75 ± 0,49	

Kết quả khảo sát cho thấy, các công thức gel đều tạo được hệ gel đồng nhất, thể chất mịn, pH phù hợp với da, và giá trị pH thay đổi không có ý nghĩa thống kê sau 2 tuần bảo quản ở nhiệt độ thường.

*** Đánh giá khả năng tạo gel trong ống nghiệm của các công thức gel (G1-G7).** Khả năng tạo gel trong ống nghiệm có kết quả được trình bày ở Bảng 10.

Bảng 10. Khả năng tạo gel trong ống nghiệm của các công thức G1-G7.

Kết quả khảo sát cho thấy, công thức G1 không tạo thành gel, dung dịch màu phân tán trong toàn bộ ống nghiệm. Công thức G2 và G3 có tạo gel sau vài phút, nhưng gel nhanh bị dung dịch màu phân tán. Công thức G4, G5 có tạo thành gel sau khi cho vào, gel duy trì được trong khoảng 1 – 2 giờ. Công thức G6, G7 có tạo

thành gel ngay sau khi cho vào, gel duy trì được trong khoảng 5 – 6 giờ.

	Khả năng tạo gel	Hình ảnh
G1	-	
G2	+	
G3	+	
G4	++	
G5	++	
G6	+++	
G7	+++	

Chú thích: (-): không tạo gel, (+): gel hình thành sau vài phút và phân tán nhanh, (++) gel hình thành ngay, duy trì trong vài giờ, (+++): gel hình thành ngay, duy trì trong thời gian dài.

Từ các khảo sát trên, nhóm nghiên cứu lựa chọn công thức G6, với khả năng tạo gel tốt, duy

trì được trong khoảng thời gian 5-6 giờ, có khả năng bám dính tốt trên da là công thức tạo gel chứa hệ P.M.

IV. BÀN LUẬN

Piperin là một hợp chất với nhiều tác dụng dược lý và tiềm năng khai thác tốt, do đó một số nghiên cứu trong nước và trên thế giới về bào chế dạng vi tiểu phân để cải thiện sinh khả dụng của piperin đã được tiến hành. Trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu sử dụng phương pháp nhũ hoá bốc hơi dung môi, là phương pháp tương đối đơn giản, không yêu cầu các thiết bị phức tạp, dễ dàng tạo ra tiểu phân có kích thước cỡ nano. Trong quá trình bào chế hệ P.M, các yếu tố về nhiệt độ phối hợp hai pha, thời gian siêu âm và công suất siêu âm đều ảnh hưởng lớn đến KTTP và PDI của hệ. KTTP giảm dần khi tăng dần thời gian siêu âm và công suất siêu âm; nhiệt độ phối hợp hai pha 2-8°C cho hệ bền vững, với giá trị tuyệt đối thế zeta là $26,27 \pm 1,7$. Các yếu tố về công thức cũng gây ảnh hưởng đến KTTP và PDI của hệ nano tạo thành, ngoài ra nồng độ % của lecithin còn ảnh hưởng mạnh đến khả năng nạp được chất vào túi mang, hiệu suất tăng khi tăng nồng độ lecithin. Sự kết hợp giữa Carbopol 940 và HPMC E15 tạo ra hệ gel đồng nhất, tính bám dính tốt và độ ổn định cao, phù hợp nhất ở nồng độ 0,8% (Carbopol 940) và 2,0% (HPMC E15). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Ravi Sheshala và cộng sự khi phát triển công thức gel chứa sulfacetamid sodium dạng nhỏ mắt với 0,8% carbopol 940 và 1,5% HPMC E4M [6].

Công suất siêu âm quá lớn hoặc thời gian siêu âm kéo dài có thể gây ra hiện tượng đông tụ hoặc tan rã của các tiểu phân nano. Nghiên cứu của Hugo Espinosa-Andrews và cộng sự về nhũ tương nano curcumin sử dụng lecithin hydroxyl hóa cho thấy sự ảnh hưởng của biên độ và thời gian siêu âm đến kích thước hạt và chỉ số đa phân tán PDI. Khi sử dụng biên độ 92% trong 12 phút đã cho KTTP giọt nhũ tương nano là 122,2 nm, PDI 0,13 [7], nhưng khi tăng năng lượng siêu âm có thể gây hiện tượng xử lý quá mức (over-processing) làm tăng kích thước các giọt nhũ tương. Nhiệt sinh ra từ quá trình đồng nhất hóa bằng đầu dò siêu âm có thể làm bay hơi pha dầu trước khi quá trình đồng nhất hóa hoàn thành, làm ảnh hưởng tới độ ổn định của nhũ tương mới hình thành, gây kết tụ các hạt tiểu phân và làm ảnh hưởng tới kích thước tiểu phân và sự phân bố hạt nano [8]. Nghiên cứu của Tushar Sharrma và cộng sự độ ổn định nhiệt của nhũ tương pickering dầu trong nước cho

thấy rằng nếu chỉ có mỗi chất hoạt động bề mặt thì độ ổn định nhiệt của nhũ tương rất kém [9]. Do đó cần kiểm soát nhiệt độ bằng cách làm lạnh trước và trong khi siêu âm.

V. KẾT LUẬN

Đã bào chế thành công hệ P.M bằng phương pháp nhũ hoá bốc hơi dung môi với công thức bào chế: piperin (10 mg/40 ml pha nước), tỷ lệ chitosan/piperin là 0,5/1 (kl/kl), tỷ lệ alginat/chitosan (kl/kl): 1/1, nồng độ Tween 80 là 1,5%, nồng độ Lecithin là 0,5%. Hệ tạo thành có KTTP là $206,43 \pm 2,96$ nm, hệ số phân bố kích thước PDI là $0,297 \pm 0,09$, hiệu suất bao gói là $83,45 \pm 0,25\%$.

Đã xây dựng được công thức bào chế được gel chứa hệ P.M sử dụng tá dược tạo gel Carbopol 940 0,8% và HPMC E15 2,0%. Gel tạo thành cho tính chất cảm quan đặc trưng, bám dính tốt trên da, pH phù hợp với da và không thay đổi sau 2 tuần bảo quản ở nhiệt độ thường.

VI. KIẾN NGHỊ

Nhóm nghiên cứu sẽ tiếp tục đánh giá khả năng thẩm qua da của gel chứa hệ P.M.

VII. LỜI CẢM ƠN

Một phần kinh phí thực hiện nghiên cứu này được tài trợ bởi Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, mã số đề tài HPMU.ĐTCS.2024.20

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ørsted HC. Über das Piperin, ein neues Pflanzenalkaloid. *J Chem Phys* 1820; 29: 80–82.
2. Lu H, Gong H, Du J, et al. Piperine ameliorates psoriatic skin inflammation by inhibiting the phosphorylation of STAT3. *Int Immunopharmacol* 2023; 119: 110221.
3. Chapoval S, Dasgupta P, Dorsey NJ, et al. Regulation of the T helper cell type 2 (Th2)/T regulatory cell (Treg) balance by IL-4 and STAT6. *J Leukoc Biol* 2010; 87: 1011–1018.
4. Politi FAS, Carvalho SG, Rodero CF, et al. Piperine-loaded nanoparticles incorporated into hyaluronic acid/sodium alginate-based membranes for the treatment of inflammatory skin diseases. *Int J Biol Macromol* 2023; 227: 736–748.
5. Suruchi Singh, Harsh Rastogi, Varsha Singh, et al. Alginate based Nanoparticles and Its Application in Drug Delivery Systems. *J Pharm Negat Results* 2022; 13: 1463–1469.
6. Sheshala R, Ming NJ, Kok YY, et al. Formulation and characterization of pH induced in situ gels containing sulfacetamide sodium for ocular drug delivery: A combination of Carbopol®/HPMC polymer. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* 2019; 53: 654–662.
7. Espinosa-Andrews H, Páez-Hernández G. Optimization of ultrasonication curcumin-hydroxylated lecithin nanoemulsions using

response surface methodology. *J Food Sci Technol* 2020; 57: 549–556.

8. **Kumar H, Kumar V.** Ultrasonication assisted formation and stability of water-in-oil nanoemulsions: Optimization and ternary diagram analysis. *Ultrason Sonochem* 2018; 49: 79–88.
9. **Sharma T, Kumar GS, Chon BH, et al.** Thermal stability of oil-in-water Pickering emulsion in the presence of nanoparticle, surfactant, and polymer. *J Ind Eng Chem* 2015; 22: 324–334.

TIẾN BỘ MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP CỘT SỐNG THỂ TRỰC BẰNG THUỐC ỨC CHẾ JANUS KINASE

Dương Minh Trí¹, Trần Gia Bảo¹, Huỳnh Thị Trang Thanh¹

TÓM TẮT

Viêm khớp cột sống thể trực (VKCSTT) là một bệnh viêm mạn tính ảnh hưởng chủ yếu đến cột sống và khớp cùng chậu, với cơ chế bệnh sinh phức tạp liên quan đến trục cytokine tiền viêm và tín hiệu JAK-STAT. Gần đây, các thuốc ức chế Janus kinase (JAK) như tofacitinib, upadacitinib và filgotinib đã được nghiên cứu rộng rãi trong điều trị VKCSTT. Dù mang lại nhiều lợi điểm như đường dùng thuận tiện, tác động đa cytokine và cải thiện nhanh triệu chứng, thuốc ức chế JAK vẫn còn nhiều tranh cãi khi dùng dài hạn. Bài viết này trình bày tổng quan cơ chế bệnh sinh liên quan đến hệ thống JAK-STAT, tổng hợp dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng pha II và III, đánh giá hiệu quả điều trị, tính an toàn, cũng như những khuyến cáo lâm sàng hiện hành của nhóm thuốc ức chế JAK trong điều trị VKCSTT. **Từ khóa:** viêm khớp cột sống thể trực, JAK, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib, JAK-STAT, điều trị nhắm trúng đích.

SUMMARY

RECENT ADVANCE IN THE TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS WITH JANUS KINASE INHIBITORS

Axial spondyloarthritis (axSpA) is a chronic inflammatory disease that primarily affects the spine and sacroiliac joints. Its pathogenesis is complex, involving pro-inflammatory cytokine networks and the JAK-STAT signaling pathway. In recent years, Janus kinase (JAK) inhibitors—such as tofacitinib, upadacitinib, and filgotinib—have been extensively studied as potential therapeutic options for axSpA. Despite their advantages—such as oral administration, broad cytokine inhibition, and rapid symptom relief—the long-term use of JAK inhibitors remains a subject of debate due to ongoing safety concerns. This review provides a comprehensive overview of the JAK-STAT-related immunopathogenesis of axSpA, synthesizes data from phase II and III clinical trials, and critically evaluates the efficacy, safety profile, and current clinical recommendations regarding the use of JAK

inhibitors in the treatment of axSpA.

Keywords: Axial Spondyloarthritis, Janus Kinase, JAK Inhibitor, Tofacitinib, Upadacitinib, Filgotinib, JAK-STAT Pathway.

I. TỔNG QUAN

Viêm khớp cột sống thể trực (VKCSTT) là nhóm bệnh lý viêm mạn tính thuộc nhóm bệnh lý cột sống dính khớp, đặc trưng bởi đau lưng và có tổn thương hoặc không tổn thương trên Xquang, cùng với các biểu hiện ngoài khớp như vẩy nến, viêm màng bồ đào, viêm ruột. Yếu tố di truyền nổi bật nhất là kháng nguyên bạch cầu người HLAB27. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng ở những quần thể dương tính với HLA-B27, tỷ lệ mắc bệnh khoảng 5%–6%¹. Hiện nay, phân loại chẩn đoán axSpA được áp dụng rộng rãi nhất là tiêu chuẩn New York đã sửa đổi². Điều trị hiện nay chủ yếu gồm thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs), thuốc sinh học kháng TNFα và IL-17, tuy nhiên nhiều bệnh nhân vẫn không đạt đáp ứng đầy đủ, hoặc mất dần đáp ứng thuốc theo thời gian, làm tăng gánh nặng chi phí y tế cũng như ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng sống.

Cơ chế sinh bệnh viêm mạn tính của viêm khớp cột sống thể trực (VKCSTT) rất phức tạp, đa yếu tố, liên quan đến trục cytokine tiền viêm, tương tác giữa yếu tố di truyền (HLAB27, ERAP1/2), miễn dịch bẩm sinh và thích ứng. Các cytokine này truyền tín hiệu chủ yếu thông qua hệ thống janus kinase (JAK), một nhóm thuốc mới gọi là thuốc ức chế Janus kinase (JAK) trở thành một chiến lược tiềm năng phong tỏa đồng thời nhiều con đường viêm. Ban đầu nhóm thuốc ức chế JAK chỉ được ứng dụng trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, sau đó được mở rộng trong điều trị các tình trạng viêm khác cụ thể trong đó có VKCSTT. Các khuyến nghị của EULAR từ năm 2020 xem xét việc sử dụng thuốc ức chế JAK như một liệu pháp sau thất bại với csDMARD và bDMARD². Ưu điểm vượt trội của thuốc ức chế JAK là dạng uống, tác động đa

¹Bệnh viện Nhân dân Gia Định

Chịu trách nhiệm chính: Dương Minh Trí

Email: huynhvanan124@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.10.2025

Ngày phản biện khoa học: 14.11.2025

Ngày duyệt bài: 3.12.2025