

ĐẶC TÍNH HÓA LÝ CỦA TINH BỘT HẠT MÍT CARBOXYMETHYL CROSS-LINK ỨNG DỤNG LÀM TÁ DƯỢC RÃ TRONG THUỐC VIÊN NÉN

Lê Thị Hồng Thúy, Quách Tấn Năng, Phạm Huy Vũ,
Nguyễn Thị Ngọc Diễm, Huỳnh Phúc Như Anh, Nguyễn Thị Lương*
Trường Đại học Công Thương Thành phố Hồ Chí Minh

*Email: luongnt@huit.edu.vn

Ngày nhận bài: 10/8/2023; Ngày nhận bài sửa: 31/8/2023; Ngày chấp nhận đăng: 08/9/2023

TÓM TẮT

Bài báo này trình bày kết quả xác định đặc tính hóa lý của tinh bột hạt mít carboxymethyl cross-link (CCJS) ứng dụng làm tá dược rã trong thuốc viên nén. CCJS tạo thành có độ thể nhóm carboxymethyl là 0,33 và độ tạo liên kết cross-link là 0,082. Kết quả vi ảnh SEM và phổ XRD cho thấy phản ứng kép carboxymethyl hóa và tạo cross-link trong tinh bột hạt mít (JS) chỉ xảy ra trên bề mặt hạt tinh bột và ở vùng vô định hình với sự tham gia chủ yếu của amylose. Phổ FTIR của CCJS xuất hiện của peak tại 1731 cm^{-1} , đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm C=O chứng tỏ phản ứng carboxymethyl hóa đã xảy ra. Tính chất của CCJS đã thay đổi rất lớn so với JS, nhưng lại hoàn toàn tương đồng với tá dược thương phẩm explotab. Độ hòa tan, khả năng trương nở và độ thấm ướt của CCJS tăng đáng kể so với JS, chỉ số Carr là 22,15 đạt tiêu chuẩn làm tá dược rã. Viên nén paracetamol sử dụng CCJS làm tá dược rã đã được đánh giá về độ rã, độ đồng đều khối lượng và hàm lượng, cho kết quả phù hợp với tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V. Điều này cho thấy CCJS có tiềm năng thay thế các tá dược rã thương mại trong bào chế viên nén.

Từ khóa: Carboxymethyl, cross-link, explotab, tinh bột, hạt mít, tá dược rã.

1. MỞ ĐẦU

Tinh bột, một polymer tự nhiên gồm các phân tử glucose liên kết với nhau tạo thành amylose và amylopectin, được sử dụng rộng rãi làm tá dược trong nhiều loại thuốc, đóng vai trò chất độn, chất dính và tác nhân rã nhanh [1]. Tuy nhiên, do hạn chế về một số tính chất hóa lý nên tinh bột tự nhiên chủ yếu sử dụng làm chất độn. Việc biến tính tinh bột tự nhiên, bằng phương pháp vật lý hoặc hóa học, thường dẫn đến tinh bột biến tính với chức năng được cải thiện. Một số phương pháp biến tính tinh bột phổ biến như tiền hồ hóa, xử lý acid, liên kết ngang, hydroxypropyl hóa và carboxymethyl hóa. Các phản ứng này có thể tiến hành riêng lẻ, tuần tự hoặc đồng thời. Sự kết hợp của phản ứng carboxymethyl hóa và tạo cross-link đã được công bố trên một số loại tinh bột tự nhiên, sử dụng nhiều loại tác nhân liên kết ngang [2, 3].

Tinh bột carboxymethyl (CMS) là sản phẩm tinh bột biến tính hóa học có nhiều ứng dụng trong công nghiệp thực phẩm và dược phẩm [4, 5], được tạo thành từ phản ứng của tinh bột với monochloacetic acid hoặc sodium monochloacetate trong môi trường kiềm [6, 7]. CMS được tạo thêm cross-link dạng phosphate bằng cách cho phản ứng với sodium trimetaphosphate (STMP) trong môi trường kiềm. Phản ứng carboxymethyl hóa làm tăng tính ưa nước và tăng khả năng hấp thụ nước cũng như khả năng hòa tan của tinh bột, trong khi phản ứng tạo cross-link lại làm giảm khả năng hòa tan trong nước do tạo cầu nối giữa các chuỗi tinh bột [3].

Hiện nay, nhu cầu tinh bột trong các sản phẩm thực phẩm thiết yếu ngày càng gia tăng, gây áp lực lớn lên nguồn cung cấp tài nguyên thiên nhiên. Trước thực trạng này, các nghiên cứu về tinh bột đang tập trung vào việc khai thác những nguồn tinh bột ít phổ biến nhưng có sản lượng dồi dào như tinh bột từ hạt, củ và rễ, nhằm mở rộng các tính chất ứng dụng của tinh bột. Việc phân tách, biến tính và nghiên cứu ứng dụng tinh bột từ các nguồn ít phổ biến được xem là một hướng đi đầy triển vọng, giúp giảm thiểu sự cạnh tranh với nguồn tinh bột phục vụ nhu cầu tiêu dùng hàng ngày của con người.

Hạt mít (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) chiếm khoảng 20% tinh bột theo lượng chất khô, có khả năng được tách và thu hồi để sử dụng trong công nghiệp. Các nghiên cứu tinh bột hạt mít cho thấy nó có một số tính chất hóa lý độc đáo như tính chất nhiệt và cơ học, khả năng kháng acid so với các loại tinh bột thông thường [8-10]. Việc sử dụng tinh bột hạt mít chỉ giới hạn trong các sản phẩm thực phẩm và một số ứng dụng dược phẩm [11-13]. Tinh bột hạt mít carboxymethyl đã được nghiên cứu và ứng dụng làm tá dược rã trong viên nén. Tuy nhiên, do khả năng hút nước mạnh, tinh bột này có nhược điểm là thấm nước không đồng đều. Khi tiếp xúc với nước, cấu trúc hạt bị phá vỡ nhanh chóng, hình thành một lớp màng bao quanh, hạn chế sự thấm nước vào bên trong và làm chậm quá trình rã của viên nén [11]. Vì vậy, cần thiết phải có công đoạn làm bền cấu trúc hạt tinh bột trước khi carboxymethyl hoá bằng cách tạo các cross-link phù hợp để có thể tạo ra tinh bột biến tính có đặc tính rã tốt hơn.

Ở Việt Nam, mít được trồng phổ biến tại khu vực đồng bằng sông Cửu Long, với sản lượng ước tính khoảng 33 nghìn tấn mỗi năm. Tuy nhiên, chỉ khoảng 10% sản lượng thu hoạch được tiêu thụ dưới dạng quả tươi, trong khi 90% còn lại được chế biến tại các doanh nghiệp thực phẩm. Trong quá trình chế biến, phần thịt quả (phần ăn được) chỉ chiếm khoảng 28,2%, dẫn đến một lượng lớn hạt mít bị loại bỏ, gây ra những thách thức đáng kể trong việc xử lý chất thải và bảo vệ môi trường. Do đó, việc tận dụng hạt mít – một phụ phẩm có giá trị sử dụng cao – để tạo ra các sản phẩm có giá trị gia tăng không chỉ giúp giảm thiểu ô nhiễm môi trường mà còn góp phần nâng cao hiệu quả sử dụng nguồn nguyên liệu. Bài báo này giới thiệu kết quả chế tạo tinh bột hạt mít carboxymethyl cross-link và đánh giá đặc tính dược phẩm của nó như là một tá dược rã trong thuốc viên nén.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu, hóa chất

Tinh bột hạt mít (JS) được tách và thu hồi theo công bố của Lê Thị Hồng Thúy và cộng sự [6] từ hạt mít tươi thu gom tại các cơ sở chế biến mít ở huyện Tân Phú (tỉnh Đồng Nai).

Sodium trimetaphosphate (STMP), monochloacetic acid (MCA), sodium hydroxit, sodium carbonate, hydrochloric acid, acetic acid, ethanol và isopropanol là hóa chất tinh khiết phân tích của hãng XiLong chemical (Trung Quốc).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Chế tạo tinh bột hạt mít carboxymethyl cross-link (CCJS)

Quá trình tạo tinh bột cross-link được thực hiện theo phương pháp của Zodanowicz và cộng sự [14]. Hòa tan 50 g MCA trong 80 g dung dịch NaOH 50% (w/w) và 250 g methanol. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60 °C, thêm 80 g tinh bột hạt mít. Giữ nguyên nhiệt độ 60 °C và khuấy đều hệ trong 60 phút rồi thêm 40 g STMP. Hệ phản ứng tiếp tục được thực hiện trong 120 phút ở 60 °C và khuấy liên tục. Kết thúc phản ứng, trung hoà hỗn hợp bằng dung dịch CH₃COOH 1M. CCJS tạo thành được lọc và rửa bằng dung dịch ethanol 50% (v/v), sau đó được sấy khô trong tủ sấy ở 50 °C trong khoảng 14 giờ. Mức độ thế (DS) và hiệu suất thế (RE) nhóm carboxymethyl được xác định theo nghiên cứu của Sychaj và cộng sự [7], mức độ tạo cross-link (DCx) được xác định theo nghiên cứu của Deetae và cộng sự [15].

2.2.2. Đánh giá đặc tính hóa lý của CCJS

+ Đặc trưng hình thái và cấu trúc của tinh bột:

Hình thái bề mặt của hạt tinh bột được quan sát bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM) trên thiết bị FM-6510LV (JEOL, Nhật Bản).

Cấu trúc nhóm chức của tinh bột được phân tích bằng phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR), đo trên thiết bị Nicolet Impact 410 FTIR Spectrometer (Thermo Fisher Scientific, Hoa Kỳ) trong khoảng số sóng 4000-400 cm⁻¹.

Mức độ kết tinh và loại hình tinh thể của tinh bột được xác định bằng phổ nhiễu xạ tia X (XRD) sử dụng thiết bị nhiễu xạ Ronghen SIEMENS (Đức), với các thông số: bức xạ CuK α (λ = 0,15406 nm), điện áp 35 kV, cường độ dòng 35 mA, và góc quét (ω -2 θ) trong khoảng 5° - 80°.

+ Tính năng của tinh bột:

Độ hoà tan và khả năng trương nở được thực hiện theo phương pháp của Nwokocha và Williams [16]. Cân 0,5 g mẫu tinh bột vào ống ly tâm đã cân trước có chứa 10 mL nước để ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, khuấy đều, trộn kỹ trong 1 phút bằng máy trộn Vortex. Các ống được để yên trong 10 phút, sau đó ly tâm ở 3000 vòng/phút trong 15 phút. Phần nước phía trên được thu vào chén sấy đã cân trước và sấy ở 120 °C cho đến khi khối lượng không đổi. Khối lượng của phần cặn khô và cặn ướt được sử dụng để tính tỷ lệ phần trăm độ hòa tan và khả năng trương nở tương ứng.

Độ nhớt được xác định theo phương pháp của Spyckaj và cộng sự [7]. Hoà tan 10g tinh bột vào nước cất sao cho tổng khối lượng hỗn hợp đạt 200 g. Đun sôi hỗn hợp trong 10 phút để hồ hoá hoàn toàn. Độ nhớt của mẫu sau hồ hóa được xác định bằng nhớt kế quay Brookfield (Mỹ) tại nhiệt độ phòng với tốc độ khuấy 100 rpm.

Độ thấm ướt của tinh bột xác định bằng cách cân 0,5 g mẫu tinh bột vào cốc thủy tinh 250 mL chứa chính xác 100 mL nước. Thời gian thấm ướt (tính bằng giây) được ghi nhận từ khi toàn bộ mẫu được thêm vào nước đến khi mẫu hấp thụ nước hoàn toàn.

Độ trơn chảy của tinh bột được xác định trên thiết bị đo độ trơn chảy Copley BEP2 theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V mục 2.9.16.

Chỉ số Carr được sử dụng để đánh giá khả năng chịu nén của tinh bột và được xác định theo phương pháp của Nandi và cộng sự [17].

2.2.3. Thiết lập công thức bào chế viên nén

Thực hiện bào chế viên nén paracetamol 500 mg theo phương pháp tạo hạt khô với công thức tính cho một viên gồm 500 mg paracetamol, 15 mg lycatab DSH, 30 mg kollidon R 90F, 14 mg talc, 1 mg magnesium stearate, sử dụng hai loại tá dược rắn để tạo viên là explotab thương phẩm và CCJS với hàm lượng là 30 mg.

2.2.4. Đánh giá hiệu quả của tá dược

Hiệu quả của tá dược CCJS được đánh giá thông qua chất lượng viên nén paracetamol 500 mg. Các chỉ tiêu được kiểm tra theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V, bao gồm: cảm quan, độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2), độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3) và độ rắn (Phụ lục 11.6).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Chế tạo CCJS

CCJS thu được ở dạng bột mịn, màu trắng ngà, tương tự như tá dược rắn thương phẩm explotab được sử dụng trong nghiên cứu. Mức độ thế nhóm carboxymethyl là 0,33 tương ứng với hiệu suất thế là 68,20%; mức độ tạo liên kết cross-link là 0,082. Một số thành phần cơ bản của hạt mít, JS và CCJS được trình bày trong Bảng 1 cho thấy quá trình tách và thu hồi tinh bột làm giảm độ ẩm, tăng hàm lượng carbohydrate; hàm lượng protein, lipid và xơ thô đã giảm nhiều trong JS và bị loại bỏ hoàn toàn sau khi biến tính tinh bột. CCJS có độ ẩm (9,87%) cao hơn JS (9,40%) chứng tỏ khả năng hấp thụ nước của CCJS đã được cải thiện so với JS. Điều này có thể là do trong quá trình biến tính, sự hình thành các nhóm carboxymethyl ($-\text{CH}_2\text{COONa}$) và cầu nối phosphate ($\text{P}-\text{O}-\text{P}$) làm tăng số lượng nhóm hydroxyl tự do, giúp tinh bột có khả năng tương tác mạnh hơn với phân tử nước. Hàm lượng tro của CCJS (3,71%) tăng so với nguyên liệu JS (2,34%) có thể giải thích là quá trình thực hiện phản ứng chế tạo CCJS sử dụng dung môi nước-ethanol không độc hại và không tạo ra chất thải nào khác ngoài muối NaCl từ bước trung hòa, đã được loại bỏ trong các bước lọc rửa tinh bột sản phẩm, đồng thời thuốc thử STMP sử dụng tạo liên kết cross-link cũng được đánh giá là chất GRAS (thường được công nhận là an toàn theo chứng nhận của FDA). Do đó, quy trình tổng hợp CCJS không chỉ đảm bảo tính an toàn mà còn thân thiện với môi trường, phù hợp với định hướng “green chemistry”. Ngoài ra, sự gia tăng hàm lượng tro còn phản ánh sự tồn tại của một lượng nhỏ ion Na^+ và nhóm phosphate liên kết trong mạng lưới tinh bột, chứng tỏ phản ứng biến tính đã xảy ra thành công và tạo ra vật liệu có cấu trúc ổn định. Kết quả phân tích thành phần cơ bản của JS và CCJS trong Bảng 1 cho thấy hai loại tinh bột này có độ tinh khiết cao, đáp ứng các tiêu chuẩn kỹ thuật của tinh bột công nghiệp, do đó có thể được sử dụng thay thế cho các nguồn tinh bột phổ biến như ngô, sắn, khoai tây... Hàm lượng carbohydrate cao (trên 85%) cùng độ ẩm thấp là yếu tố thuận lợi giúp CCJS có độ ổn định cao, dễ bảo quản và phù hợp ứng dụng trong bào chế dược phẩm hoặc công nghiệp thực phẩm.

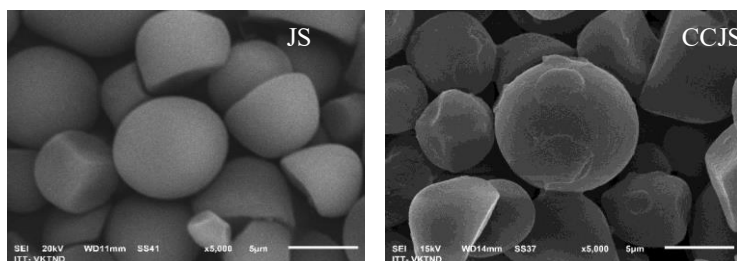
Bảng 1. Thành phần cơ bản của JS và CCJS

Tính chất vật lý	Hạt mít (*)	JS(*)	CCJS
Độ ẩm (%)	25,25 ± 0,23	9,40 ± 0,17	9,87 ± 0,31
Tro (%)	2,62 ± 0,15	2,34 ± 0,03	3,71 ± 0,19
Xơ thô (%)	2,64 ± 0,12	0,71 ± 0,18	-
Protein (%)	11,07 ± 0,21	0,71 ± 0,14	-
Lipit (%)	0,44 ± 0,17	0,19 ± 0,03	-
Carbohydrat (%)	60,62 ± 0,35	87,25 ± 0,46	86,42 ± 0,14

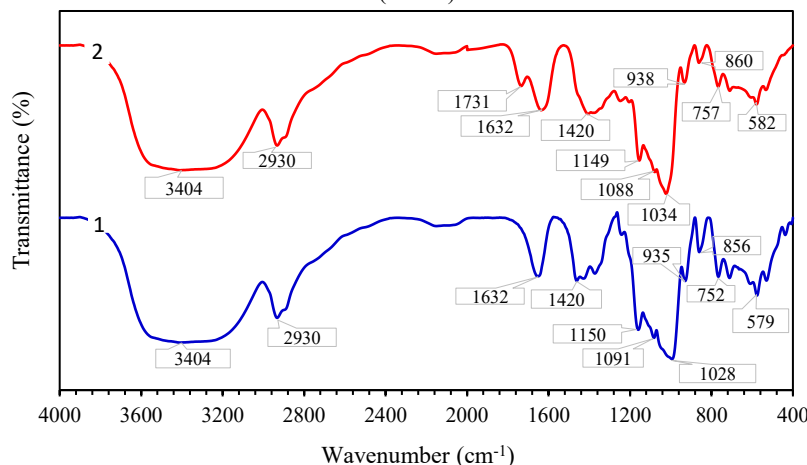
(-): không phát hiện (*) : kết quả đã công bố trước đây của nhóm [18]

3.2. Đặc tính hóa lý của CCJS

Hình thái hạt JS và CCJS được phân tích bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM) mô tả trên Hình 1 cho thấy hạt JS có dạng hình cầu hoặc nửa oval, phân tán riêng lẻ, bề mặt nhẵn và không có khuyết tật, tương tự như các kết quả đã được công bố trong các nghiên cứu [18, 19]. Sau khi thực hiện phản ứng carboxymethyl hóa và tạo cross-link, hạt CCJS có những thay đổi nhỏ so với hạt JS nguyên liệu, mặc dù hình thái hạt tinh bột được giữ nguyên nhưng bề mặt hạt không còn nhẵn, xuất hiện nhiều mảnh nhỏ khác nhau. Theo Wang và cộng sự thì các mảnh nhỏ được phát hiện trong ảnh SEM của CCJS được cho là do phản ứng tạo cross-link [20]. Điều này cũng tương tự với kết quả được báo cáo đối với tinh bột gạo carboxymethyl cross-link của Kittipongpatana và cộng sự [3].



Hình 1. Ảnh SEM (x5000) của JS và CCJS

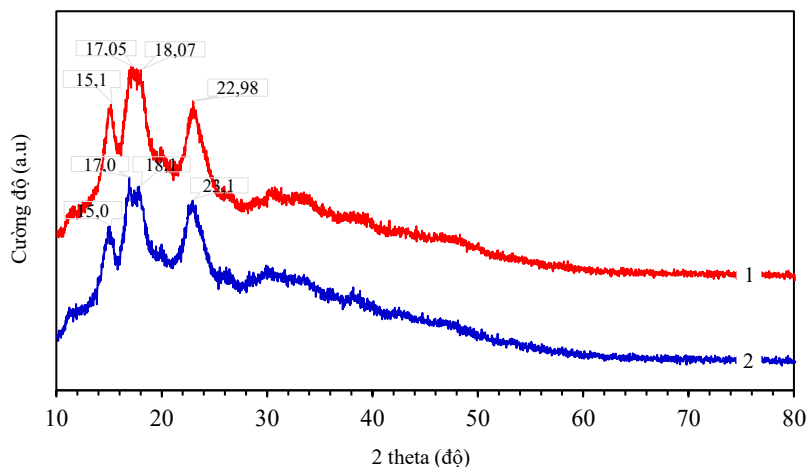


Hình 2. Phổ FTIR của tinh bột hạt mít JS (1) và CCJS (2)

Phổ FTIR của JS và CCJS được trình bày trong Hình 2 cho thấy sự tương đồng về các đặc trưng phổ của tinh bột. Cụ thể, các đỉnh hấp thụ quan sát được bao gồm: dao động khung sườn vòng pyranose (582 cm⁻¹ và 579 cm⁻¹), dao động hóa trị C-C (752 cm⁻¹ và 757 cm⁻¹), dao động biến dạng của nhóm -CH₂ (856 cm⁻¹ và 860 cm⁻¹), dao động đặc trưng của liên kết α-1,4 glycosidic (935 cm⁻¹ và 938 cm⁻¹), dao động uốn của C-H (1028 cm⁻¹ và 1034 cm⁻¹), dao động uốn C-O-H (1091 cm⁻¹ và 1088 cm⁻¹), dao động kéo bất đối xứng C-O-C (1149 cm⁻¹ và 1150 cm⁻¹), dao động uốn của -CH₂ (1420 cm⁻¹), dao động liên kết do nước hấp thụ trong vùng vô định hình của hạt tinh bột (1632 cm⁻¹), dao động hóa trị bất đối xứng

của liên kết C–H no (2930 cm^{-1}) và dao động hóa trị của liên kết O–H (3404 cm^{-1}). So sánh với các loại tinh bột phổ biến như tinh bột sắn [21], tinh bột ngô [22] và tinh bột khoai tây [23], phổ FTIR của JS không có sự khác biệt đáng kể. Tuy nhiên, đối với CCJS, xuất hiện thêm một đỉnh tại 1731 cm^{-1} , đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm C=O, chứng tỏ quá trình carboxymethyl hóa đã diễn ra. Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu về tinh bột gạo carboxymethyl cross-link của Kittipongpatana và cộng sự [3].

Giản đồ nhiễu xạ tia X của JS và CCJS được thể hiện trong Hình 3, cho thấy độ kết tinh của CCJS giảm nhẹ so với JS. Tuy nhiên, các peak kết tinh của CCJS gần như không thay đổi so với JS và vẫn giữ các đặc trưng của cấu trúc đa hình loại A. Cụ thể, có ba tín hiệu mạnh xuất hiện tại các góc $2\theta \approx 15,1^\circ$; $17,0^\circ$ và $18,1^\circ$, cùng với một phản xạ phụ tại $2\theta \approx 23,1^\circ$ [24, 25]. Điều này cho thấy quá trình carboxymethyl hóa và tạo cross-link trong tinh bột chủ yếu diễn ra tại vùng vô định hình, với sự tham gia chủ yếu của amylose, trong khi amylopectin hầu như không bị ảnh hưởng.



Hình 3. Phổ XRD của JS (1) và CCJS (2)

Kết quả Bảng 2 cho thấy CCJS và tá dược explotab có tính chất tương đương nhau. Các tiêu chí như độ nhớt, khả năng trương nở, độ hòa tan, chỉ số Carr và độ thấm ướt không khác nhau nhiều. So với tinh bột hạt mít tự nhiên thì CCJS có sự khác biệt lớn về các tính năng này. Độ nhớt của dung dịch hồ hóa CCJS 5% giảm rất nhiều so với JS (gấp 9,1 lần). Chỉ số Carr của CCJS cũng giảm so với JS cho thấy khả năng chảy đã được cải thiện tốt hơn sau khi thực hiện phản ứng carboxymethyl hóa và tạo cross-link JS. Chỉ số Carr thường được sử dụng trong dược phẩm như một dấu hiệu cho thấy khả năng nén của bột. Bột chảy tự do, mật độ khối và mật độ khai thác sẽ có giá trị gần nhau, do đó, chỉ số Carr sẽ nhỏ. Mặt khác, bột chảy kém làm tương tác giữa các hạt lớn hơn, sự khác biệt giữa mật độ khối và mật độ khai thác quan sát được sẽ lớn hơn, do đó, chỉ số Carr sẽ lớn hơn [17]. Độ hòa tan, khả năng trương nở và độ thấm ướt của CCJS tăng đáng kể so với JS. Ba tính năng này là các thông số cho biết tiềm năng của một tá dược như một chất gây rã viên thuốc. Các chất rã tốt hút nước và trương nở nhanh chóng, tạo ra lực đẩy bên trong viên chống lại các tương tác tạo liên kết giữa các hạt, dẫn đến việc viên bị vỡ [3].

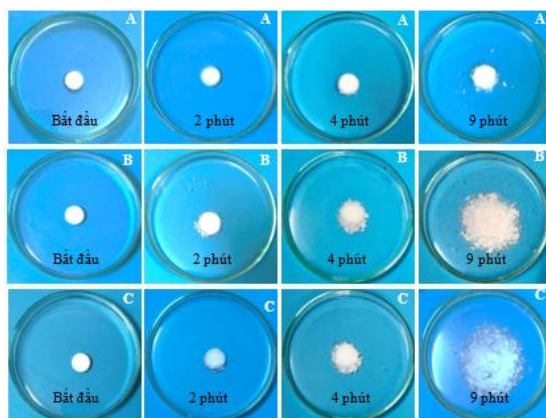
Bảng 2. Tính chất của JS và CCJS so với tá dược thương phẩm explotab

Tính chất vật lý	JS	CCJS	Explotab
Độ nhớt (cP)	$756,83 \pm 2,37$	$83,25 \pm 1,34$	$77,92 \pm 2,09$
Khả năng trương nở (g/g)	$1,93 \pm 0,61$	$24,87 \pm 0,82$	$25,12 \pm 0,38$
Độ hòa tan (%)	$2,52 \pm 1,05$	$9,20 \pm 0,13$	$8,94 \pm 0,21$
Chỉ số Carr	$28,36 \pm 2,42$	$22,15 \pm 1,39$	$21,30 \pm 1,23$
Độ thấm ướt (giây)	$0,34 \pm 0,03$	$6,22 \pm 0,41$	$6,45 \pm 0,67$

3.3. Đánh giá hiệu quả của CCJS thay thế tá dược rã trong thuốc viên nén

Dựa trên công thức bào chế viên nén paracetamol thương mại, tá dược rã explotab được thay thế bằng CCJS. Viên nén được bào chế bằng phương pháp tạo hạt khô và đánh giá chất lượng dựa trên các tiêu chuẩn và phương pháp thử theo quy định của Dược điển Việt Nam V. Thử nghiệm độ rã của viên

paracetamol 500mg sử dụng JS, CCJS, tá dược thương phẩm explotab làm chất gây rã được thể hiện trong Hình 4. Sau 2 phút tiếp xúc với nước, các viên nén chứa CCJS và explotab bắt đầu phồng lên và có biểu hiện tan rã, hiện tượng này tiếp tục tăng lên và tan hoàn toàn sau 9 phút. Ngược lại, viên nén JS không trương sau 2 phút và chỉ trương nhẹ sau 4 phút. Mặc dù viên nén chứa JS tan ra chậm hơn so với những viên nén chứa tá dược rã explotab và CCJS, nhưng thử nghiệm độ rã đã cho thấy JS cũng sở hữu đặc tính phân hủy, mặc dù không hiệu quả bằng CCJS.



Hình 4. Sự phân rã của viên nén chứa JS (A), CMJS (B), explotab (C)

Bảng 3 trình bày kết quả đánh giá chất lượng viên nén paracetamol sử dụng CCJS làm tá dược rã so với explotab. Kết quả cho thấy cả hai mẫu viên nén đều đáp ứng các tiêu chuẩn chất lượng theo quy định của Dược điển Việt Nam V. Cả hai mẫu viên đều có màu trắng kem, bề mặt đồng nhất, thành viên nguyên vẹn. Độ đồng đều khối lượng của viên chứa CCJS (602,65 mg) tương đương với viên chứa explotab (600,28 mg) và nằm trong giới hạn cho phép. Hàm lượng paracetamol trong viên chứa CCJS dao động từ 98,40% đến 102,83%, tương đương explotab (94,25% - 109,11%). Thời gian rã của viên chứa CCJS (6 phút 75 giây - 9 phút 48 giây) tương đương viên chứa explotab (6 phút 86 giây - 9 phút 27 giây), đảm bảo tiêu chuẩn về độ rã. Như vậy, CCJS cho hiệu quả tương đương explotab khi được sử dụng làm tá dược rã trong viên nén paracetamol, chứng minh khả năng thay thế trong bào chế dược phẩm.

Bảng 3. Kết quả đánh giá chất lượng viên nén sử dụng CCJS làm tá dược rã

Chỉ tiêu	CCJS	Explotab	Đánh giá(*)
Cảm quan	Viên có màu trắng kem, bề mặt đồng nhất, thành viên lành lặn	Viên có màu trắng kem, bề mặt đồng nhất, thành viên lành lặn	Đạt
Độ đồng đều khối lượng (mg)	602,65 ± 10,99 (Lệch 1,82%)	600,28 ± 8,34 (Lệch 1,39%)	Đạt (<5% so với khối lượng trung bình)
Độ đồng đều hàm lượng (%)	98,40 - 102,83	94,25 - 109,11	Đạt (85 - 115% hàm lượng trung bình)
Độ rã (phút)	6'75" - 9'48"	6'86" - 9'27"	Đạt (tan hoàn toàn)

(*): Đạt yêu cầu của Dược điển Việt Nam V.

4. KẾT LUẬN

Bằng cách thực hiện phản ứng kép carboxymethyl hóa và tạo cross-link đã chế tạo thành công CCJS với mức độ thế nhóm carboxymethyl là 0,33 và hiệu suất thế là 68,20%; mức độ tạo cross-link là 0,082. Kết quả vi ảnh SEM và phổ XRD cho thấy phản ứng tạo cross-link và carboxymethyl hóa JS chỉ xảy ra trên bề mặt hạt tinh bột và ở vùng vô định hình với sự tham gia chủ yếu của amylose. Phổ FTIR của CCJS xuất hiện peak tại vị trí 1731cm^{-1} ứng với dao động của nhóm C=O chứng tỏ đã xảy ra phản ứng carboxymethyl hóa. Độ hòa tan, khả năng trương nở và độ thấm ướt của CCJS tăng đáng kể so với JS, chỉ số Carr là 22,15 đạt tiêu chuẩn tá dược rã trong thuốc viên nén. Kết quả đánh giá độ rã và chất lượng viên nén paracetamol sử dụng CCJS làm tá dược rã cho thấy CCJS có hiệu quả tương đương với tá dược thương phẩm explotab và hoàn toàn có thể thay thế trong quá trình bào chế viên nén.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này do Trường Đại học Công Thương Thành phố Hồ Chí Minh bảo trợ và cấp kinh phí theo Hợp đồng số 144/HĐ-DCT ngày 01 tháng 10 năm 2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Desai P. M., Liew C. V., Heng P. W. S. - Review of disintegrants and the disintegration phenomena. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **105** (9) (2016) 2545–2555. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.019>
2. Kaur L., Singh J., Singh N. - Effect of cross-linking on some properties of potato (*Solanum tuberosum* L.) starches. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **86** (12) (2006) 1945–1954. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2568>
3. Kittipongpatana O. S., Chaitep W., Kittipongpatana N. - Physicochemical and pharmaceutical properties of cross-linked carboxymethyl rice starch prepared by a simultaneous dual reaction. *Cereal Chemistry Journal* **87** (3) (2010) 214–220. <https://doi.org/10.1094/cchem-87-3-0214>
4. Kittipongpatana O. S., Sirithunyalug J., Laenger R. - Preparation and physicochemical properties of sodium carboxymethyl mungbean starches. *Carbohydrate Polymers* **63** (1) (2006) 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2005.08.024>
5. Brouillet F., Bataille B., Cartilier L. - High-amylose sodium carboxymethyl starch matrices for oral, sustained drug-release: Formulation aspects and in vitro drug-release evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* **356** (1–2) (2008) 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.12.039>
6. Le T. H. T., Le N. P. T., Nguyen Q. N., Nguyen T. T., Hoang T. T. T., Nguyen T. L., Nguyen V. K., Nguyen T. T - Evaluation of reaction conditions for carboxymethylation of mung bean starch using monochloroacetic acid. *Journal of Science Technology and Food* **20** (3) (2020) 37–46.
7. Spyachaj T., Zdanowicz M., Kujawa J., Schmidt B. - Carboxymethyl starch with high degree of substitution: synthesis, properties and application. *Polimery* **58** (7/8) (2013) 503–511. <https://doi.org/10.14314/polimery.2013.503>
8. Tulyathan V., Tananu Wong K., Songjinda P., Jaiboon N. - Some physicochemical properties of jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam) seed flour and starch. *ScienceAsia* **28** (1) (2002) 37. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2002.28.037>
9. Mukprasirt A., Sajjaanantakul K. - Physico-chemical properties of flour and starch from jackfruit seeds (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) compared with modified starches. *International Journal of Food Science and Technology* **39** (3) (2004) 271–276. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2004.00781.x>
10. Tongdang T. - Some properties of starch extracted from three thai aromatic fruit seeds. *Starch - Stärke* **60** (3–4) (2008) 199–207. <https://doi.org/10.1002/star.200800641>
11. Kittipongpatana O. S., Kittipongpatana N. - Preparation and physicochemical properties of modified jackfruit starches. *LWT - Food Science and Technology* **44** (8) (2011) 1766–1773. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2011.03.023>
12. Khunkitti W., Aromdee C., Vorarat S., Chitropas P. - The potential of jackfruit starch for use as suspending agent and emulsifying agent. *Songklanakarin Journal of Science and Technology* **28** (1) (2006) 145–155.
13. Rengsutthi K., Charoenrein S. - Physico-chemical properties of jackfruit seed starch (*Artocarpus heterophyllus*) and its application as a thickener and stabilizer in chilli sauce. *LWT - Food Science and Technology* **44** (5) (2011) 1309–1313. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.12.019>
14. Zdanowicz M., Spyachaj T., Lendzion-Bieluń Z. - Crosslinked carboxymethyl starch: One step synthesis and sorption characteristics. *International Journal of Biological Macromolecules* **71** (2014) 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.04.043>
15. Deetae P., Shobsngob S., Varanyanond W., Chinachoti P., Naivikul O., Varavinit S. - Preparation, pasting properties and freeze-thaw stability of dual modified crosslink-phosphorylated rice starch. *Carbohydrate Polymers* **73** (2) (2008) 351–358. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2007.12.004>
16. Nwokocha L. M., Williams P. A. - New starches: Physicochemical properties of sweetsop (*Annona squamosa*) and soursop (*Annona muricata*) starches. *Carbohydrate Polymers* **78** (3) (2009) 462–468. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.05.003>

17. Kushal N., Dhruvo J. S., Falguni P., Bankim N., Khokan B. B. M. - Angle of repose walks on its two legs: Carr index and Hausner ratio. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **9**(5) (2020) 1565–1579. <https://doi.org/10.20959/wjpps.20205-16174>
18. Lê T. H.T, Nguyễn T. T., Nguyễn V. K., Vũ T. H., Nguyễn A. T., Nguyễn T. L. - Một số đặc tính hóa lý của tinh bột carboxymethyl tổng hợp từ tinh bột hạt mít, *Tạp chí khoa học và công nghệ* **9** (2019) 75-80. <https://doi.org/10.1080/10942912.2013.775151>
19. Tran P. L., Nguyen D. H. D., Do V. H., Kim Y.-L., Park S., Yoo S.-H., Lee S., Kim Y.-R. - Physicochemical properties of native and partially gelatinized high-amylose jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) seed starch. *LWT - Food Science and Technology* **62** (2) (2015) 1091–1098. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.01.054>
20. Wang L.-F., Pan S.-Y., Hu H., Miao W.-H., Xu X.-Y. - Synthesis and properties of carboxymethyl kudzu root starch. *Carbohydrate Polymers* **80** (1) (2010) 174–179. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.11.008>
21. Klein B., Vanier N. L., Moomand K., Pinto V. Z., Colussi R., da Rosa Zavareze E., Dias A. R. G. - Ozone oxidation of cassava starch in aqueous solution at different pH. *Food Chemistry* **155** (2014) 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.058>
22. Xiaodong Z., Xin L., Wenying L. - Synthesis and applied properties of carboxymethyl cornstarch. *Journal of Applied Polymer Science* **89** (11) (2003) 3016–3020. <https://doi.org/10.1002/app.12438>
23. Bi Y., Liu M., Wu L., Cui D. - Synthesis of carboxymethyl potato starch and comparison of optimal reaction conditions from different sources. *Polymers for Advanced Technologies* **19** (9) (2008) 1185–1192. <https://doi.org/10.1002/pat.1102>
24. Pratiwi M., Faridah D. N., Lioe H. N. - Structural changes to starch after acid hydrolysis, debranching, autoclaving-cooling cycles, and heat moisture treatment (HMT): A review. *Starch - Stärke* **70** (1–2) (2018) 1700028. <https://doi.org/10.1002/star.201700028>
25. Tattiyakul J., Naksriarporn T., Pradipasena P. - X-ray diffraction pattern and functional properties of dioscorea hispida dennst starch hydrothermally modified at different temperatures. *Food and Bioprocess Technology* **5** (3) (2012) 964–971. <https://doi.org/10.1007/s11947-010-0424-3>

ABSTRACT

PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF CROSS-LINKED CARBOXYMETHYL JACKFRUIT SEED STARCH APPLICATION DISINTEGRATING EXCIPIENTS IN TABLETS

Le Thi Hong Thuy, Quach Tan Nang, Pham Huy Vu,

Nguyen Thi Ngoc Diem, Huynh Phuc Nhu Anh, Nguyen Thi Luong*

Ho Chi Minh City University of Industry and Trade

*Email: luongnt@huit.edu.vn

This paper presents the characterization of carboxymethyl cross-linked jackfruit seed starch (CCJS) for its application as a disintegrant in tablet formulations. The synthesized CCJS has a carboxymethyl substitution degree of 0.33 and a cross-linking degree of 0.082. SEM images and XRD analysis indicate that the dual modification of carboxymethylation and cross-linking in jackfruit seed starch (JS) occurs mainly on the granule surface and in the amorphous regions, primarily involving amylose. The FTIR spectrum of CCJS exhibits a peak at 1731 cm^{-1} , characteristic of the stretching vibration of the C=O group, confirming that carboxymethylation has taken place. The properties of CCJS have changed significantly compared to JS, but they closely resemble the commercial disintegrant explotab. The solubility, swelling power, and wettability of CCJS have increased considerably compared to JS, and its Carr index of 22.15 meets the standard for disintegrants. Paracetamol tablets formulated with CCJS as a disintegrant were evaluated for disintegration time, weight uniformity, and drug content, yielding results that comply with the standards of the Vietnamese Pharmacopoeia V. These findings suggest that CCJS has the potential to replace commercial disintegrants in tablet formulations.

Keywords: Carboxymethyl, cross-link, explotab, disintegrating excipients, jackfruit seed, starch.