

Nghiên cứu phát triển chế phẩm hỗ trợ điều trị sốt xuất huyết từ lá Đu đủ (*Carica papaya*) và một số dược liệu ở vùng Tây Nam Bộ

Sốt xuất huyết (SXH) và các bệnh gây giảm tiểu cầu là nhiều bệnh khác nhau nhưng đều có điểm chung là tiểu cầu của người bệnh bị giảm dẫn đến cơ thể người bệnh bị xuất huyết, chảy máu. Hiện nay, bệnh sốt xuất huyết chưa có vaccin để phòng bệnh và thuốc đặc hiệu để điều trị. Tuy nhiên, những năm gần đây tại Việt Nam, số lượng bệnh nhân mắc sốt xuất huyết giảm tiểu cầu ở ngưỡng nguy hiểm (tiểu cầu từ 10.000-20.000 tiểu cầu/ml máu) ngày càng tăng, nhiều bệnh viện có tới 50% số bệnh nhân mắc sốt xuất huyết giảm tiểu cầu xuống chỉ còn 20.000 tiểu cầu/ml máu. Đặc biệt, trong dịch SXH năm 2017, đã xảy ra tình trạng thiếu tiểu cầu để truyền ở một số bệnh viện.



Cây Đu đủ (*Carica papaya*) đã được nhiều nước trên thế giới nghiên cứu và phát triển thành chế phẩm chăm sóc sức khỏe có tác dụng chống suy giảm tiểu cầu trên các mô hình động vật thực nghiệm gây suy giảm tiểu cầu bởi hóa chất hoặc virus. Đặc biệt, nhiều nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra, uống dịch chiết hoặc các chế phẩm dạng viên hoặc dạng siro bào chế từ lá Đu đủ có tác dụng chống suy giảm tiểu cầu, giảm được số ca bệnh có tiểu cầu giảm đến mức nguy hiểm, giảm số ngày nằm viện, giảm được chi phí cho người dân. Ở Việt Nam, cây Đu đủ được trồng ở hầu hết tất cả tỉnh và vùng miền, trong đó, các tỉnh trồng nhiều Đu đủ là Hà Nội, Hưng Yên, Hà Nam, Vĩnh Phúc, Tiền Giang, Cần Thơ, các tỉnh Tây Nguyên... Mặc dù Việt Nam có một nguồn nguyên liệu rất lớn để lấy lá phục vụ làm thuốc, chăm sóc sức khỏe cộng đồng nhưng hiện nay Đu đủ vẫn chưa được khai thác đúng mức.

Với mục tiêu nghiên cứu được chế phẩm PapayUp từ lá Đu đủ (*Carica papaya*) và một số dược liệu ở vùng Tây Nam Bộ dùng để hỗ trợ điều trị sốt xuất huyết, chế phẩm được chứng minh tác dụng giúp tăng tiểu cầu, hạ sốt trên động vật thực nghiệm, TS. Nguyễn Văn Tài và các cộng sự tại Viện Dược Liệu, Bộ Y tế đã thực hiện đề tài: “Nghiên cứu phát triển chế phẩm hỗ trợ điều trị sốt xuất huyết từ lá Đu đủ (*Carica papaya*) và một số dược liệu ở vùng Tây Nam Bộ”.

Sau một thời gian thực hiện, Đề tài đã hoàn thành đầy đủ các nội dung nghiên cứu đề ra và đạt được nhiều kết quả rất đáng khích lệ, trong đó có thể kể đến các kết quả chính quan trọng như:

- Đã xây dựng được tiêu chuẩn cỡ sở dược liệu lá Đu đủ có các chỉ tiêu kỹ thuật theo hướng dẫn của Dược điển Việt Nam V, dựa trên khảo sát các mẫu thực tế ở nhiều vùng khác nhau, nhiều thời điểm khác nhau trong năm. Trong đó, quan trọng nhất là chỉ tiêu định tính so với chất đối chiếu carpain và clitorin và chỉ tiêu định lượng flavonoid toàn phần tính theo quercetin và kaempferol sau thủy phân.

- Đã điều tra tình hình trồng và lấy mẫu lá Đu đủ tại một số tỉnh Tây Nam Bộ từ đó định lượng hàm lượng flavonoid toàn phần theo quercetin và kaempferol trong hơn 200 mẫu lá Đu đủ thu hái được. Kết quả cho thấy hàm lượng flavonoid trong lá Đu đủ ở các tỉnh miền Tây Nam Bộ rất cao, nhưng cũng có sự khác nhau rất lớn, từ 0,02% đến 0,75%. Điều này cho thấy sự cần thiết và ý nghĩa vô cùng quan trọng của tiêu chuẩn về hàm lượng hoạt chất đối với lá Đu đủ nói riêng và nguyên liệu làm thuốc nói chung.

- Đã thu thập được 06 loài dược liệu để nghiên cứu tác dụng hạ sốt của 4 loài: Cỏ nhọ nồi, Bàng biển, Bạch đầu ông và Tiết dê. Từ đó lựa chọn được Bàng biển để nghiên cứu sâu hơn.

- Đã xây dựng được TCCS cho dược liệu Bàng biển có chỉ tiêu định lượng flavonoid toàn phần tính theo isorhamnetin sau thủy phân.

- Đánh giá được tác dụng tăng tiểu cầu trên mô hình chuột cống bị gây giảm tiểu cầu bởi cyclophosphamid của cao toàn phần lá Đu đủ chiết bằng EtOH 70%, liều 800 mg/kg thể trọng chuột là liều có tác dụng chống suy giảm tiểu cầu. Từ đó tìm ra được phân đoạn cao n-butanol và đặc biệt là phân đoạn giàu flavonoid có tác dụng chống suy giảm tiểu cầu ở liều tương ứng lần lượt là 400 mg/kg và 25 mg/kg thể trọng chuột. Đây là đóng góp quan trọng của đề tài.

- Đã đánh giá tác dụng của carpain ở liều 2 và 6 mg/kg, kết quả cho thấy ở cả 2 mức liều carpain đều không thể hiện tác dụng chống suy giảm tiểu cầu trên mô hình chuột cống bị gây suy giảm tiểu cầu bởi cyclophosphamide. Điều này khác với các công trình đã công bố trước đây trên thế giới gợi ý tiếp tục nghiên cứu thêm.

- Đã phân lập và tinh chế được carpain và 4 flavonoid từ lá Đu đủ. Từ đó xây dựng được phương pháp điều chế carpain với khối lượng 1000 mg, độ tinh khiết đạt trên 95% (HPLC). Sử dụng clitorin làm chất đối chiếu định tính. Các chất có bộ hồ sơ cấu trúc đầy đủ.

- Đề tài đã bước đầu nghiên cứu docking cho thấy tiềm năng của các hợp chất clitorin, manghaslin, kaempferol-3-glucuronide, quercetin-3-O-glucuronide và quercetin-3-O-beta-Dgalactopyranoside khi ức chế quá trình nhân lên của virus Dengue thông qua việc bất hoạt cả 2 loại enzyme COX-2 và NS2B-NS3 protease.

- Phân lập được 07 hợp chất và xác định cấu trúc của 06 hợp chất từ Bàng biển. Trong đó có 01 hợp chất cardenolid và 05 hợp chất flavonoid. Từ đó điều chế được isorhamnetin-3-Oglycopyranosid với khối lượng 1000 mg, độ tinh khiết đạt trên 95% (HPLC), dùng làm chất đối chiếu cho Bàng biển. Các chất có bộ hồ sơ cấu trúc đầy đủ.

- Đã xây dựng được quy trình chiết xuất cao định chuẩn Đu đủ 0,6% flavonoid toàn phần tính theo quercetin và kaempferol sau khi thủy phân ở quy mô 100 kg dược liệu khô/mẻ với hiệu suất chiết cao đạt khoảng 15% so với khối lượng dược liệu. Quy trình đơn giản, dễ thực hiện, hiệu suất cao, thân thiện với môi trường.

- Cao định chuẩn Đu đủ đã được xây dựng TCCS, được theo dõi độ ổn định ở điều kiện bảo quản dài hạn và điều kiện lão hóa cấp tốc trong 6 tháng. Từ đó có thể khẳng định cao định chuẩn Đu đủ có tuổi thọ tối thiểu 12 tháng. Cao định chuẩn Đu đủ có tác dụng chống suy giảm tiểu cầu, giảm thời gian máu chảy ở liều 500 mg/kg chuột cống. Cao không có ảnh hưởng đáng kể đến số lượng tiểu cầu, bạch cầu, hồng cầu cũng như thời gian chảy máu của chuột cống bình thường trong 14 ngày uống cao.

- Đã xây dựng được quy trình chiết xuất cao định chuẩn Bàng biển 0,6% flavonoid toàn phần tính theo isorhamnetin sau khi thủy phân ở quy mô 100 kg dược liệu khô/mẻ với hiệu suất chiết cao đạt khoảng 13% so với khối lượng dược liệu. Quy trình đơn giản, dễ thực hiện, hiệu suất cao, thân thiện với môi trường.

- Cao định chuẩn Bàng biển đã được xây dựng TCCS, được theo dõi độ ổn định ở điều kiện bảo quản dài hạn và điều kiện lão hóa cấp tốc trong 6 tháng. Từ đó có thể khẳng định cao định chuẩn Bàng biển có tuổi thọ tối thiểu 12 tháng. Cao có tác dụng hạ sốt ở liều 100 mg/kg thỏ.

- Hỗn hợp cao định chuẩn Đu đủ và cao định chuẩn Bàng biển ở tỷ lệ 225:100 đã được chứng minh có tác dụng chống suy giảm tiểu cầu, giảm thời gian máu chảy và hạ sốt. Hỗn hợp cao này cũng đã được chứng minh không có ảnh hưởng đáng kể đến số lượng tiểu cầu, bạch cầu, hồng cầu cũng như thời gian chảy máu của chuột cống bình thường trong 14 ngày uống cao.

- Đã xây dựng được công thức bào chế và quy trình bào chế viên nén bao phim PapayUp chứa cao định chuẩn lá Đu đủ và cao định chuẩn lá Bàng biển ở quy mô 10000 viên/mẻ. Viên PapayUp được xây dựng TCCS và theo dõi độ ổn định ở điều kiện bảo quản dài hạn và điều kiện lão hóa cấp tốc trong 6 tháng. Từ đó có thể khẳng định viên PapayUp có tuổi thọ tối thiểu 12 tháng.

- Đã xây dựng được công thức bào chế và quy trình bào chế siro PapayUp chứa cao định chuẩn lá Đu đủ và cao định chuẩn lá Bàng biển ở quy mô 1000 lọ siro 100 ml/mẻ. Siro PapayUp được xây dựng TCCS và theo dõi độ ổn định ở điều kiện bảo quản dài hạn và điều kiện lão hóa cấp tốc trong 6 tháng. Từ đó có thể khẳng định siro PapayUp có tuổi thọ tối thiểu 12 tháng.

- Đánh giá được độ an toàn của cao định chuẩn Đu đủ, cao định chuẩn Bàng biển và hỗn hợp cao định chuẩn Đu đủ và cao định chuẩn Bàng biển ở tỷ lệ 220:100 trên chuột cống. Trong trường hợp cao định chuẩn Đu đủ và cao định chuẩn Bàng biển khi uống liều gấp 3 lần liều tác dụng có sự tăng chỉ số AST, tuy nhiên, ở lô uống cao định chuẩn Đu đủ, mức độ tăng là không có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước khi uống thuốc trong cùng 1 lô. Đồng thời, kiểm tra lại ở thời điểm dừng uống 15 ngày, chỉ số này trở lại mức bình thường.

Bên cạnh các kết quả đạt được, Đề tài kiến nghị cần tiến hành dự án sản xuất thử nghiệm để hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất ở quy mô lớn và thử nghiệm lâm sàng.

Có thể tìm đọc toàn văn Báo cáo kết quả nghiên cứu của Đề tài (Mã số 20480/2022) tại Cục Thông tin khoa học và công nghệ quốc gia.

P.T.T (NASATI)

Nguồn: Cục Thông tin Khoa học và Công nghệ Quốc gia.