

Nghiên cứu bào chế hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen dùng đường uống

Hồ Hoàng Nhân^{1*}, Trần Nữ Trà My¹, Lê Thị Minh Nguyệt¹

(1) Khoa Dược - Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Theo hệ thống phân loại sinh dược học (Biopharmaceutical classification system, BCS), ibuprofen thuộc nhóm II (tan kém, thấm tốt), nên sinh khả dụng không cao. Hiện nay, hệ tự vi nhũ hóa (SMEDDS) là một hệ mang thuốc giúp ổn định dược chất, tăng tính tan và thấm cho các chất kém tan, kém thấm, dễ bị thủy phân. Do đó, nghiên cứu này nhằm xây dựng công thức bào chế hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen dùng đường uống và đánh giá chất lượng hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen bào chế. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu sử dụng ibuprofen (Trung Quốc), các chất dầu (như acid oleic, Peceol,...), các chất diện hoạt (như Acrysol EL-135, Acrysol K-140,...), các chất đồng diện hoạt (như propylen glycol, Lauroglycol 90). Nghiên cứu đã tiến hành khảo sát, lựa chọn loại và các tỉ lệ tá dược, đánh giá các chỉ tiêu về hình thức, khả năng nhũ hóa, kích thước giọt, phân bố kích thước, định lượng. **Kết quả:** Hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen gồm các thành phần như ibuprofen 8,7%, Capryol 8,7%, Acrysol EL-135 66,08%, propylen glycol 16,52% với kích thước giọt $16,33 \pm 0,124$ nm, PDI $0,185 \pm 0,003$, có khả năng nhũ hóa nhanh tạo vi nhũ tương trong suốt trong vòng 30 giây khi khuấy trộn nhẹ nhàng với nước (tỉ lệ thể tích là 1:500, tt/tt). **Kết luận:** Đề tài đã bào chế thành công hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen hứa hẹn cho việc phát triển dạng bào chế dùng cho đường uống.

Từ khóa: Ibuprofen, hệ tự vi nhũ hóa, SMEDDS.

Formulation of self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of ibuprofen for oral delivery

Ho Hoang Nhan^{1*}, Tran Nu Tra My¹, Le Thi Minh Nguyet¹

(1) Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Background: In the Biopharmaceutical Classification System (BCS), ibuprofen (IBU) belongs to Class II (poorly soluble, well-absorbed), which limits its therapeutic effectiveness due to low bioavailability. Currently, self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) are used to stabilize drug compounds and enhance solubility and absorption of poorly soluble and poorly absorbable drugs. Therefore, the objective of this study was to develop and characterize a SMEDDS formulation containing IBU for oral administration. **Materials and methods:** The study utilized IBU (from China), various oils (such as oleic acid, Peceol, etc.), surfactants (such as Acrysol EL-135, Acrysol K-140, etc.), and co-surfactants (such as propylene glycol, Lauroglycol 90). The study investigated and selected the appropriate excipients and their ratios to optimize the formulation, and evaluated various aspects such as appearance, emulsification capacity, droplet size, size distribution, and drug content. **Results:** The results showed that the IBU-containing SMEDDS consisted of IBU 8.7%, Capryol 8.7%, Acrysol EL-135 66.08%, and propylene glycol 16.52%, with a droplet size of 16.33 ± 0.124 nm and a PDI of 0.185 ± 0.003 . It is capable of rapid self-emulsification within 30 seconds of gentle stirring with distilled water (with a volume ratio of 1:500, v/v) to form a clear microemulsion. **Conclusion:** In conclusion, this study successfully developed a SMEDDS formulation containing IBU, which shows promise for the development of an oral dosage form.

Keyword: Ibuprofen, Self-microemulsifying drug delivery system, oral delivery.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sinh khả dụng đường uống của một loại thuốc phụ thuộc vào mức độ hòa tan và/hoặc tốc độ hòa tan của nó. Vì thế, thuốc hòa tan trong nước kém dẫn đến sinh khả dụng thấp. Đây là mối quan tâm lớn trong ngành công nghiệp dược phẩm nói chung

[1]. Có rất nhiều phương pháp tăng cường khả năng hòa tan thuốc, chủ yếu bao gồm tạo liposome, hệ phân tán rắn (solid dispersion, SD), cấu trúc micelle, phức hợp với cyclodextrin, nhũ tương kích thước nano (nanoemulsion) ... [1]. Trong đó, hệ tự vi nhũ hóa (Self-microemulsifying drug delivery system -

SMEDDS) là một trong những phương pháp khả thi nhất để giải quyết vấn đề này. SMEDDS là một hệ đồng nhất gồm dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt, dưới tác dụng khuấy trộn nhẹ nhàng có thể dễ dàng hình thành vi nhũ tương nhanh chóng khi có mặt pha nước.

Bên cạnh đó, ibuprofen (IBU) là thuốc chống viêm non-steroid dòng đầu tiên được sử dụng rộng rãi để chống viêm, giảm đau và hạ sốt với thời gian bán hủy 1,8 - 2 giờ. Tuy nhiên, IBU kém tan trong nước, tốc độ hòa tan bị hạn chế dẫn đến sinh khả dụng đường uống không cao. Do đó, để tăng cường độ tan của IBU nhằm tăng hiệu quả điều trị và cải thiện sinh khả dụng của IBU, chúng tôi thực hiện đề tài "Nghiên cứu bào chế hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen dùng đường uống" với 2 mục tiêu chính là:

1. Xây dựng công thức hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen,

2. Đánh giá một số đặc tính lý hóa của hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen đã bào chế.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

IBU, acid oleic, propylen glycol (PG) mua từ Trung Quốc, chuẩn đối chiếu IBU QT026 100715 (hàm lượng 99,67% từ Viện kiểm nghiệm thành phố Hồ Chí Minh), Peceol, Labrafac, Capryol 90, Acrysol EL-135, Labrafil M1944CS, Labrasol, Lauroglycol 90 được mua từ Gattefossé- Pháp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Khảo sát độ tan của ibuprofen trong các tá dược

Lấy 2 ml mỗi loại tá dược cho vào ống ly tâm có thể tích 15 ml, thêm vào lượng dư IBU, đậy kín, mẫu được đun nóng lên 40°C tạo điều kiện dễ dàng hòa tan, tiếp theo khuấy trộn bằng máy khuấy trộn vortex trong 10 phút, rồi tiếp tục khuấy trộn bằng máy lắc điều nhiệt trong 3 ngày. Sau đó tiến hành ly tâm ở tốc độ 4000 rpm trong 15 phút, thu lấy dịch trong, lọc qua màng lọc 0,45 µm, rồi tiến hành định lượng bằng phương pháp đo quang phổ UV-Vis [2, 3].

2.2.2. Khảo sát khả năng nhũ hóa của chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt

Trộn đồng nhất dầu có khả năng hòa tan nhiều dược chất nhất với mỗi loại chất diện hoạt với tỉ lệ 1:1 (kl/kl). Sau đó thêm nước với tỉ lệ mẫu thử: nước=1:500 (tt/tt), tiến hành khuấy trộn. Đo độ truyền qua ở bước sóng 638 nm trên thiết bị quang phổ UV-Vis. Lựa chọn chất diện hoạt có khả năng nhũ hóa tốt hơn.

Trộn đồng nhất dầu, chất diện hoạt đã chọn với chất đồng diện hoạt với tỉ lệ 3:2:1 (kl/kl). Sau đó, thêm nước với tỉ lệ mẫu thử: nước=1:500 (tt/tt), khuấy trộn. Đo độ truyền qua ở bước sóng 638 nm.

Lựa chọn chất đồng diện hoạt có khả năng nhũ hóa tốt hơn [3, 4].

2.2.3. Lập giản đồ pha

Chuẩn bị hỗn hợp đồng nhất chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt (Smix) với tỉ lệ chất diện hoạt: chất đồng diện hoạt là 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1 (kl/kl). Chuẩn bị hỗn hợp đồng nhất dầu với Smix (OSmix) với tỉ lệ 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9. Thêm từ từ từng giọt nước cất vào OSmix, khuấy trộn nhẹ nhàng tới khi hình thành vi nhũ tương trong. Ghi lượng nước cất sử dụng. Lập giản đồ pha dựa trên tỉ lệ nước cất, dầu, Smix [1 - 3].

2.2.4. Xây dựng công thức bào chế hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen

2.2.4.1. Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ dược chất và dầu đến sự hình thành và ổn định của vi nhũ tương

Chuẩn bị các OSmix với Smix và tỉ lệ dầu phù hợp theo giản đồ pha để tạo vi nhũ tương trong suốt. Thêm IBU vào với tỉ lệ dược chất 2,5%, 5%, 7,5%, 10%, 12,5% so với OSmix (kl/kl). Phối hợp hỗn hợp trên với nước cất theo tỉ lệ 1:500, lắc nhẹ nhàng và quan sát vi nhũ tương tạo thành, ngay sau quá trình bào chế (1 giờ) và sau 3 ngày. Lựa chọn tỉ lệ dược chất và dầu tạo vi nhũ tương trong suốt, ổn định.

2.2.4.2. Tối ưu hóa công thức

Chuẩn bị các mẫu SMEDDS với tỉ lệ dược chất và tỉ lệ dầu đã chọn làm gốc, từ đó thay đổi tỉ lệ O/Smix. Đánh giá dựa trên các tiêu chí KTG < 50 nm, PDI < 0,3, khả năng nhũ hóa. Chọn công thức tối ưu nhất.

2.2.4.3. Bào chế hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen

Trộn đồng nhất O, Smix bằng máy khuấy từ, có thể duy trì nhiệt độ 50°C trong lọ thủy tinh. IBU sau đó được nạp vào hệ đồng nhất OSmix, khuấy trộn đến hòa tan hoàn toàn để hình thành hệ tự vi nhũ hóa chứa IBU (I-SMEDDS).

2.2.5. Đánh giá một số đặc tính lý hóa của hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen

2.2.5.1. Hình thức

Hệ I-SMEDDS trong suốt, đồng nhất, không phân lớp, không có hiện tượng dược chất kết tủa.

2.2.5.2. Khả năng tự nhũ hóa:

Khả năng tự nhũ hóa của hệ được đánh giá bằng cách sử dụng thiết bị thử độ hòa tan Logan UDT. Cho 500 ml nước cất vào cốc thử hòa tan của thiết bị thử hòa tan Logan UDT, sau đó cho 2,3 g hệ tự vi nhũ hóa vào cốc, bật cánh khuấy với tốc độ 50 vòng/phút và thực hiện đánh giá theo các mức (1, 3): A: Vi nhũ tương nhanh chóng hình thành (dưới 1 phút), có hình thức trong suốt hoặc hơi xanh; B: Vi nhũ tương nhanh chóng hình thành (khoảng 1 phút), có hình thức hơi trong suốt và màu trắng xanh; C: Nhũ tương trắng sữa, hình thành trong khoảng 2 phút; D:

Nhũ tương màu trắng xám, đục, có ít lượng dầu bề mặt, quá trình hình thành nhũ tương chậm (trên 2 phút); E: Khả năng nhũ hóa kém và có một lượng lớn dầu trên bề mặt.

2.2.5.3. Đánh giá kích thước giọt và phân bố kích thước giọt

Chuẩn bị mẫu I-SMEDDS phối hợp với một lượng nước cất với tỉ lệ tương ứng là 1:500 (tt/tt), khuấy trộn nhẹ nhàng rồi sau đó đem đi đo với góc phân tán 90° và nhiệt độ 25°C, bằng thiết bị đo Zetasizer ZS90 (1).

2.2.5.4. Xác định điểm đục

Xác định nhiệt độ mà tại đó khả năng nhũ hóa của chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt bị giảm do tăng nhiệt độ [3, 5, 6]. Pha loãng hệ tự vi nhũ hóa với nước cất theo tỉ lệ mẫu: nước cất là 1:500 (tt/tt), sau đó tăng nhiệt độ từ từ của vi nhũ tương đã hình thành tới khi bắt đầu bị đục, đọc nhiệt độ khi đó. Hệ tự vi nhũ hóa chứa IBU dùng đường uống đạt yêu

cầu khi có điểm đục ở nhiệt độ cao hơn 40°C, vẫn giữ được khả năng nhũ hóa.

2.2.5.5. Định lượng ibuprofen bằng đo độ hấp thụ UV-Vis

Xây dựng đường chuẩn: Tiến hành pha các dung dịch IBU chuẩn trong dung dịch đệm phosphat pH 6,8 để được các mẫu chuẩn có nồng độ từ 4 ppm đến 16 ppm. Đo độ hấp thụ tại bước sóng 222 nm, sau đó tiến hành xây dựng đường chuẩn [7].

Cân m (g) mẫu thử tương đương 115 mg IBU, pha loãng 10 lần trong bình định mức 10 ml, hút 0,1 ml dung dịch trên, cho vào bình định mức 10 ml, thêm đệm phosphat pH 6,8 tới vạch, trộn đều. Đo độ hấp thụ tại bước sóng 222 nm.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Khảo sát độ tan của ibuprofen trong các tá dược

Tiến hành thử độ tan của IBU trong các tá dược khác nhau thu được kết quả ở bảng 1.

Bảng 1. Độ tan bão hòa của ibuprofen trong một số tá dược

STT	Tá dược	Nhóm	Độ hòa tan (mg/ml) (n = 3, TB ± SD)
1	Acid oleic	O	123 ± 0,040
2	Peceol	O	235 ± 0,036
3	Labrafac	O	113 ± 0,028
4	Capryol 90	O	268 ± 0,011
5	Acrysol EL-135	S	285 ± 0,118
6	Labrafil M1944CS	S	108 ± 0,191
7	Labrasol	S	295 ± 0,147
8	Lauroglycol 90	CoS	113 ± 0,041
9	PG	CoS	201 ± 0,007

Ghi chú: O: dầu; S: chất diện hoạt; CoS: chất đồng diện hoạt

Nhận xét:

- Trong nhóm tá dược dầu, nhận thấy Capryol 90 có khả năng hòa tan IBU tốt nhất, do đó lựa chọn Capryol 90 làm tương dầu trong hệ tự vi nhũ hóa.

- Trong nhóm chất diện hoạt, nhận thấy Labrasol và Acrysol EL-135 có khả năng hòa tan IBU tốt hơn. Kết hợp thêm kết quả khảo sát khả năng nhũ hóa để lựa chọn chất diện hoạt phù hợp.

- Trong nhóm chất đồng diện hoạt, nhận thấy PG có khả năng hòa tan IBU tốt hơn. Kết hợp thêm kết quả khảo sát khả năng nhũ hóa để lựa chọn chất đồng diện hoạt phù hợp

3.2. Khảo sát khả năng nhũ hóa của chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt

Khảo sát khả năng nhũ hóa của chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt thông qua độ truyền qua của vi nhũ tương hình thành, thu được kết quả ở bảng sau:

Bảng 2. Độ truyền qua của các vi nhũ tương với chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt

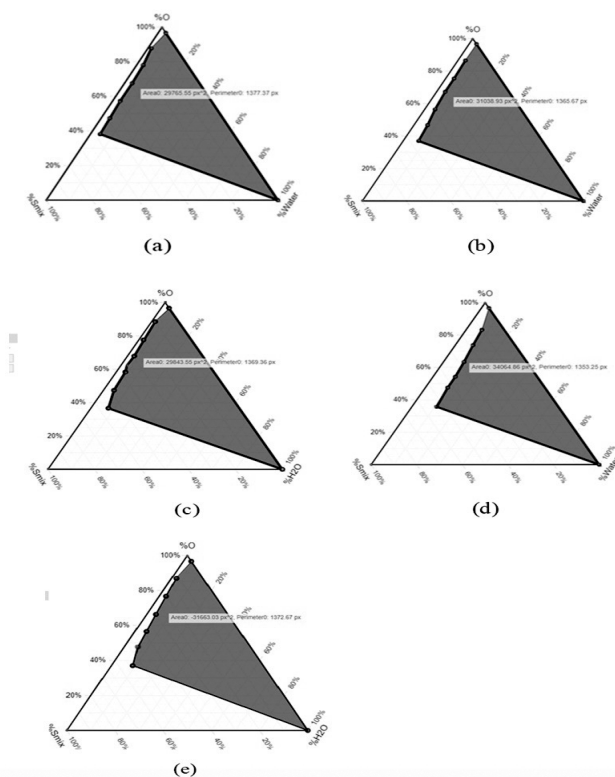
STT	Pha dầu	Chất diện hoạt	Chất đồng diện hoạt	T% (TB ±SD, n=3)
1	Capryol 90	Acrysol EL-135		99,55 ± 2,81
2		Labrasol		8,45 ± 4,80
3	Capryol 90		PG	98,14 ± 1,11
4		Acrysol EL135	Lauroglycol 90	80,27 ± 1,14

Nhận xét: Acrysol EL-135 ứng với độ truyền qua lớn nhất, do đó có khả năng nhũ hóa cao nhất trong các chất diện hoạt khảo sát. Đồng thời, do có khả năng hòa tan IBU cao, do đó, Acrysol EL-135 được lựa chọn làm chất diện hoạt. Độ truyền qua khi dùng chất đồng diện hoạt PG cao hơn Lauroglycol 90, chứng tỏ PG có khả năng nhũ hóa cao hơn. Do khả

năng hòa tan IBU của PG tốt hơn Lauroglycol 90 nên PG được lựa chọn là chất đồng diện hoạt.

3.3. Lập giản đồ pha

Do chất đồng diện hoạt có khả năng nhũ hóa kém hơn chất diện hoạt, nên khi xây dựng giản đồ pha tiến hành khảo sát tỉ lệ chất diện hoạt: chất đồng diện hoạt (Smix) là 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1.



Hình 1. Giản đồ pha vùng hình thành vi nhũ tương (Chú thích: Tỉ lệ Smix chất diện hoạt: chất đồng diện hoạt là (a): 1:1, (b): 2:1, (c): 3:1, (d): 4:1, (e): 5:1 với phần diện tích trắng là vùng vi nhũ tương trong)

Nhận xét: Từ hình 1, với tỉ lệ Smix là 4:1 cho vùng vi nhũ tương trong lớn nhất. Do đó, tỉ lệ Smix được lựa chọn là 4:1.

3.4. Xây dựng công thức bào chế hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen (I-SMEDDS)

3.4.1. Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ dược chất và tỉ lệ dầu đến sự hình thành và ổn định của hệ vi nhũ tương của ibuprofen

Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ dược chất và tỉ lệ dầu đến sự hình thành và ổn định của nhũ tương IBU thu được kết quả trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Ảnh hưởng tỉ lệ dược chất và tỉ lệ dầu đến sự hình thành và ổn định của hệ vi nhũ tương của ibuprofen

Tỉ lệ IBU (%)	Tỉ lệ dầu (O) (%)		10		15		20		25		30	
	1h	3d	1h	3d	1h	3d	1h	3d	1h	3d	1h	3d
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
12,5	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1	

Ghi chú: 0: trong suốt; 1: bị đục hoặc kết tinh; 1h, 3d: quan sát lần lượt sau 1 giờ và sau 3 ngày; tỉ lệ phần trăm: so với tổng khối lượng dầu và Smix;

Nhận xét: Dựa vào kết quả đánh giá hình thức vi nhũ tương bằng cảm quan, nhận thấy khi tỉ lệ dược chất nạp vào hệ lớn hơn 10%, dược chất có hiện tượng bị tủa lại khi tỉ lệ dầu ít (10%) cũng như tỉ lệ dầu cao (30%). Tỉ lệ dầu càng lớn thì dược chất càng dễ bị tủa. Khi tỉ lệ dược chất là 10% chỉ tạo nhũ tương đục với tỉ lệ dầu lớn hơn 30% và tạo nhũ tương trong suốt và ổn định với tỉ lệ dầu bé hơn hoặc bằng 25%. Do đó, tỉ lệ dược chất được lựa chọn tối đa nạp vào hệ tự vi nhũ hóa là 10% so với OSmix (kl/

kl), và lượng dầu tối đa là 25% so với OSmix (kl/kl).

3.4.2. Tối ưu hóa công thức

3.4.2.1. Kích thước giọt và phân bố kích thước của các công thức khảo sát

Dựa vào kết quả khảo sát tỉ lệ dược chất tối đa và kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ dầu và tỉ lệ Smix, với lượng dược chất tối đa là 10% (kl/kl) so với OSmix. Các công thức với hàm lượng IBU 200 mg được thiết kế với tỉ lệ các tá dược khác nhau và tiến hành đo KTG và PDI thu được kết quả như bảng 4 sau:

Bảng 4. Kích thước giọt và phân bố kích thước của các công thức khảo sát

Kí hiệu	% so với OSmix (kl/kl)			KTG (nm)	PDI
	IBU	O	Smix		
CT1	10	10	90	19,50	0,322
CT2	9,5	9,5	90,5	18,29	0,229
CT3	9,1	9,1	91,9	17,12	0,159
CT4	9,5	14,3	85,7	25,86	0,364
CT5	9,1	13,6	86,4	24,85	0,359
CT6	8,7	13,0	87,0	22,91	0,468
CT7	9,1	18,2	81,8	33,84	0,443
CT8	8,7	17,4	82,6	28,06	0,375
CT9	8,3	16,7	83,3	26,33	0,250

Nhận xét: Tỉ lệ dầu và Smix có ảnh hưởng tới KTG, PDI và độ ổn định của hệ SMEDDS. Các công thức đều trong suốt, không bị kết tủa. Từ kết quả KTG, PDI, các công thức CT2, CT3, CT9 đều có KTG và PDI phù hợp, tuy nhiên, do có tỉ lệ dược chất cao nhất nên CT2 được lựa chọn là công thức tối ưu.

3.5. Đánh giá một số đặc tính của hệ tự vi nhũ hóa chứa ibuprofen

Tiến hành bào chế theo thành phần công thức tối ưu CT2 của hệ I-SMEDDS với IBU, Capryol 90, Acrysol EL-135, PG với tỉ lệ % (kl/kl) so với tổng khối lượng của dược chất và tá dược lần lượt là 8,7%, 8,7%, 66,08%, và 16,52% thu được kết quả đánh giá một số đặc tính của hệ tự vi nhũ hóa chứa IBU như sau:

Bảng 5. Kết quả đánh giá công thức tối ưu SMEDDS chứa ibuprofen

STT	Đặc tính	Tiêu chuẩn dự kiến	Kết quả
1	Hình thức	Chất lỏng, sánh, trong suốt, không có hiện tượng dược chất bị kết tủa	Chất lỏng, sánh, trong suốt, không đục, không có hiện tượng kết tủa dược chất
2	Khả năng tự nhũ hóa	Hình thành vi nhũ tương trong vòng 1 phút khi phối hợp hệ I-SMEDDS với nước theo tỷ lệ 1:500	Hình thành vi nhũ tương trong vòng 27 giây khi phối hợp hệ I-SMEDDS với nước theo tỷ lệ 1:500 (đạt mức A)
3	KTG (nm)	< 50	16,33 ± 0,124
4	PDI	< 0,3	0,185 ± 0,003
5	Hàm lượng ibuprofen (%)	95 - 105%	101,8 ± 1,6%
6	Điểm đục	> 40°C	52°C



Hình 2. Hình ảnh của vi nhũ tương từ công thức tối ưu CT2

4. BÀN LUẬN

Hệ tự vi nhũ hóa chứa IBU sẽ tự tạo vi nhũ tương hoàn chỉnh khi pha loãng với nước dưới tác dụng khuấy trộn nhẹ nhàng, giọt vi nhũ tương có cấu tạo gồm lớp ngoài được hình thành từ chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt, lớp lõi bên trong là dầu, dược chất chủ yếu sẽ được hòa tan trong pha dầu, còn một lượng ít sẽ nằm trong lớp chất diện hoạt và đồng diện hoạt. Vì vậy, độ tan của IBU trong các tá dược là một yếu tố quan trọng cần khảo sát trong xây dựng công thức hệ tự vi nhũ hóa để lựa chọn tá dược thích hợp nhất. Độ tan của IBU trong tá dược càng lớn, khả năng tải thuốc càng cao, như vậy có thể làm hạn chế khả năng kết tinh lại IBU trong quá trình bảo quản, cũng như IBU không bị kết tủa khi pha loãng hệ tự vi nhũ hóa vào nước.

Kết quả khảo sát cho thấy trong nhóm tá dược dầu, nồng độ IBU bão hòa trong Capryol 90 là lớn nhất ($268 \pm 0,011$ mg/ml), so với acid oleic, Peceol và Labrafac CC, nguyên nhân do cấu trúc phân tử của Capryol 90 chứa một nhóm -OH, và mạch C ngắn nên dễ dàng tương tác với IBU hơn. Hơn nữa với mạch C ngắn và cấu trúc đơn giản giúp Capryol 90 dễ dàng thâm nhập vào vùng lõi giọt dầu dễ dàng hơn so các mạch C dài và cấu trúc cồng kềnh.

Acrysol EL-135 có khả năng nhũ hóa cao nhất trong ba chất diện hoạt được khảo sát với độ truyền qua tương ứng là $99,55 \pm 2,81\%$, cao hơn gấp 11 lần so với Labrasol ($8,45 \pm 4,80\%$), như vậy Acrysol EL-135 thể hiện khả năng nhũ hóa ưu việt hơn Labrasol. Acrysol EL-135 có HLB là 15, phù hợp với sự hình thành vi nhũ tương dầu/nước nhanh chóng khi pha loãng hệ tự vi nhũ hóa chứa IBU với nước dưới tác dụng khuấy trộn nhẹ nhàng.

Việc thêm chất đồng diện hoạt vào công thức bào chế đã được báo cáo là giúp cải thiện độ truyền qua, và tính thấm của thuốc. Chất đồng diện hoạt cũng giúp làm tăng tính linh động tại bề mặt góp phần hình thành vi nhũ tương [8].

Trong quá trình nghiên cứu, PG là chất đồng diện hoạt được lựa chọn do có khả năng hòa tan IBU và khả năng nhũ hóa đều cao hơn so với Lauroglycol 90 (khả năng hòa tan IBU là $201 \pm 0,007$ mg/ml so với $113 \pm 0,041$ mg/ml và độ truyền qua là $98,14 \pm 1,11\%$ so với $80,27 \pm 1,14\%$). PG giúp hệ tự vi nhũ tương ổn định nên đảm bảo dược chất không bị kết tủa trở lại trong quá trình bảo quản.

Chất diện hoạt sử dụng trong hệ tự vi nhũ hóa có ảnh hưởng tới vùng hình thành vi nhũ tương. Khi lượng chất diện hoạt sử dụng nhỏ, vùng hình thành vi nhũ tương nhỏ và diện tích vùng vi nhũ tương tăng dần khi tỷ lệ chất diện hoạt trong Smix tăng lên. Với tỷ lệ chất diện hoạt trong Smix nhỏ, khi tỷ lệ dầu trong hệ tăng lên, dẫn đến kích thước giọt nhũ tương sẽ lớn dần, và bị đục, không phải là vi nhũ tương, do đó vùng vi nhũ tương thu hẹp. Nguyên nhân do chất diện hoạt không đủ làm giảm sức căng bề mặt để pha dầu phân tán tạo kích thước vi nhũ tương. Do vậy, khi tăng tỷ lệ chất diện hoạt trong Smix thì vùng vi nhũ tương được mở rộng.

Khi tăng tỉ lệ dầu, KTG hình thành và PDI đều tăng, còn khi tăng tỉ lệ chất diện hoạt (tương ứng với tăng tỉ lệ Smix), cả KTG và PDI đều giảm. Khi nồng độ dược chất cố định, thay đổi nồng độ chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt tuy vẫn tạo vi nhũ tương trong nhưng vi nhũ tương có xu hướng chuyển sang màu xanh trong khi càng tăng tỉ lệ dầu, giảm tỉ lệ chất diện hoạt. Nguyên nhân là do chất diện hoạt có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt nên khi sử dụng lượng càng lớn thì càng tăng khả năng nhũ hóa của hệ, giúp hệ phân tán nhanh và ổn định với KTG nhỏ, phân bố KTG (PDI) đều [9]. Điều này phù hợp với báo cáo của các tác giả Dokania S. và Joshi A. K. công bố SMEDDS có nồng độ chất diện hoạt 40-80% [10]. Với nồng độ chất diện hoạt trong công thức bào chế hệ tự vi nhũ hóa là 66,08% thỏa mãn yêu cầu chung của hệ tự vi nhũ hóa.

Kích thước giọt là yếu tố quyết định trong hình hành nhũ tương, nó xác định tốc độ và mức độ giải phóng thuốc, cũng như độ ổn định của hệ nhũ tương. Kích thước nhỏ sẽ có diện tích tiếp xúc lớn hơn, nên hiệu quả hơn cho giải phóng thuốc cũng như hấp thu. Bên cạnh đó, PDI càng bé thì phân bố kích thước càng hẹp và đồng đều. Với kết quả thu được từ thực nghiệm, giọt vi nhũ tương tạo thành rất nhỏ và đồng đều phù hợp để cho tốc độ và khả năng giải phóng cao, cũng như dễ dàng để hấp thu khi dùng đường uống [11].

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã bào chế thành công hệ tự vi nhũ tương chứa IBU gồm Capryol 90, Acrysol EL-135, PG. Vi nhũ tương có khả năng phân tán tốt trong nước, dưới tác dụng khuấy trộn nhẹ nhàng của cánh khuấy, hệ đã nhanh chóng hình thành vi nhũ tương trong với thời gian 27 giây, có KTG $16,33 \pm 0,124$ nm, PDI $0,185 \pm 0,003$. Hệ tự vi nhũ hóa chứa IBU có nhiều tiềm năng nhằm nâng cao sinh khả dụng đường uống của IBU.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Saritha D, Bose PSC, Nagaraju R. Formulation and evaluation of self emulsifying drug delivery system (SEDDS) of ibuprofen. *International journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014;5(8):3511-9.
2. Subudhi BB, Mandal S. Self-Microemulsifying Drug Delivery System: Formulation and Study Intestinal Permeability of Ibuprofen in Rats. *J Pharm (Cairo)*. 2013;2013:328769.
3. Akula S, Gurram AK, Devireddy SR. Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems: An Attractive Strategy for Enhanced Therapeutic Profile. *Int Sch Res Notices*. 2014;2014:964051.
4. Jaiswal P, Aggarwal G, Harikumar SL, Singh K. Development of self-microemulsifying drug delivery system and solid-self-microemulsifying drug delivery system of telmisartan. *Int J Pharm Investig*. 2014;4(4):195-206.
5. Elnaggar YS, El-Massik MA, Abdallah OY. Self-nanoemulsifying drug delivery systems of tamoxifen citrate: design and optimization. *Int J Pharm*. 2009;380(1-2):133-41.
6. Chakraborty S, Shukla D, Mishra B, Singh S. Lipid--an emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;73(1):1-15.
7. Hossain MI, Akhter S. Dissolution enhancement of Capmul PG8 and Cremophor EL based Ibuprofen Self Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) using Response surface methodology. *International Current Pharmaceutical Journal*. 2012;1(6):138-50.
8. Khalid N. Development of Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) for Poorly Water Soluble Anticancerous Drug: *International Islamic University Islamabad*; 2017.
9. Bahloul B, Lassoued MA, Sfar S. A novel approach for the development and optimization of self emulsifying drug delivery system using HLB and response surface methodology: application to fenofibrate encapsulation. *Int J Pharm*. 2014;466(1-2):341-8.
10. Dokania S, Joshi AK. Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS)--challenges and road ahead. *Drug Deliv*. 2015;22(6):675-90.
11. Zhao T, Maniglio D, Chen J, Chen B, Motta A, Migliaresi C. Design and optimization of self-nanoemulsifying formulations for lipophilic drugs. *Nanotechnology*. 2015;26(12):125102.