

Nghiên cứu cải thiện độ hòa tan của Ibuprofen bằng hệ phân tán rắn và ứng dụng vào pellet

Lê Hoàng Hào, Nguyễn Phi Quang, Hồ Hoàng Nhân
Khoa Dược, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Ibuprofen là một NSAID (thuốc chống viêm không steroid) thường được sử dụng để chống viêm, hạ sốt, giảm đau và chống ngưng tập tiểu cầu. Tuy nhiên, ibuprofen cũng rất ít tan trong nước nên sinh khả dụng thấp. Pellet chứa hệ phân tán rắn được coi là hệ đưa thuốc vào cơ thể với nhiều ưu điểm như cải thiện độ ổn định, độ hòa tan cũng như tốc độ hòa tan, từ đó giúp tăng sinh khả dụng của ibuprofen. **Mục tiêu:** Nghiên cứu được thực hiện nhằm xây dựng được công thức và quy trình bào chế pellet chứa hệ phân tán rắn của ibuprofen và đánh giá được một số đặc tính của pellet chứa hệ phân tán rắn của ibuprofen. **Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu sử dụng dược chất là Ibuprofen và chất mang là PVP K30. Pellet được bào chế bằng phương pháp bồi dần dựa trên phương pháp dung môi được sử dụng trong bào chế hệ phân tán rắn. **Kết quả:** Nghiên cứu đã bào chế được hệ phân tán rắn chứa ibuprofen với chất mang PVP K30 bằng phương pháp dung môi giúp cải thiện được cả thể chất, độ hòa tan của dược chất với tỷ lệ dược chất: PVP K30 = 1:10 (kl/kl). Đồng thời, pellet tạo ra có hình thức cầu đều đẹp, kích thước trong khoảng 0,7-1 mm, hiệu suất 33,27%, khả năng giải phóng dược chất gấp 7 lần so với nguyên liệu. **Kết luận:** Với việc ứng dụng kỹ thuật bào chế HPTR và đưa vào dạng pellet đã góp phần cải thiện độ hòa tan của ibuprofen so với ibuprofen nguyên liệu.

Từ khóa: Ibuprofen, pellet, hệ phân tán rắn.

Abstract

Improved dissolution of ibuprofen by solid dispersion system and the incorporation into pellets

Le Hoang Hao, Nguyen Phi Quang, Ho Hoang Nhan
Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

Background and purposes: Ibuprofen is a commonly used NSAID for anti-inflammatory, antipyretic, analgesic, and antiplatelet agents. However, Ibuprofen is poorly soluble in water and its bioavailability is low. Pellets containing the solid dispersion system are considered as a drug delivery system with many outstanding advantages such as improving the stability, the solubility as well as the dissolution rate, thus increasing the bioavailability. The aim of this study was to formulate pellets containing the solid dispersion system of ibuprofen, and to evaluate the physico-chemical properties of prepared pellets. **Materials and methods:** Ibuprofen, PVP K30 were used in this study. Pellets were prepared by the layering technique based on the solvent method used in preparing the solid dispersion system of Ibuprofen. **Results:** The preparation of a solid dispersion system of ibuprofen using PVP K30 as a carrier helps to improve both the appearance and the drug solubility at the optimal drug: PVP K30 ratio of 1:10 (w/w). Pellets have a spherical shape with the size in the range of 0.7-1.0 mm, the coating efficiency of 33.27%, the drug release of pellets was 7-fold higher than that of the raw material after 60 min. **Conclusions:** The incorporation of Ibu-loaded solid dispersion system into pellets contributed to enhance the dissolution of Ibuprofen as compared with the raw material.

Keywords: Ibuprofen, pellet, solid dispersion system.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp là một bệnh viêm đặc hiệu xảy ra ở các khớp gây tổn thương màng hoạt dịch, sụn khớp và đầu xương dưới sụn, diễn biến mạn tính dẫn đến tình trạng dính và biến dạng khớp. Viêm khớp dạng thấp không có biểu hiện viêm khớp

và sự có mặt của yếu tố dạng thấp trong máu. Đây là một trong các bệnh khớp viêm mạn tính thường gặp nhất ở Việt Nam cũng như ở nhiều nước trên thế giới, chiếm khoảng 0,5-2% dân số [3].

Ibuprofen (Ibu) là một NSAID có nhiều ưu điểm như ibuprofen có tác dụng giảm đau tương đương

với acid mefenamic và mạnh hơn propoxyfen, tác dụng chống kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu của ibuprofen có thể phục hồi và không kéo dài như aspirin. Tuy nhiên, ibuprofen cũng rất ít tan trong nước nên khả năng giải phóng ra khỏi dạng thuốc kém, sinh khả dụng thấp [6]. Trong những năm gần đây, các dạng bào chế hiện đại được quan tâm nghiên cứu phát triển và thu được nhiều kết quả đáng kể trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm. Trong đó hệ phân tán rắn (HPTR) được coi là hệ đưa thuốc vào cơ thể với nhiều ưu điểm nổi trội như phương pháp bào chế đơn giản mà vẫn cải thiện được độ hòa tan, tăng tốc độ hòa tan, tăng tính thấm qua màng sinh học của dược chất (DC) ít tan do đó tăng sinh khả dụng. Mặc dù vậy, hệ phân tán rắn cũng có những hạn chế nhất định, đặc biệt là kém ổn định về thể chất, dẫn tới việc ứng dụng vào các dạng bào chế gặp nhiều khó khăn. Pellet là dạng bào chế có nhiều ưu điểm nổi bật như độ ổn định cao, tăng độ an toàn khi sử dụng thuốc, độ trơn chảy tốt. Để khắc phục nhược điểm của HPTR, kết hợp với các ưu điểm pellet, hướng tới ứng dụng sản xuất trong nước theo công nghệ mới, đề tài **“Nghiên cứu bào chế pellet chứa hệ phân tán rắn của ibuprofen”** được thực hiện với các mục tiêu chính sau:

- Xây dựng được công thức và quy trình bào chế pellet chứa hệ phân tán rắn của ibuprofen.

- Đánh giá được một số đặc tính của pellet chứa hệ phân tán rắn của ibuprofen.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu: Ibu tiêu chuẩn nhà sản xuất (Trung Quốc), Ibu chuẩn (99,67%, Viện Kiểm nghiệm thuốc thành phố Hồ Chí Minh), PVP K30 (Trung Quốc), Ethanol (Việt Nam), NaOH (Trung Quốc).

2.2. Thiết bị: máy khuấy từ MS7 (Hoa Kỳ), máy đo pH sension PH3 HACH (Tây Ban Nha), cân phân tích HR-250AZ (Hàn Quốc), máy đo quang phổ UV-Vis Jasco V-530 (Nhật), máy đo phổ hồng ngoại Shimadzu IR-Prestige 21 (Nhật), máy nhiễu xạ kế tia X D8 ADVANCE (Bruker, Đức), máy bao viên bọc đường kiểu BY 500 (Trung Quốc), thiết bị khuấy đĩa IKA RW 20 digital (Đức), máy đo độ hòa tan Logan UDT-804 (Đức), máy khuấy từ gia nhiệt AccuPlate (Mỹ) và một số dụng cụ, thiết bị bào chế, phân tích khác,...

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp bào chế pellet chứa hệ phân tán rắn chứa ibuprofen

2.3.1.1. Bào chế hệ phân tán rắn chứa ibuprofen

Hòa tan Ibu vào ethanol, sau đó phối hợp từ từ PVP K30 vào dung dịch trên (với tỉ lệ dược chất và PVP K30 lần lượt là 1:5; 1:10; 1:15 (kl/kl)). Ethanol

được loại bỏ bằng phương pháp bốc hơi trên nồi cách thủy cho đến khi thu được khối dẻo. Tiến hành sấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50-60°C trong 12 giờ, để ổn định trong bình hút ẩm 24 giờ thu được HPTR của Ibu. Sau đó, tiến hành nghiền hỗn hợp và rây qua rây có kích thước 250 μm [1].

2.3.1.2. Bào chế pellet chứa hệ phân tán rắn chứa ibuprofen

Quy trình bào chế pellet chứa HPTR của Ibu được tiến hành theo phương pháp bồi dần sử dụng nồi bao truyền thống dựa trên nguyên lý của phương pháp bốc hơi dung môi trong bào chế HPTR. Cụ thể, hòa tan Ibu và PVP K30 vào ethanol (với tỉ lệ dược chất và PVP K30 lựa chọn từ phần bào chế HPTR Ibu). Trước khi bao, tiến hành sấy pellet tro (nhân đường) ở 40-50°C trên nồi bao truyền thống trong 15 phút. Sau đó, tiến hành phun hỗn hợp dịch bao lên pellet tro trên thiết bị nồi bao truyền thống cho đến khi hết dịch bao với các thông số nhiệt độ khí vào từ 50-85°C, tốc độ phun dịch từ 0,5-1,5 mL/phút. Kết thúc quá trình bao, tiến hành sấy ổn định pellet tại nhiệt độ bao trong 15 phút [2].

2.3.2. Phương pháp đánh giá đặc tính của hệ phân tán rắn ibuprofen

2.3.2.1. Định lượng: Cân chính xác một lượng HPTR tương ứng với 20 mg Ibu hòa tan vào bình định mức 10 mL bằng dung dịch ethanol vừa đủ, lọc qua màng lọc 0,45 μm . Hút chính xác 1 mL dịch lọc trên pha loãng bằng ethanol trong bình định mức 10 mL. Tiến hành đo mật độ quang của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 263nm [5]. Từ phương trình đường chuẩn biểu diễn sự phụ thuộc giữa độ hấp thụ (A) và nồng độ (C) của dung dịch Ibu chuẩn, xác định nồng độ Ibu.

2.3.2.2. Khả năng giải phóng hoạt chất in vitro: Tiến hành trên thiết bị thử độ hòa tan với các thông số như sau: dụng cụ giỏ quay, môi trường hòa tan là nước cất, thể tích môi trường hòa tan là 900 mL, nhiệt độ là $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, tốc độ quay là 50 vòng/phút, lượng mẫu thử: tương ứng 200 mg Ibu. Tiến hành lấy mẫu phân tích tại các thời điểm 5, 15, 30, 45, 60 phút bằng cách hút chính xác 10mL dịch hòa tan từ cốc, sau đó bổ sung ngay 10 mL môi trường hòa tan. Lọc và pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp và đo độ hấp thụ ở bước sóng 263 nm. Xác định lượng IBU giải phóng như đã trình bày ở phần định lượng [11].

2.3.2.3. Đánh giá tương tác giữa dược chất và tá dược: Mẫu phân tích được nghiền mịn, trộn đồng nhất với KBr (đã được nghiền mịn) theo tỉ lệ 1:10 (kl/kl) rồi ép thành các viên mỏng trong suốt. Sau đó, viên mỏng được đưa vào máy đo phổ hồng ngoại để ghi nhận kết quả.

2.3.2.4. Đánh giá mức độ kết tinh: Mẫu phân tích được nghiền mịn và sau đó được trải đều trên một bộ phận giữ mẫu. Tiến hành đo phổ nhiễu xạ tia X của mẫu bằng nhiễu xạ kế tia X với bước sóng tia X lấy từ bức xạ K α của đồng (1,5406Å) [4].

2.3.3. Phương pháp đánh giá đặc tính của pellet chứa hệ phân tán rắn ibuprofen

2.3.3.1. Phân bố kích thước pellet: sử dụng rây 710 μ m và 1000 μ m để xác định kích thước pellet.

2.3.3.2. Hiệu suất bao pellet: được tính theo công thức bên dưới

$$H (\%) = \frac{\text{Khối lượng chất rắn tăng lên ở pellet (g)}}{\text{Khối lượng chất rắn đem bao (g)}} \times 100 \%$$

2.3.3.3. Định lượng và khả năng giải phóng dược chất in vitro: tiến hành tương tự như ở phần định lượng và đánh giá khả năng giải phóng DC in vitro từ HPTR.

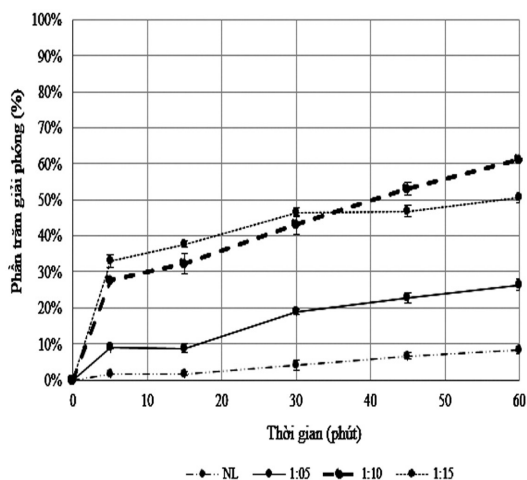
2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Các kết quả thu được sẽ được xử lý thống kê với sự hỗ trợ của phần mềm Excel 2016 và được trình bày dưới dạng TB $\pm$ SD (Trong đó TB: Giá trị trung bình; SD: Độ lệch chuẩn).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Bào chế hệ phân tán rắn chứa ibuprofen

Tiến hành bào chế HPTR với các tỉ lệ DC:PVP K30 từ 1:5 đến 1:15 (kl/kl) với kết quả thu được ở hình 1.



Hình 1. Đồ thị biểu diễn phần trăm giải phóng dược chất từ các hệ phân tán rắn với tỉ lệ dược chất: PVP K30 khác nhau trong môi trường nước cất

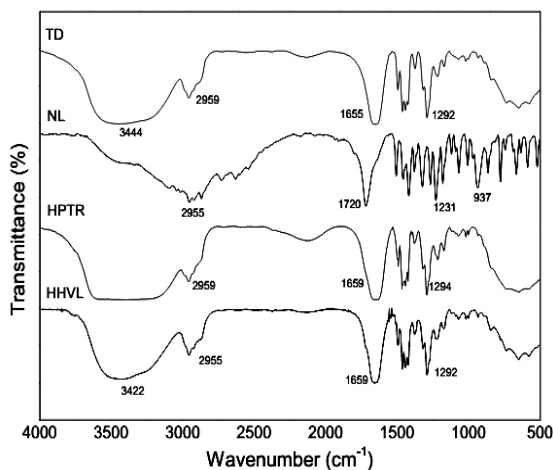
Nhận xét: Khi tăng tỉ lệ PVP K30 từ 1:05 lên 1:10 thì khả năng giải phóng Ibu của HPTR tăng (tương ứng 26,42% và 61,18%), nhưng khi tiếp tục tăng tỉ lệ này lên, khả năng giải phóng Ibu lại giảm (tương ứng 61,18% và 50,48%). Tỉ lệ bào chế 1:10 (DC:PVP K30)

của HPTR cho khả năng giải phóng Ibu tốt nhất. Do vậy, tỉ lệ này được lựa chọn để tiến hành nghiên cứu bào chế pellet.

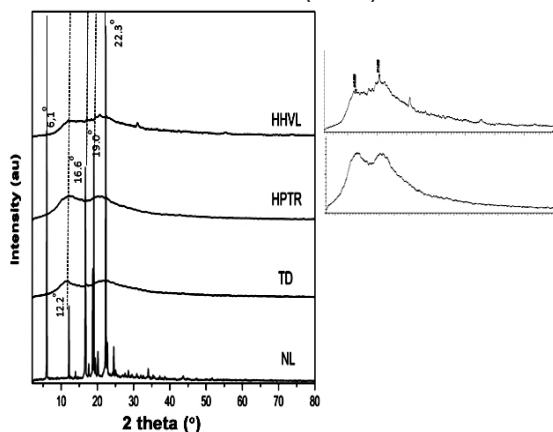
3.2. Đánh giá các đặc tính lý hóa của hệ phân tán rắn ibuprofen

Tiến hành đánh giá tương tác lý hóa thông qua phổ hồng ngoại và đánh giá mức độ kết tinh thông qua phổ nhiễu xạ tia X (X-ray) với kết quả thu được ở hình 2 và hình 3.

Đánh giá mức độ kết tinh



Hình 2. Phổ hồng ngoại của của Ibu (NL), PVP K30 (TD), hỗn hợp vật lý (HHVL) và hệ phân tán rắn Ibu (HPTR)



Hình 3. Hình ảnh phổ X-ray của nguyên liệu Ibu (NL), PVP K30 (TD), hỗn hợp vật lý (HHVL) và hệ phân tán rắn Ibu (HPTR)

Nhận xét: Dựa vào hình 2 về hình ảnh phổ hồng ngoại có thể thấy rằng, có các số sóng đặc trưng của Ibu hấp thụ ở 3200-2955 cm^{-1} (-OH) và 1720 cm^{-1} (-CO acid) và tá dược PVP K30 có 2 số sóng đặc trưng là 1655 cm^{-1} (-CO amid) và 1292 cm^{-1} (-CN). So sánh với phổ hồng ngoại của các mẫu nhận thấy các số sóng đặc trưng của Ibu và PVP K30 trên

HPTR có sự hiện diện các pic đặc trưng này, đồng thời có sự chồng lấp của các pic của nhóm $-CO$ acid trong Ibu, nhóm $-CO$ amid của PVP K30 và dịch chuyển đến 1659 cm^{-1} . Điều này cho thấy không có sự tương tác đáng kể giữa DC và chất mang trong HPTR bào chế được.

Đối với phổ X ray ở hình 3, cho thấy các pic của ibuprofen nguyên liệu có các góc nhiễu xạ đặc trưng : $6,1^\circ$; $12,2^\circ$; $16,6^\circ$; $19,0^\circ$ và $22,3^\circ$ đều giảm bớt về số lượng và độ nhọn hoặc không thấy trên phổ nhiễu xạ tia X của HPTR Ibu. Điều này cho thấy trong HPTR có thể đã chuyển một phần trạng thái từ kết tinh sang trạng thái vô định hình. Hình ảnh phổ X-ray của HHVL cũng cho thấy cũng có sự giảm bớt về số lượng và chất lượng nhưng mức độ suy giảm này thấp hơn so với HPTR đem đo.

3.3. Bào chế pellet chứa hệ phân tán rắn chứa ibuprofen

Tiến hành bào chế pellet với công thức dịch bồi được lựa chọn là công thức có tỉ lệ DC:PVP K30 là 1:10 (kl/kl) đã được khảo sát ở phần bào chế HPTR với thành phần như sau:

Thành phần	Khối lượng
Pellet trơ (nhân đường)	30g
Ibuprofen	2g
PVP K30	20g
Ethanol	210mL

Tiến hành bào pellet với các thông số quy trình bao và kết quả được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Tính chất các mẫu pellet bào chế với các thông số quy trình bao khác nhau

Nhiệt độ khí vào ($^\circ\text{C}$)	Tốc độ phun dịch (mL/phút)	Tính chất
50	0,5	Bị dính
70	0,5	Pellet cầu, không dính
85	0,5	Bị dính
70	1,0	Bị dính
70	1,5	Bị dính

Nhận xét: Khi bào chế pellet sử dụng chất mang PVP K30 với nhiệt độ khí vào 50°C , tốc độ phun dịch 0,5 mL/phút thì pellet thu được vẫn bị dính. Để cải thiện tình trạng này, tiến hành tăng nhiệt độ khí vào lên 70°C thì pellet cầu, đều và không còn dính nhau

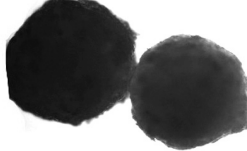
nữa. Tuy nhiên, khi tăng nhiệt độ khí vào lên 85°C thì pellet lại bị dính. Đối với thông số tốc độ phun dịch, khi thay đổi tốc độ phun từ 0,5 mL/phút lên 1,0 mL/phút và 1,5 mL/phút thì pellet thu được đều bị dính. Do đó, nhiệt độ khí vào là 70°C và tốc độ phun dịch là 0,5 mL/phút được lựa chọn làm thông số quy trình trong bào chế pellet.

3.4. Đánh giá đặc tính lý hóa của pellet chứa hệ phân tán rắn của ibuprofen

Tính chất cảm quan, kích thước, hiệu suất bao pellet chứa hệ phân tán rắn của ibuprofen

Tiến hành đánh giá tính chất cảm quan, kích thước, hiệu suất bao của pellet chứa HPTR của Ibu với kết quả thu được ở bảng 2.

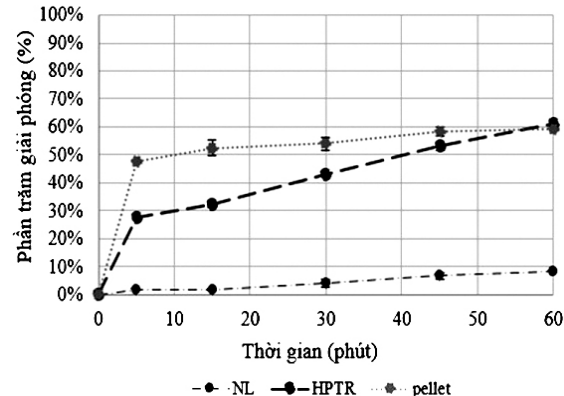
Bảng 2. Kết quả đánh giá một số đặc tính lý hóa của pellet chứa HPTR của Ibu

Chỉ tiêu chất lượng	Kết quả đánh giá
Tính chất	Hình cầu, đều, đẹp, màu trắng đục.
Kích thước	0,7-1,0 mm
Hiệu suất bao pellet	33,27%
Hình ảnh (Dưới kính hiển vi điện tử Nikon Eclipse E100)	

Nhận xét: Pellet bào chế được đáp ứng được những tiêu chí về tính chất cảm quan, kích thước như yêu cầu đề ra.

Khả năng giải phóng dược chất in vitro

Tiến hành đánh giá khả năng giải phóng DC in vitro từ pellet chứa HPTR của Ibu thu được kết quả ở hình 4.



Hình 4. Đồ thị biểu diễn phần trăm giải phóng dược chất từ pellet chứa hệ phân tán rắn Ibu (HPTR)

Nhận xét: Tại các thời điểm ban đầu: 5, 15, 30 phút, khả năng giải phóng DC từ pellet chứa HPTR Ibu cao hơn từ 1,2 đến 1,7 lần so với từ HPTR Ibu với phần trăm giải phóng DC lần lượt là $47,86 \pm 0,52\%$, $52,46 \pm 0,35\%$, $53,98 \pm 1,11\%$ và $27,70 \pm 1,13\%$, $32,26 \pm 0,22\%$, $43,05 \pm 1,34\%$. Đến thời điểm 60 phút, khả năng giải phóng Ibu từ pellet chứa HPTR so với HPTR chứa Ibu được bào chế theo phương pháp dung môi có kết quả khác nhau không có ý nghĩa thống kê (tương ứng $59,41 \pm 0,69\%$ và $61,18 \pm 0,20\%$, $p > 0,05$) và khả năng giải phóng Ibu từ pellet chứa HPTR gấp 7 lần so với nguyên liệu ($59,41 \pm 0,69\%$ và $8,44 \pm 1,00\%$).

4. BÀN LUẬN

PVP K30 dễ tan trong nước và nhiều dung môi hữu cơ khác nên thường hay được dùng làm chất mang trong HPTR bào chế bằng phương pháp dung môi [8] và chính vì vậy đề tài lựa chọn phương pháp dung môi để bào chế HPTR chứa PVP K30.

Khi tăng tỉ lệ DC: PVP K30 (từ 1:5 đến 1:10, kl/kl) sẽ làm tăng theo mức độ và tốc độ hòa tan của Ibu trong HPTR. Khi tăng tỉ lệ DC:PVP K30 từ 1:10 đến 1:15 (kl/kl) thì độ hòa tan lại giảm. Điều này có thể được giải thích như sau trong giai đoạn 30 phút đầu, khi tiếp xúc với môi trường hòa tan, HPTR đã thúc đẩy quá trình hòa tan của DC dẫn đến khả năng giải phóng DC tăng lên. Tuy nhiên, ở 30 phút tiếp theo, khi sử dụng tỉ lệ PVP K30 lớn thì lượng PVP K30 trương nở bên ngoài làm cản trở quá trình thẩm thấu của môi trường đối với DC bên trong, từ đó làm giảm khả năng hòa tan của DC.

Ibu đặc trưng bởi các đỉnh 2955 cm^{-1} (dao động -OH acid carboxylic), 1720 cm^{-1} (dao động -CO- acid carboxylic) và tá dược PVP K30 cũng có hai số sóng đặc trưng 3452 cm^{-1} , 1655 cm^{-1} và 1292 cm^{-1} lần lượt là đặc trưng của dao động -OH của phân tử hơi ẩm gắn vào PVP K30, nhóm -CO- amid và nhóm -CN- có trong công thức [7]. Điều này khẳng định lại trong các mẫu bào chế được có sự xuất hiện các thành phần này. Kết quả chồng phổ cho thấy các mẫu HPTR và cả mẫu HHVL đều không xuất hiện thêm đỉnh nào mới ngoài các đỉnh của Ibu và PVP K30, điều đó chứng tỏ không có tương tác hóa học giữa 2 chất trong quá trình bào chế.

Phương pháp đo phổ nhiễu xạ tia X là một trong những phương pháp thường được ứng dụng phổ biến để đánh giá mức độ kết tinh của DC trong chế phẩm. Kết quả chụp nhiễu xạ tia X cho thấy trên phổ

hiếu xạ của mẫu HPTR Ibu chỉ còn xuất hiện một số đỉnh nhiễu xạ của Ibu nguyên liệu nhưng cường độ nhiễu xạ đã giảm đi đáng kể. Từ kết quả thu được có thể sơ bộ kết luận hầu hết DC đã được chuyển từ trạng thái kết tinh sang trạng thái vô định hình hoặc trạng thái phân tử từ đó góp phần tăng sinh khả dụng của công thức [9].

Kết quả phần trăm giải phóng DC từ pellet chứa HPTR Ibu xấp xỉ 60% sau 60 phút và tương đương với phần trăm giải phóng DC từ HPTR Ibu bằng phương pháp dung môi. Bên cạnh đó, tại các thời điểm ban đầu (5, 15, 30 phút), có sự khác biệt lớn ở khả năng giải phóng hoạt chất giữa hai dạng bào chế khi Ibu giải phóng từ pellet cao hơn 1,2 đến 1,7 lần so với HPTR. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Guan hao và cộng sự với khả năng giải phóng được chất từ pellet chứa HPTR cao hơn HPTR chứa itraconazole [10]. Điều này có thể liên quan đến khả năng thẩm thấu tốt hơn của HPTR khi được đưa vào dạng pellet [10].

Pellet chứa HPTR Ibu trong nghiên cứu là dạng bào chế trung gian trong quá sản xuất các dạng thuốc trước khi đưa vào sử dụng như viên nang hoặc viên nén. Sản phẩm pellet của nghiên cứu tạo ra bước đầu đã đáp ứng với những tiêu chuẩn chất lượng cần thiết và có nhiều tiềm năng ứng dụng trong sản xuất.

5. KẾT LUẬN

Đã bào chế được HPTR chứa PVP K30 bằng phương pháp dung môi, cải thiện được độ hòa tan của DC từ chế phẩm so với nguyên liệu 7 lần. Công thức tốt nhất là công thức HPTR sử dụng chất mang PVP K30 giúp cải thiện được cả thể chất, độ hòa tan của DC với tỷ lệ DC: PVP K30 = 1:10.

Đã bào chế thành công pellet chứa HPTR của Ibu với chất mang PVP K30 (với tỉ lệ DC : PVP K30 là 1:10). Pellet tạo ra có hình cầu, đều, đẹp, kích thước trong khoảng 0,7-1,0 mm, hiệu suất 33,27%. Khả năng giải phóng DC *in vitro* từ pellet chứa HPTR tăng xấp xỉ 7 lần so với nguyên liệu và tương đương với tỷ lệ DC giải phóng được từ HPTR. Như vậy, với việc ứng dụng kỹ thuật bào chế HPTR và đưa vào dạng pellet đã cải thiện độ hòa tan của Ibu so với Ibu nguyên liệu, từ đó sẽ góp phần nâng cao sinh khả dụng của Ibu. Đây là một giải pháp mang tính khả thi cao trong việc nâng cấp quy mô để có thể ứng dụng trong sản xuất dược phẩm trong các nghiên cứu tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Long (1993), “Một số vấn đề về hệ phân tán rắn và ứng dụng trong kỹ thuật bào chế các dạng thuốc”, Trường Đại học Dược Hà Nội, tr. 10-14.
2. Trần Trịnh Công (2015), Nghiên cứu bào chế và đánh giá sinh khả dụng viên nang itraconazol, Luận án tiến sĩ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
3. Trần Văn Huy (2008), Bệnh học Nội khoa, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 622-630
4. Abdel-Hafez Salma M, Hathout Rania M, Sammour Omaima A (2014), “Towards better modeling of chitosan nanoparticles production: screening different factors and comparing two experimental designs”, *Int J Biol Macromol*, 64, pp. 334-340.
5. Dugar Rohit P, Gajera Bhavin Y, Dave Rutesh H (2016), “Fusion method for solubility and dissolution rate enhancement of ibuprofen using block copolymer poloxamer 407”, *AAPS PharmSciTech*, 17(6), pp. 1428-1440.
6. Gennaro Alfonso R., Remington Joseph Price, (2000), “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 20(1), pp. 963-975.
7. Kamble Ravindra, Maheshwari Manish, Paradkar Anant, Kadam Shivajirao (2004), “Melt solidification technique: Incorporation of higher wax content in ibuprofen beads”, *AAPS PharmSciTech*, 5(4), pp. 75-83.
8. Liu Yangdan, Wang Xin, Liu Youping, Di Xin (2018), “Thermosensitive in situ gel based on solid dispersion for rectal delivery of ibuprofen”, *AAPS PharmSciTech*, 19(1), pp. 338-347.
9. Verma Surender, Rawat Aruna, Kaul Mahima, Saini Sapna (2011), “Solid dispersion: a strategy for solubility enhancement”, *Int J Pharm Technol*, 3, pp. 1062-99.
10. Ye G., Wang S., Heng P. W., Chen L., Wang C. (2007), “Development and optimization of solid dispersion containing pellets of itraconazole prepared by high shear pelletization”, *Int J Pharm*, 337(1-2), pp. 80-87.
11. Ziaee A. et al (2019), “Amorphous solid dispersion of ibuprofen: A comparative study on the effect of solution based techniques”, *Int J Pharm*, 572, pp. 118816.