

A REVIEW OF ENTERIC COATING TECHNOLOGY AND ITS APPLICATION IN THE FORMULATION OF BACILLUS CLAUSII TABLETS

Ngo Nguyen Quynh Anh*

Hai Duong Central College of Pharmacy - 324 Nguyen Luong Bang, Le Thanh Nghi Ward, Hai Phong City, Vietnam

Received: 13/09/2025

Revised: 03/10/2025; Accepted: 08/10/2025

ABSTRACT

Objective: To systematize the scientific principles, materials, techniques, and challenges in the application of enteric coating technology for the formulation of *Bacillus clausii* tablets.

Literature search and review methods: A systematic literature review was conducted across PubMed, ScienceDirect, and pharmacopoeias using the keywords “*Bacillus clausii*”, “enteric coating” and “probiotic tablet”. Studies related to the formulation, manufacturing process, and evaluation methods for enteric-coated probiotic tablets were selected and synthesized.

Results: Enteric coating technology using pH-sensitive polymers (Eudragit®, HPMCP...) and advanced techniques like fluidized bed coating is an effective strategy to protect *Bacillus clausii* spores from gastric acid and ensure their release in the intestine. Key challenges include the loss of viability (CFU) due to compression force, heat, moisture, and excipient interactions. Corresponding technical solutions have been identified to mitigate these effects.

Conclusion: This review has successfully systematized the scientific principles, advanced polymer materials, and critical manufacturing techniques of enteric coating technology as applied to *Bacillus clausii* tablets. Based on this analysis, the study proposes future directions, including formulation optimization, application of new technologies, and establishment of specific quality standards, to create a solid foundation for developing high-quality and competitive probiotic products in Vietnam.

Keywords: *Bacillus clausii*, enteric coating, tablet, probiotic, polymer, viability.

*Corresponding author

Email: qanhk63hup@gmail.com Phone: (+84) 988185505 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD18.3488>



TỔNG QUAN VỀ CÔNG NGHỆ BAO TAN TRONG RUỘT VÀ ỨNG DỤNG TRONG BÀO CHẾ VIÊN NÉN CHỨA BACILLUS CLAUSII

Ngô Nguyễn Quỳnh Anh*

Trường Cao đẳng Dược Trung ương Hải Dương - 324 Nguyễn Lương Bằng, P. Lê Thanh Nghị, Tp. Hải Phòng, Việt Nam

Ngày nhận: 13/09/2025

Ngày sửa: 03/10/2025; Ngày đăng: 08/10/2025

ABSTRACT

Mục tiêu: Hệ thống hóa các nguyên lý khoa học, vật liệu, kỹ thuật và thách thức trong việc ứng dụng công nghệ bao tan trong ruột để bào chế viên nén chứa *Bacillus clausii*.

Phương pháp tìm kiếm và tổng quan tài liệu: Rà soát tài liệu có hệ thống trên các cơ sở dữ liệu PubMed, ScienceDirect và được dẫn với các từ khóa “*Bacillus clausii*”, “enteric coating”, “probiotic tablet”. Các nghiên cứu về công thức, quy trình sản xuất và phương pháp đánh giá viên nén probiotic bao tan trong ruột được lựa chọn và tổng hợp.

Kết quả: Công nghệ bao tan trong ruột sử dụng polymer nhạy pH (Eudragit®, HPMCP...) và kỹ thuật bao tăng sôi là giải pháp hiệu quả để bảo vệ bào tử *Bacillus clausii* khỏi acid dạ dày và giải phóng tại ruột. Các thách thức chính bao gồm tổn thất độ sống sót (CFU) do áp lực nén, nhiệt độ, độ ẩm và tương tác tá dược. Các giải pháp kỹ thuật tương ứng đã được xác định để giảm thiểu các ảnh hưởng này.

Kết luận: Bài tổng quan đã hệ thống hóa thành công các cơ sở khoa học, vật liệu polymer tiên tiến và các kỹ thuật bào chế trọng yếu trong công nghệ bao tan trong ruột áp dụng cho viên nén *Bacillus clausii*. Dựa trên các phân tích này, nghiên cứu đề xuất các hướng đi trong tương lai, bao gồm việc tối ưu hóa công thức, ứng dụng các công nghệ mới và xây dựng tiêu chuẩn chất lượng cụ thể, nhằm tạo ra nền tảng vững chắc cho việc phát triển các sản phẩm probiotic chất lượng cao và có tính cạnh tranh tại Việt Nam.

Từ khóa: *Bacillus clausii*, bao tan trong ruột, viên nén, probiotic, polymer, độ sống sót.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Probiotics - các vi sinh vật sống mang lại lợi ích sức khỏe khi bổ sung đủ lượng, đóng vai trò quan trọng trong hỗ trợ tiêu hóa, điều hòa miễn dịch, và phòng ngừa bệnh lý đường ruột như hội chứng ruột kích thích hay tiêu chảy liên quan đến kháng sinh [1-2]. *Bacillus clausii*, một probiotic dạng bào tử, nổi bật nhờ khả năng chịu đựng môi trường khắc nghiệt (nhiệt, acid, áp lực cơ học) so với các chủng sinh dưỡng như *Lactobacillus* hay *Bifidobacterium* [3-4]. Tuy nhiên, để đạt hiệu quả lâm sàng, bào tử *Bacillus clausii* cần vượt qua môi trường acid dạ dày (pH 1,2-3,5) và enzyme tiêu hóa, đảm bảo giải phóng và nảy mầm tại ruột non (pH 6,0-7,5) [5-6].

Công nghệ bao tan trong ruột sử dụng polymer nhạy pH hoặc enzyme (Eudragit®, HPMCP, alginate...) để bảo vệ vi khuẩn khỏi acid dạ dày và kiểm soát giải phóng tại ruột [7-8]. Viên nén bao tan trong ruột chứa probiotics giúp cải thiện độ sống sót, ổn định bảo quản, và hiệu quả sinh học so với dạng bột hay

viên nén, viên nang thông thường [9-10]. Tại Việt Nam, thị trường probiotics phát triển nhanh, nhưng nghiên cứu về bào chế viên nén bao tan trong ruột còn hạn chế, chủ yếu dựa vào sản phẩm nhập khẩu [2]. Bài tổng quan này hệ thống hóa công nghệ bao tan trong ruột, ứng dụng trong bào chế viên nén *Bacillus clausii*, bàn luận thách thức kỹ thuật, phương pháp đánh giá, và đề xuất hướng nghiên cứu để xây dựng sản phẩm chất lượng cao phát triển probiotics trong nước.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Cơ sở tìm kiếm tài liệu

Các cơ sở dữ liệu khoa học điện tử chính đã được sử dụng để tìm kiếm tài liệu, bao gồm PubMed, ScienceDirect, Google Scholar. Ngoài ra, các tài liệu tham khảo từ các dược điển uy tín (Dược điển Hoa

*Tác giả liên hệ

Email: qanhk63hup@gmail.com Điện thoại: (+84) 988185505 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD18.3488>

Kỳ - USP, Dược điển Việt Nam - ĐDVN) được tra cứu để đảm bảo tính chính xác và ứng dụng thực tiễn.

Các từ khóa chính bao gồm: *Bacillus clausii*, probiotic, spore (bào tử), enteric coating (bao tan trong ruột), gastro-resistant (kháng dịch vị), tablet (viên nén), formulation (công thức), polymer, stability (độ ổn định), viability (độ sống sót).

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ tài liệu

- Tiêu chuẩn lựa chọn: các bài báo nghiên cứu gốc và bài tổng quan đã được bình duyệt, các tài liệu tập trung vào bào chế và đánh giá các dạng thuốc rắn (viên nén, vi hạt, pellet) của probiotic, đặc biệt là các chủng sinh bào tử; các chuyên luận dược điển liên quan đến viên bao tan trong ruột và kiểm nghiệm probiotic.

- Tiêu chuẩn loại trừ: các nghiên cứu chỉ tập trung vào dạng bào chế lỏng hoặc bán rắn (hỗn dịch, sữa chua); các thử nghiệm lâm sàng không mô tả chi tiết công thức hoặc quy trình bào chế của sản phẩm; các báo cáo hội nghị ngắn; các tài liệu không thể truy cập toàn văn.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Công nghệ bao tan trong ruột

- Nguyên tắc và mục đích: bao tan trong ruột là kỹ thuật bao viên nén, viên nang, hoặc vi hạt bằng polymer không tan trong môi trường acid dạ dày (pH 1,2-3,5) nhưng hòa tan tại ruột non (pH $\geq$ 5,5) [7], [12]. Theo Dược điển Mỹ (USP 43), lớp bao tan trong ruột ngăn phân rã ở dạ dày và đảm bảo giải phóng tại ruột [8]. Mục đích chính là bảo vệ vi sinh vật: ngăn bất hoạt bởi acid dạ dày và enzyme (pepsin) [13]; đảm bảo hoạt tính sinh học: nảy mầm và bám dính tại ruột non hoặc đại tràng [5], [14]; giảm kích ứng dạ dày: tránh tác dụng phụ niêm mạc [15]; tăng ổn định: bảo vệ vi khuẩn khỏi độ ẩm, oxy, và nhiệt trong bảo quản [16].

- Cơ chế giải phóng: công nghệ bao tan trong ruột dựa trên các cơ chế chính.

+ Phụ thuộc pH: polymer chứa nhóm acid yếu (-COOH) không ion hóa ở pH thấp, nhưng ion hóa (-COO-) ở pH $>$ 5,5, trương nở và hòa tan [7], [17]. Eudragit® L100 tan tại pH $\geq$ 6,0 (ruột non), Eudragit® S100 tại pH $\geq$ 7,0 (đại tràng) [18]. Đây là cơ chế phổ biến nhất, phù hợp cho *Bacillus clausii*.

+ Phụ thuộc enzyme: polymer sinh học (alginate, chitosan) bị phân hủy bởi enzyme ruột (lipase, amylase, azoreductase), thích hợp cho giải phóng đại tràng [20]. Alginate/chitosan tạo phức polyelectrolyte tăng kháng acid [12].

3.2. Các loại vật liệu polymer

Lựa chọn polymer quyết định đến hiệu quả bảo vệ vi sinh vật, vị trí giải phóng vi sinh vật, và khả năng ứng dụng trong sản xuất công nghiệp. Các nhóm polymer sử dụng chính:

- Dẫn xuất cellulose: HPMCP: HP-50 (pH $\geq$ 5,0), HP-55 (pH $\geq$ 5,5), tương hợp sinh học, tan nhanh tại tá tràng [19]. Nhược điểm: nhạy cảm với độ ẩm, cần lớp cách ly [20]; HPMCAS: pH 5,5-6,8, ổn định hóa học, dùng cho ruột non và đại tràng [16]; CAP: pH $\geq$ 6,0, truyền thống nhưng dễ thủy phân [18].

- Dẫn xuất acrylic (Eudragit®): L100-55: pH $\geq$ 5,5, tan tại đầu ruột non; L100: pH $\geq$ 6,0, tan ở giữa ruột non [18]; S100, FS 30D: pH $\geq$ 7,0, tan trong đại tràng [20].

- Polymer tự nhiên: Alginate/Chitosan: kháng acid, phân hủy bởi enzyme đại tràng, phù hợp vi nang probiotic [13-14]; Shellac: pH $\approx$ 7,0, biến thiên cao, ít dùng; Lipid/sáp: Glyceryl monostearate, sáp ong, kỵ nước, giải phóng chậm bởi lipase/muối mật, ít phụ thuộc pH.

3.3. Kỹ thuật bao

- Bao chảo (Pan Coating): phun polymer lên viên trong nồi quay, sấy khí nóng. Phù hợp quy mô lớn, nhưng khó đảm bảo độ đồng đều, dễ mài mòn viên [16].

- Bao tầng sôi (Fluidized Bed Coating): viên lơ lửng trong luồng khí, phun polymer (Wurster), tạo màng mỏng, đồng đều, hiệu quả cho vi hạt/probiotic [18-19]. Nhiệt độ sấy cần $<$ 45°C để bảo vệ bào tử [20].

- Bao nén (Compression Coating): nén bột polymer quanh viên nhân, tránh dung môi/nhiệt, nhưng phức tạp, khó kiểm soát độ dày [11].

- Bao vi nang: kết hợp spray chilling hoặc nhũ hóa với lipid/polymer, bảo vệ probiotic trong viên nén [13].

3.4. Bào chế viên nén *Bacillus clausii* bao tan trong ruột

3.4.1. Đặc tính của *Bacillus clausii*

Bacillus clausii tồn tại ở dạng bào tử, một cấu trúc “ngủ đông” độc đáo với nhiều đặc tính vượt trội so với các tế bào sinh dưỡng, mang lại khả năng kháng chịu đặc biệt [2-3]:

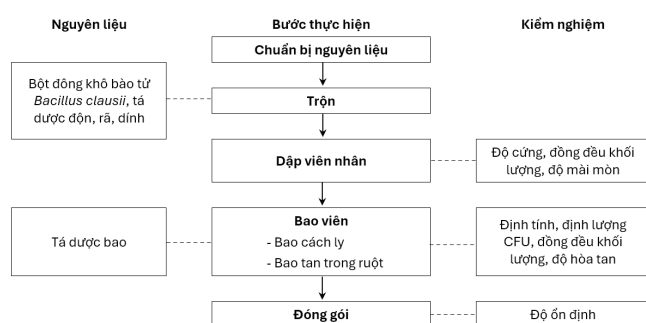
- Cấu trúc “ngủ đông” của bào tử được bao bọc bởi một lớp vỏ nhiều lớp cứng cáp, được tạo thành từ các protein đặc biệt (ví dụ: CotA, CotB) và peptidoglycan. Lớp vỏ này cung cấp khả năng bảo vệ đáng kể khỏi nhiệt độ cao. Bào tử *Bacillus clausii* dễ mất hoạt tính khi tiếp xúc với nhiệt độ $>$ 45°C trong quá trình bao phim hoặc ép viên. Độ ẩm $>$ 60% RH làm giảm 0,5-1 log CFU/viên sau 6 tháng bảo quản, đòi hỏi công thức phải chứa chất hút ẩm (silica gel microencapsulated). Khả năng chịu nhiệt lên đến

50°C (nhiệt độ cao hơn có thể làm biến tính protein và phá vỡ lớp vỏ).

- Khả năng chịu pH thấp (pH > 1,2) trong thời gian ngắn (dưới 2 giờ), tương đương với thời gian lưu lại điển hình trong dạ dày. Tuy nhiên, tiếp xúc acid kéo dài làm giảm khả năng nảy mầm.

- Độ bền cơ học tốt hơn so với tế bào sinh dưỡng.

3.4.2. Quy trình bào chế



Hình 1. Quy trình bào chế viên nén bao tan trong ruột *Bacillus clausii*

Quy trình bào chế viên nén *Bacillus clausii* bao tan trong ruột cần tối ưu để bao gồm các bước chính, được tối ưu hóa để giảm thiểu tổn thất CFU [17], [20]:

- Sử dụng chất bảo vệ đông khô (cryoprotectants) như trehalose/maltodextrin, đông lạnh ở -80°C, thăng hoa ở áp suất 0,1 mbar và nhiệt độ < 40°C để đạt hoạt độ nước AW < 0,2.

- Trộn bột: trộn bào tử với tá dược độn (filler) microcrystalline cellulose (MCC), lactose, crospovidone bằng máy trộn chữ V với lực cắt thấp trong 10-15 phút. Thêm magnesium stearate làm tá dược trơn và trộn trong < 5 phút.

- Nén trực tiếp: dập viên trên máy xoay tròn (rotary tablet press) với lực nén từ 20-50 MPa để đảm bảo độ cứng của viên từ 4-8 kg/cm² nhưng tránh làm tổn thương bào tử.

- Bao lớp cách ly: phun hydroxypropyl methylcellulose (HPMC E15) (tăng trọng 5-10%) bằng phương pháp tầng sôi. Duy trì nhiệt độ viên dưới 40°C.

- Bao tan trong ruột: phun Eudragit® L100-55 hoặc HPMC-AS (tăng khối lượng viên 10-15%) bằng phương pháp tầng sôi. Duy trì nhiệt độ dưới 45°C. Tạo ra màng kháng acid.

4. BÀN LUẬN

Những khó khăn khi bào chế dạng bao tan trong ruột với probiotic bao gồm biến thiên pH: pH dạ dày (1,0-3,5) thay đổi do bệnh lý (viêm loét, thiếu toan) hoặc chế độ ăn, ảnh hưởng giải phóng [14]; enzyme

tiêu hóa: lipase, protease, azoreductase phân hủy polymer sinh học, gây giải phóng sớm [15]; tốc độ làm rỗng dạ dày (GER): GER nhanh/chậm (0,5-4 giờ) ảnh hưởng thời gian tiếp xúc acid, đòi hỏi màng bao bền [17-18]; nhiệt độ sấy > 45-50°C trong bao phim bất hoạt bào tử [19]; chi phí sản xuất: polymer (Eudragit®), thiết bị tầng sôi, và kiểm soát chất lượng tăng chi phí [20]. Các tá dược trợ ép thông thường (ví dụ: magnesium stearate) ức chế nảy mầm bào tử tại ruột non. Nghiên cứu in vitro cho thấy sử dụng sodium starch glycolate thay thế giúp duy trì ≥ 95% hoạt tính so với 72% ở nhóm chứa magnesium stearate. Màng bao Eudragit® L100-55 dày 50-60 µm đạt hiệu quả bảo vệ tối ưu (CFU tổn thất < 2% sau 2 giờ pH 1,2), nhưng dày > 80 µm làm chậm giải phóng hoạt chất tại ruột non (thời gian > 30 phút). Áp lực ép > 15 kN/cm² gây phá hủy cấu trúc bào tử, làm giảm 0,8 log CFU. Sử dụng máy ép trục quay tốc độ thấp (< 20 rpm) và pre-lubrication với colloidal silica giảm tổn thất CFU xuống < 0,2 log.

Việc lựa chọn các tá dược tương thích và sử dụng kỹ thuật bao tan trong ruột như vi bao, bao phim cũng như kiểm soát nhiệt độ và áp suất trong quá trình sản xuất có thể ảnh hưởng rất lớn đến hiệu quả của sản phẩm. Việc tuân thủ các tiêu chuẩn chất lượng nghiêm ngặt, bao gồm đo độ đồng đều liều, tốc độ hòa tan và độ ổn định, là rất quan trọng để sản xuất viên nén probiotic chất lượng cao, đáng tin cậy và hiệu quả.

5. KẾT LUẬN

Công nghệ bao tan trong ruột là giải pháp hiệu quả bảo vệ bào tử *Bacillus clausii* khỏi acid dạ dày, đảm bảo giải phóng tại ruột non với độ sống sót cao. Thách thức trong bào chế bao gồm tổn thất vi sinh vật, tương tác bào tử và các loại tá dược, chi phí sản xuất. Cần nghiên cứu tối ưu hóa công thức, ứng dụng công nghệ mới, và xây dựng tiêu chuẩn để phát triển sản phẩm probiotic chất lượng cao, đáp ứng nhu cầu chăm sóc sức khỏe ngày càng tăng tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Ahmadi M. Effect of yeast cell wall and β-glucan on Lactobacillus acidophilus LA-5 encapsulated in alginate microcapsules, 2025, WT, 117662.
- [2] Sadrimovahed M, Ulusoy B.H. Bacillus clausii: A Review into Story of Its Probiotic Success and Potential Food Applications. Fermentation, 2024, 10 (10): 522.
- [3] Ali M.A et al. Wettability characteristics of probiotic powders. ACS Omega, 2020, 5 (35), 22348-22355.
- [4] Hill C, Guarner F, Reid G et al. The International

- al Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the term probiotic, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014, 11 (8), 506-514.
- [5] Anal A.K, Singh H. Recent advances in microencapsulation of probiotics for industrial applications. *Trends in Food Science & Technology*, 2007, 18 (5), 240-251.
- [6] Ansari F et al. Effect of Eudragit S100 nanoparticles and alginate chitosan encapsulation. *AMB Express*, 2017, 7 (1), 144.
- [7] Aulton M.E, Taylor K.M.G. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines* (5th ed.), 2017, Elsevier.
- [8] Bégué D et al. Quality by design for amorphous solid dispersion by hot-melt extrusion. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, 569, 118572.
- [9] Bernatek et al. Factors determining effective probiotic activity. *Nutrients*, 2022, 14 (16), 3323.
- [10] Bộ Y tế. *Dược điển Việt Nam V. Nhà xuất bản Y học*, 2017.
- [11] Byl E, Bladt et al. Pressure plasticity during compression of probiotic tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2019, 145, 7-11.
- [12] Cook M.T et al. Dry alginate-chitosan microcapsules as an enteric delivery vehicle. *Bio-macromolecules*, 2011, 12 (7), 2834-2840.
- [13] Cook M.T et al. Microencapsulation of probiotics for gastrointestinal delivery. *Journal of Controlled Release*, 2012, 162 (1), 56-67.
- [14] Sawalkar P.D.A review: Enteric coated tablets. *International Journal of Pharma Research and Application*, 2023, 8 (2), 123-134.
- [15] Mounica P.A review on recent advances in enteric coating and enteric polymers. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2018, 7 (3), 45-62.
- [16] Ghelardi E, Abreu Y Abreu A.T. Current Progress and Future Perspectives on the Use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms*, 2022 17, 10 (6): 1246.
- [17] Jacobsen N.M.Y, Nedergaard H.B, Kock A et al. Gastro-resistant coated probiotic granulates. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2021, 160, 10-20.
- [18] FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. FAO/WHO Working Group Report, 2002.
- [19] Felton L.A. Enteric coatings. In: *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. CRC Press, 2016, 4th ed, pp. 235-266.
- [20] Fredua-Agyeman M. Controlled freeze drying and enteric coated capsules for *Lactobacillus acidophilus*. *Heliyon*, 2024, 10 (7), e28407.

