

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ HỆ VI TỰ NHỮ HÓA CHỨA DICLOFENAC

Nguyễn Mạnh Huy¹, Trần Thị Bích Hiền¹, Nguyễn Đăng Thoại¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát lựa chọn được công thức bào chế hệ vi tự nhũ hóa chứa diclofenac (DIC) ổn định, khả năng hòa tan tốt DIC. **Đối tượng và phương pháp:** Khảo sát độ tan của DIC trong các tá dược có khả năng tạo hệ vi tự nhũ. Xây dựng giản đồ pha từ các tá dược tiềm năng chọn lựa bằng phương pháp pha loãng với nước và đánh giá cảm quan vi nhũ tương tạo thành. Khảo sát khả năng tải DIC của các giá mang SMEDDS (DIC-SMEDDS) với tỷ lệ tải 5,0% - 10,0% - 12,5% (kl/kl) và đánh giá các tính chất cơ lý hóa về cảm quan, độ bền, thế zeta, kích thước giọt và độ bền trong 3 môi trường pH 1,2, pH 4,5 và pH 6,8. Hàm lượng DIC trong các thử nghiệm được định lượng bằng quang phổ UV-Vis ở bước sóng 261 nm. **Kết quả:** Xây dựng được công thức và quy trình điều chế DIC-SMEDDS quy mô 100g đạt các chỉ tiêu đánh giá gồm Capryol 90 - Labrasol: Cremophor EL (1:1) - Transcutol HP: Benzyl alcohol (1:1) với tỷ lệ các pha là 20:35:45 (CT307) tải được DIC với tỷ lệ 10,0%, đạt được các yêu cầu về tính chất lý hóa (kích thước giọt trung bình và thế zeta lần lượt là 43,12 nm và -29,3 mV; đạt độ bền trong 3 môi trường pH khảo sát). Quy trình định lượng DIC bằng quang phổ UV-Vis tại bước sóng 261 nm đạt yêu cầu quy trình phân tích. **Kết luận:** DIC-SMEDDS đã được xây dựng và bào chế thành công ở quy mô 100g. Hệ đạt các chỉ tiêu cơ lý hóa theo yêu cầu SMEDDS, có độ hòa tan cao. Đây là một giải pháp tiềm năng giúp cải thiện độ tan, độ bền đồng thời nâng cao sinh khả dụng đường uống cho DIC cũng như để thiết kế dạng bào chế mới cho các hoạt chất có khả năng hòa tan trong nước kém hoặc thuốc thuộc nhóm II (BCS).

* Từ khóa: Hệ vi tự nhũ hóa (SMEDDS); Diclofenac; Độ hòa tan cao; Sinh khả dụng.

Preparation and Formulation of Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) Containing Diclofenac

Summary

Objectives: To improve the solubility and bioavailability, SMEDDS with many outstanding advantages were chosen for this study with the aim of preparing the formula of SMEDDS containing DIC, which is durable, stable, and high-dissolution. Subjects and methods: Solubility of DIC were investigated in several excipients capable of creating SMEDDS. Phase diagrams were constructed from selected potential excipients by the water dilution method and appearance evaluation. The DIC-loaded SMEDDS (DIC-SMEDDS) with a ratio of 5.0-10.0-12.5% (w/w) were investigated and evaluated the appearance, stability, zeta potential, droplet size, and stability profiles in 3 different pH buffer media (pH 1.2, pH 4.5, and pH 6.8).

¹ Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Người phản hồi: Nguyễn Đăng Thoại (thoaind@pnt.edu.vn)

Ngày nhận bài: 11/5/2021

Ngày bài báo được đăng: 28/5/2021

The most stable DIC-SMEDDS having high drug loading was reprepared. UV method at 261 nm was used for the determination of DIC in the experiments. Results: The preparation process of DIC-SMEDDS on a scale of 100g, including Capryol 90 - Labrasol: Cremophor EL (1:1) - Transcutol HP: Benzyl alcohol (1:1) in the ratio of 20:35:45 (CT307) loaded 10.0% of DIC was successfully prepared. This formula met the criteria of physical and chemical SMEDDS properties with average droplet size and zeta potential of 43.12 nm and -29.3 mV, respectively. DIC-SMEDDS showed the stability of DIC in 3 different pH media The UV method at 261 nm for determination of DIC in the experiments met the requirements of an analytical procedure. Conclusion: The DIC-SMEDDS was successfully formulated on a scale of 100g, met the SMEDDS physico-chemical properties, had high dissolution. SMEDDS could be a potential solution to improve solubility, durability, and oral bioavailability for DIC as well as to design a new dosage form for the active substances with poor water solubility as a BCS class II agent.

** Keywords: SMEDDS; Diclofenac; High dissolution; Bioavailability.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Diclofenac (DIC) là dược chất thuộc nhóm kháng viêm không steroid (NSAID), nhóm dẫn xuất acid phenylacetic, có tác dụng chống viêm, giảm đau và giảm sốt nhanh, được sử dụng trong điều trị viêm khớp mạn tính, viêm khớp do gút, giảm đau sau phẫu thuật và viêm đa khớp [1]. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị của DIC bị hạn chế do khả năng hòa tan trong nước kém (0,012 mg/ml) dẫn đến khả năng hấp thu qua đường uống thấp. DIC có giá trị logP là 4,51 [2] và thuộc nhóm II theo hệ thống phân loại sinh dược học (Biopharmaceutical Classification System - BCS). Việc nghiên cứu cải thiện độ tan, cải thiện sinh khả dụng của DIC được các nhà bào chế hiện nay rất quan tâm.

Trong số các phương pháp cải thiện độ tan, hệ vi tự nhũ (Self Microemulsifying Drug Delivery Systems - SMEDDS) có nhiều ưu điểm như thành phần và phương pháp bào chế đơn giản, dễ nâng cấp quy mô, áp dụng cho cả dược chất thuộc nhóm II, nhóm IV theo BCS. Đây cũng là xu hướng của thế giới hiện nay trong việc nghiên cứu cải thiện độ tan các

dược chất [3]. SMEDDS bao gồm hỗn hợp đẳng hướng của pha dầu, chất diện hoạt/đồng diện hoạt và tự tạo thành vi nhũ tương khi pha loãng trong nước [4]. Liều điều trị của DIC là 25 - 100 mg, do vậy nghiên cứu này khảo sát lượng tải DIC trong khoảng từ 25 - 50 mg để phát triển hệ thống phân phối thuốc tự nhũ hóa của DIC. Mục tiêu: *Khảo sát một số hệ tá dược có khả năng tự nhũ hóa tạo vi nhũ tương DIC để ứng dụng vào các dạng bào chế.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nguyên vật liệu - trang thiết bị

** Nguyên vật liệu:* Diclofenac (Trung Quốc, TCCS), cremophor EL, labrasol, maisine CC, labrafac PG, labrafil M1944CS, transcutol HP, acrysol EL-135, peceol, plurol oleic CC497, lauroglycol 90, capryol 90 (Pháp, TCCS), benzyl alcohol, tween 80, kali dihydrophosphat, natri hydroxid, acid hydrochloric, methanol (Trung Quốc, TCCS), florite R (Nhật, TCCS), syloid FP 244 (Mỹ, TCCS). Các tá dược, dung môi, hóa chất cần thiết khác cho thí nghiệm đạt tiêu chuẩn dược dụng hay phân tích.

* *Trang thiết bị:* Cân kỹ thuật (Sartorius TE412 - Đức), cân phân tích (Kern ABS 220-4 - Đức), máy đo kích thước nano và thế zeta (Zetasizer Nano S90 - Anh), máy ly tâm (Eppendorf Minispin - Đức), máy đo quang phổ UV-Vis (Shimadzu UV-1601PC - Nhật Bản), máy thử độ hòa tan (Erweka - Đức), máy khuấy từ gia nhiệt (2 mag MIX 6 - Đức), bể đun cách thủy có bộ phận lắc, bể siêu âm, máy Vortex, tủ đông, tủ lạnh, tủ ủ ấm và một số dụng cụ thủy tinh.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Xây dựng công thức và quy trình bào chế SMEDDS chứa DIC (DIC-SMEDDS):*

- Khảo sát độ tan của DIC trong một số tá dược:

Độ tan của DIC trong các pha dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt có khả năng tạo hệ vi tự nhũ được khảo sát bằng phương pháp quá bão hòa.

Lấy một lượng dư DIC cho vào eppendorf loại 2 ml có chứa sẵn 1 ml từng loại tá dược. Hỗn hợp thu được đem lắc trong 1 phút, siêu âm trong 10 phút, để ổn định tại nhiệt độ phòng trong vòng 24 giờ. Dịch thu được đem ly tâm 5.000 vòng/phút trong 10 phút, lọc qua màng lọc

0,45 μ m, pha loãng bằng methanol đến nồng độ thích hợp. Xác định nồng độ DIC bằng phương pháp đo độ hấp thụ ở bước sóng 261 nm. Từ kết quả thu được, độ tan của DIC trong các tá dược được xác định [5].

- Xây dựng giàn đồ pha:

Giàn đồ pha được thiết lập để xác định các vùng có khả năng điều chế giá mang SMEDDS. Giàn đồ pha được xây dựng theo phương pháp pha loãng. Dựa trên độ tan của DIC trong pha dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt, các tá dược tiềm năng được dùng để thiết lập công thức (CT) giá mang SMEDDS, tỷ lệ pha dầu dao động từ 15 - 30%, chất diện hoạt từ 30 - 50%, chất đồng diện hoạt từ 20 - 55%.

Cân từng thành phần pha dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt theo mỗi CT cho vào eppendorf 2 ml. Lắc hỗn hợp đến khi đạt sự đồng nhất và để tại nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau đó, pha loãng hệ 100 lần với nước cất và đánh giá cảm quan (*bảng 1*) [3]. Chọn các hệ tá dược tạo hỗn hợp trong suốt hoặc trong mờ trong vùng hình thành vi nhũ tương trên giàn đồ pha. Các hệ này được khảo sát khả năng tải DIC trong thử nghiệm tiếp theo.

Bảng 1: Phân loại khả năng tự nhũ của hệ SMEDDS.

Nhóm	Tính chất nhũ tương hình thành*	(*) Hệ SMEDDS nếu đạt mức I hoặc II
I	Hình thành nhũ tương nhanh trong vòng 1 phút, nhũ tương trong suốt hoặc ánh xanh	
II	Hình thành nhũ tương nhanh trong vòng 2 phút, nhũ tương trong suốt hoặc ánh xanh	
III	Hình thành nhũ tương chậm trong vòng 3 phút và tạo thành một chất lỏng trắng sữa	
IV	Hình thành nhũ tương chậm hơn 3 phút và xuất hiện vài giọt dầu	
V	Khó hình thành nhũ tương, xuất hiện giọt dầu	

Nguồn: "Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs By Smedds: A Review" Jaiswal P. and Aggarwal G. (2017) [3].

- Khảo sát khả năng tải của hệ SMEDDS nên đã được thiết lập:

Đối với mỗi hệ dược chất được chọn, các hệ giá mang SMEDDS được khảo sát tỷ lệ tải DIC với 3 mức lần lượt là 5,0%, 10,0% và 12,5% (kl/kl).

Cân chính xác 0,5g hỗn hợp từng CT tá dược của giá mang SMEDDS cho vào eppendorf 2 ml rồi lắc trong 1 phút và siêu âm trong 10 phút đến khi đồng nhất. Cân chính xác lượng DIC theo tỷ lệ được chọn cho tiếp vào, lắc trong 1 phút và siêu âm trong 10 phút, rồi để tại nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Ly tâm tốc độ 5.000 vòng/phút trong 10 phút. Các CT kết tủa bị loại bỏ. Các CT đạt yêu cầu được pha loãng 100 lần bằng nước cất, quan sát các CT sau 2, 4, 8 giờ và đánh giá cảm quan để xác định các CT đạt yêu cầu. Tỷ lệ tải phù hợp được chọn cho các thử nghiệm tiếp theo.

- Phương pháp điều chế SMEDDS chứa DIC (DIC-SMEDDS):

Công thức hệ vi tự nhũ với tỷ lệ tải DIC thích hợp được chuẩn bị như sau: Cân chính xác 0,5g hệ tá dược theo tỷ lệ có sẵn cho vào eppendorf 2 ml, lắc trong 1 phút và siêu âm trong 10 phút đến khi đồng nhất. Cân chính xác lượng DIC cho vào hệ, lắc trong 1 phút và siêu âm trong 10 phút đến đồng nhất, rồi để tại nhiệt độ phòng trong 24 giờ, sau đó ly tâm với tốc độ 5.000 vòng/phút trong 10 phút để kiểm tra xem DIC có bị kết tủa lại hay không. Các DIC-SMEDDS sau khi chuẩn bị xong để trong 48 giờ trước khi tiến hành các đánh giá tiếp theo.

* *Khảo sát đánh giá tính chất của DIC-SMEDDS:*

- Xác định độ bền nhiệt động của DIC-SMEDDS:

Pha loãng các DIC-SMEDDS 100 lần với nước cất, tiến hành các thử nghiệm sau:

- Ly tâm: Vi nhũ tương hình thành từ pha loãng 100 lần trong nước cất các DIC-SMEDDS được đem đi ly tâm với tốc độ 10.000 vòng/phút trong thời gian 15 phút. Hệ đạt yêu cầu khi không xảy ra sự kết tủa, kết bông hay hiện tượng tách lớp.

- Chu kỳ đông - rã đông: Thực hiện với 6 chu kỳ, thời gian mỗi chu kỳ là 12 giờ (6 giờ để đông và 6 giờ rã đông). Hệ đạt yêu cầu khi không xảy ra sự kết tủa, kết bông hay tách lớp.

- Chu kỳ nhiệt độ nóng - lạnh: Thực hiện với 6 chu kỳ, thời gian mỗi chu kỳ là 12 giờ (6 giờ tại nhiệt độ 4⁰C và 6 giờ để tại nhiệt độ phòng). Hệ đạt yêu cầu khi không xảy ra sự kết tủa, kết bông hay tách lớp.

- Xác định ảnh hưởng pH lên độ bền vững DIC-SMEDDS:

Thời gian hệ đạt độ bền: Pha loãng các DIC-SMEDDS 100 lần trong môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8 và để trong 24 giờ tại nhiệt độ phòng, ghi nhận thời gian mà DIC bị tủa lại, hệ bị đục hoặc thay đổi màu sắc theo thời gian. Lựa chọn CT đạt yêu cầu cho thử nghiệm tiếp theo.

- Đo phân bố kích thước giọt vi nhũ tương tạo thành và thế zeta:

Các mẫu DIC-SMEDDS đạt yêu cầu độ bền nhiệt động, độ bền trong các môi trường pH được đo phân bố kích thước hạt và thế zeta. Các mẫu được pha loãng 100 lần rồi tiến hành đo phân bố kích thước hạt và thế zeta trên thiết bị Zetasizer Nano S90. Lựa chọn hệ có kích thước, phân bố kích thước hạt và thế zeta đạt yêu cầu SMEDDS.

- Xác định biến thiên lượng diclofenac trong các môi trường pH khác nhau theo thời gian:

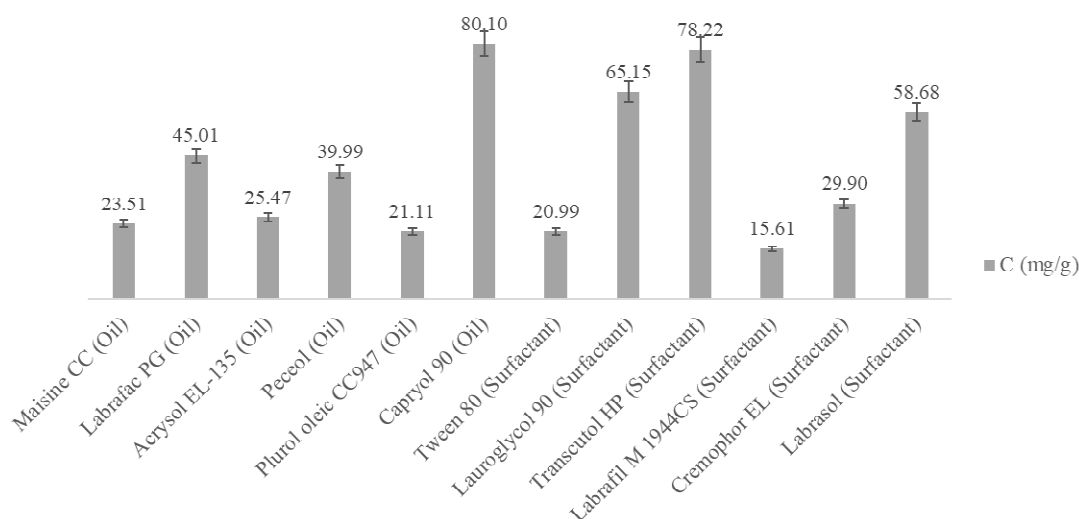
Mẫu DIC-SMEDDS đạt yêu cầu về kích thước giọt và thế zeta được lựa chọn để xác định biến thiên lượng DIC trong 3 môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8 nhằm xác định một cách tương đối khả năng giải phóng hoạt chất từ hệ tự nhũ. Tiến hành bằng cách cân 100g hỗn hợp gồm hoạt

chất và tá dược cho vào cốc becher, sau đó khuấy đều trên máy khuấy từ và pha loãng 100 lần với các môi trường pH. Mẫu sau khi pha loãng được để trên bề cách thủy có bộ phận lắc tại 37°C tạo môi trường lẫn chuyển động mô phỏng hệ tiêu hóa rồi rút mẫu lần lượt vào các thời điểm 0,5 giờ - 1 giờ - 2 giờ - 4 giờ - 6 giờ - 8 giờ để xác định lượng diclofenac (%) có trong mẫu.

KẾT QUẢ

1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế SMEDDS chứa DIC

* Khảo sát độ tan của DIC trong một số tá dược tiềm năng:



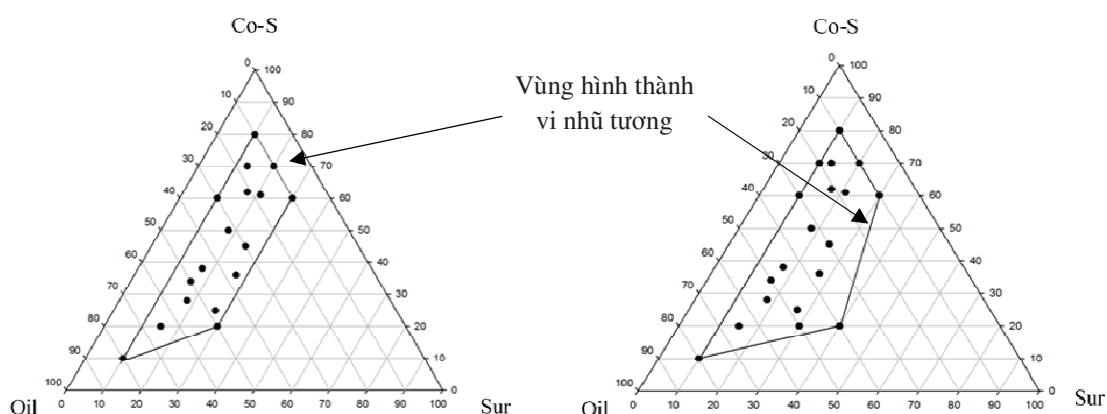
Biểu đồ 1: Kết quả độ tan của DIC trong các tá dược khảo sát.

Kết quả độ tan của DIC trong các tá dược khảo sát được trình bày trong biểu đồ 1 cho thấy với pha dầu, độ tan của DIC giảm dần theo thứ tự capryol 90 > labrafac PG > peceol > acrysol EL-135 > maisine CC > plurol oleic CC 497. Capryol 90, labrafac PG và peceol được lựa chọn để xây dựng giản đồ pha. Với nhóm chất diện hoạt và đồng diện hoạt, độ tan của DIC giảm dần theo thứ tự: Transcutol HP > lauroglycol 90 > labrasol > cremophor EL > tween 80 > labrafil M1944CS. Transcutol HP được lựa chọn làm chất đồng diện hoạt, các chất diện hoạt được lựa chọn cho các khảo sát là labrasol và lauroglycol 90. Cremophor EL mặc dù có khả năng hòa tan DIC thấp nhưng để tăng khả năng diện hoạt nên được lựa chọn phối hợp cùng các chất diện hoạt khác để khảo sát các CT [4, 6]. Bên cạnh đó, do hệ tá dược xây dựng cần có khả năng tải cao nên benzyl alcohol (BA) được thêm vào với trò đồng diện hoạt, giúp tăng khả năng hòa tan của hệ đối với DIC [7].

* Xây dựng giản đồ pha:

Bảng 2: Kết quả cảm quan các hệ giá mang SMEDDS được chọn để khảo sát.

CT	Pha dầu (Oil)	Chất diện hoạt (Sur)	Chất đồng diện hoạt (Co-S)	Điểm đánh giá cảm quan
CT1	Capryol 90	Labrasol	Transcutol HP:BA (1:1)	IV, V
CT2	Capryol 90	Lauroglycol 90	Transcutol HP:BA (1:1)	IV, V
CT3	Capryol 90	Labrasol:Cremophor EL (1:1)	Transcutol HP:BA (1:1)	I, II
CT4	Capryol 90	Lauroglycol 90:Cremophor EL (1:1)	Transcutol HP:BA (1:1)	III, IV
CT5	Labrafac PG	Labrasol	Transcutol HP:BA (1:1)	IV, V
CT6	Labrafac PG	Lauroglycol 90	Transcutol HP:BA (1:1)	IV, V
CT7	Labrafac PG	Labrasol:Cremophor EL (1:1)	Transcutol HP:BA (1:1)	II, III
CT8	Labrafac PG	Lauroglycol 90:Cremophor EL (1:1)	Transcutol HP:BA (1:1)	III, IV
CT9	Peceol	Labrasol	Transcutol HP:BA (1:1)	III, IV
CT10	Peceol	Lauroglycol 90	Transcutol HP:BA (1:1)	IV, V
CT11	Peceol	Labrasol:Cremophor EL (1:1)	Transcutol HP:BA (1:1)	III, IV
CT12	Peceol	Lauroglycol 90:Cremophor EL (1:1)	Transcutol HP:BA (1:1)	III, IV



Biểu đồ 2: Giản đồ pha tạo thành từ CT7 (trái) và CT3 (phải).

Kết quả xây dựng giản đồ pha được trình bày trong bảng 2 và biểu đồ 2. Giản đồ ba pha (pseudo-ternary diagram) cho mỗi tổ hợp được thiết lập với tỷ lệ phần trăm của pha dầu nằm trong khoảng từ

15,0 - 40,0%, chất diện hoạt nằm trong khoảng từ 10,0 - 50,0% và tỷ lệ phần trăm của chất đồng diện hoạt tương ứng với trục thứ 3. Tỷ lệ phần trăm tương ứng giữa 3 thành phần được thiết lập dựa trên

kinh nghiệm từ các bài báo khác liên quan đến giải đồ pha bậc ba giả SMEDDS, trong đó sự xuất hiện của dầu được đảm bảo, phần trăm chất diện hoạt $\leq 50,0\%$ để giảm kích ứng đối với hệ tiêu hóa của con người. Sự kết hợp không có cremophor EL (CT1-2-5-6-9-10) tạo thành nhũ tương đục như sữa khi pha loãng với nước cất; trong khi dạng kết hợp lauroglycol 90/cremophor EL: Cremophor EL với pha dầu peceol cũng cho cảm quan không đạt khi pha loãng với nước cất. Trong các tổ hợp khảo sát, CT3 và CT7 cho thấy khả năng nhũ hóa tốt khi pha loãng với nước, mặc dù CT7 vùng tạo vi nhũ tương hẹp hơn CT3 do có xuất

hiện nhũ tương trắng sữa. Do vậy, hai công thức trên sẽ được lựa chọn nghiên cứu khả năng tải dược chất của hệ trong thử nghiệm tiếp theo.

*** Khảo sát khả năng tải dược chất:**

Kết quả thể hiện trong bảng 3 cho thấy các hệ được tạo thành từ CT3 có khả năng tải tốt với tỷ lệ 5,0% và 10,0%. Riêng các hệ được tạo thành từ CT7 chỉ tải tốt DIC với tỷ lệ 5,0%. Ở tỷ lệ 12,5%, phần lớn các hệ tạo thành từ cả CT3 và CT7 đều tạo thành hệ nhũ tương đục như sữa khi pha loãng 100 lần với nước cất và tạo kết tủa sau 4 - 8 giờ.

Bảng 3: Kết quả đánh giá khả năng tải DIC trong các hệ SMEDDS khảo sát từ CT3 và CT7.

CT	Tỷ lệ tải DIC (%)			Thành phần CT (%)			CT	Tỷ lệ tải DIC (%)			Thành phần CT (%)		
	5,0	10,0	12,5	Oil	Sur	Co-S		5,0	10,0	12,5	Oil	Sur	Co-S
301	T	T	Đ	15	30	55	701	T	Đ	Đ	15	30	55
302	T	T	Đ	15	35	50	702	T	Đ	Đ	15	35	50
303	T	T	Đ	15	40	45	703	T	Đ	Đ	15	40	45
304	T	T	Đ	15	45	40	704	T	T	Đ	15	45	40
305	T	T	Đ	15	50	35	705	T	T	Đ	15	50	35
306	T	T	Đ	20	30	50	706	T	Đ	Đ	20	30	50
307	T	T	T	20	35	45	707	T	Đ	Đ	20	35	45
308	T	T	Đ	20	40	40	708	T	Đ	Đ	20	40	40
309	T	T	Đ	20	45	35	709	T	Đ	Đ	20	45	35
310	T	T	Đ	20	50	30	710	T	Đ	Đ	20	50	30
311	T	T	Đ	25	30	45	711	T	Đ	Đ	25	30	45
312	T	T	Đ	25	35	40	712	T	Đ	Đ	25	35	40
313	T	T	T	25	40	35	717	T	Đ	Đ	25	40	35
314	T	T	Đ	25	45	30	714	T	T	Đ	25	45	30
315	T	T	Đ	25	50	25	715	T	Đ	Đ	25	50	25
316	T	T	Đ	30	30	40	716	T	Đ	Đ	30	30	40

TẠP CHÍ Y - DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ 5-2021

CT	Tỷ lệ tải DIC (%)			Thành phần CT (%)			CT	Tỷ lệ tải DIC (%)			Thành phần CT (%)		
	5,0	10,0	12,5	Oil	Sur	Co-S		5,0	10,0	12,5	Oil	Sur	Co-S
317	T	T	Đ	30	35	35	717	T	Đ	Đ	30	35	35
318	T	T	Đ	30	40	30	718	T	Đ	Đ	30	40	30
319	T	T	Đ	30	45	25	719	T	Đ	Đ	30	45	25
320	T	T	Đ	30	50	20	720	T	Đ	Đ	30	50	20

T: Trong suốt; Đ: Đục

Nhằm làm giảm kích ứng đối với hệ tiêu hóa, các hệ giá mang sử dụng nồng độ chất diện hoạt $\leq 50\%$ và khảo sát tỷ lệ pha dầu từ 15 - 30%. Kết quả từ bảng 3 cho phép dự đoán CT307 và CT313 có tiềm năng tốt nhất do tạo được vi nhũ tương bền, ổn định khi pha loãng 100 lần trong nước cất ở tỷ lệ tải 12,5%.

2. Khảo sát đánh giá tính chất hệ DIC-SMEDDS

** Độ bền nhiệt động của các DIC-SMEDDS:*

Kết quả độ bền nhiệt động của các DIC-SMEDDS trong bảng 4 cho thấy

CT 306 và CT 307 với hệ tá dược là capryol 90:labrasol/cremophor EL (1/1):transcutol HP/benzyl alcohol (1/1) theo tỷ lệ 15:70:55 đã vượt qua tất cả các thử nghiệm, trong khi các hệ khác bị loại trong ít nhất một thử nghiệm.

** Ảnh hưởng của pH lên độ bền vững của DI-SMEDDS:*

Ảnh hưởng của điều kiện pH được nghiên cứu để xác định sơ bộ tính ổn định của thuốc khi đi qua hệ tiêu hóa, nơi pH tăng từ 1,2 - 6,8. Kết quả trong bảng 4 chỉ ra rằng môi trường pH của đường tiêu hóa không ảnh hưởng đến độ bền của DIC-SMEDDS.

Bảng 4: Kết quả độ bền nhiệt động và tác động của pH lên các DIC-SMEDDS.

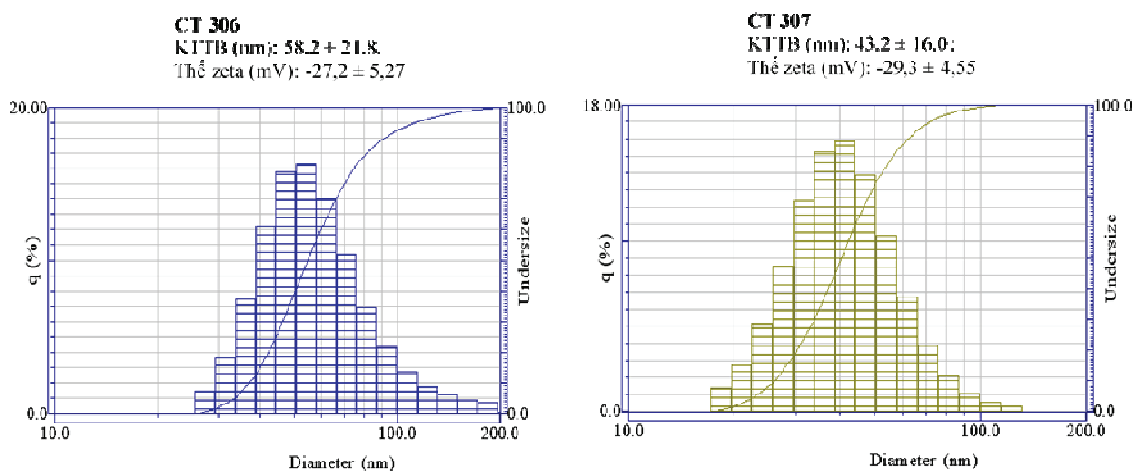
CT	Ly tâm	Chu kỳ Đ-RĐ	Chu kỳ N-L	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
301	Đ	KĐ	KĐ	Đ	Đ	Đ
302	KĐ	KĐ	Đ	Đ	Đ	Đ
303	KĐ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ
304	KĐ	KĐ	Đ	Đ	Đ	Đ
305	KĐ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ
306	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ
307	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ
308	Đ	KĐ	Đ	Đ	Đ	Đ
309	Đ	Đ	KĐ	KĐ	Đ	Đ
310	Đ	Đ	KĐ	Đ	Đ	Đ

CT	Ly tâm	Chu kỳ Đ-RĐ	Chu kỳ N-L	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
311	Đ	KĐ	Đ	Đ	Đ	Đ
312	KĐ	Đ	KĐ	Đ	Đ	Đ
313	Đ	Đ	KĐ	Đ	Đ	Đ
314	Đ	KĐ	Đ	Đ	Đ	Đ
315	KĐ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ
316	KĐ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ
317	KĐ	Đ	Đ	Đ	Đ	Đ
318	KĐ	Đ	KĐ	Đ	Đ	Đ
319	Đ	Đ	KĐ	KĐ	Đ	Đ
320	Đ	Đ	KĐ	KĐ	Đ	Đ

LT: Ly tâm; Đ-RĐ: Chu kỳ đông-rã đông; N-L: Chu kỳ nóng lạnh; Đ: Đạt; KĐ: Không đạt.

* Kết quả đo kích thước giọt và thế zeta của vi nhũ tương:

Cân 100 mg hệ DIC-SMEDDS với tỷ lệ tải hoạt chất 10,0% và pha loãng 100 lần với nước cất, đem đo kích thước và thế zeta thu được kết quả trong biểu đồ 3.



Biểu đồ 3: Kết quả kích thước giọt và thế zeta của của CT 306 (trái) và CT 307 (phải).

Kết quả đo kích thước giọt, thế zeta của CT 306 và CT 307 cho thấy hệ vi nhũ tương được tạo thành từ hai hệ này có kích thước nằm trong khoảng 20 nm - < 200 nm, trong đó phần lớn giọt vi nhũ tương tạo thành có kích thước từ 100 nm trở xuống. Thế zeta có giá trị tuyệt đối > 25 cho thấy khả năng tạo hệ vi nhũ tương bền, tránh được hiện tượng tách lớp, kết tủa xảy ra do hiệu ứng tương tác tĩnh điện. Từ kết quả trên, CT 307 với dải phân bố kích thước giọt và thế zeta tốt hơn được chọn để thực hiện thử nghiệm đo lường DIC biến thiên theo thời gian trong các môi trường pH khác nhau.

* *Xác định biến thiên lượng diclofenac trong các môi trường pH khác nhau theo thời gian:*

Biến thiên lượng diclofenac (%) theo thời gian trong 3 môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8 được tiến hành trên máy đo độ hòa tan, rút mẫu phân tích theo thời gian và kết quả được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5: Lượng diclofenac (%) trong các môi trường pH theo thời gian.

Thời gian	Thành phần DIC (%) theo thời gian		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
0,5 giờ	94,36	95,01	95,75
1 giờ	98,66	97,85	99,60
2 giờ	99,12	99,17	98,45
4 giờ	98,88	99,02	98,05
6 giờ	97,94	97,96	97,95
8 giờ	96,90	97,45	95,80

Kết quả trên cho thấy diclofenac được giải phóng nhanh từ hệ DIC-SMEDDS khi hòa loãng vào cả 3 môi trường pH và lượng diclofenac không giảm đi đáng kể (sau 8 giờ đều còn trên 95% đối với cả 3 môi trường), từ đó cho thấy hệ DIC-SMEDDS trong bào chế được có độ hòa tan cao và ổn định trong đường tiêu hóa.

* *Kết quả định lượng DIC trong hệ vi tự nhũ hóa:*

Kết quả định lượng hàm lượng DIC có trong hệ tự nhũ tạo vi nhũ tương được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6: Kết quả định lượng hàm lượng DIC trong CT 307.

CT	C _{tt}	C ₁	C ₂	C ₃	C _{tb} (n = 3)
307	10,0%	9,8%	9,9%	9,8%	9,83% ± 0,07%

Kết quả định lượng hàm lượng DIC trong CT 307 đạt yêu cầu.

BÀN LUẬN

Các thử nghiệm về độ tan của DIC trong các giá mang khác nhau chỉ ra capryol 90 và labrafac PG là pha dầu tiềm năng nhất để tạo ra SMEDDS có chứa DIC, trong khi transcutol HP với độ hòa tan cao nhất chỉ được chọn làm chất đồng diện hoạt, hỗ trợ cải thiện độ tan

của DIC. Labrasol là chất diện hoạt được chọn khi so với lauroglycol 90 bởi khả năng nhũ hóa cao hơn, đồng thời khả năng hòa tan DIC khá tốt. Tuy nhiên, các kinh nghiệm và thí nghiệm đã chứng minh chỉ labrasol không thể tạo vi nhũ tương bền khi pha loãng SMEDDS với nước cất. Cremophor EL được chứng minh là có

khả năng nhũ hóa cao, đã được chọn để bổ sung với tỷ lệ 1:1 vào labrasol làm hệ chất diện hoạt tiềm năng cao hơn. Bên cạnh đó, benzyl alcohol được lựa chọn để bổ sung vào chất đồng diện hoạt theo tỷ lệ 1:1 với transcitol HP nhằm tăng khả năng tải hoạt chất. Các thử nghiệm đã chỉ ra sự kết hợp của capryol 90 dưới dạng pha dầu, cremophor EL và labrasol (1:1, kl/kl) làm chất diện hoạt, transcitol HP và BA (1:1, kl/kl) như chất đồng diện hoạt đã được chọn để xây dựng SMEDDS có chứa DIC với tỷ lệ lần lượt là 20:30:50 (CT306) hoặc 20:35:45 (CT307). Chất diện hoạt trong công thức đạt tỷ lệ < 40%, giảm đáng kể khả năng kích ứng hệ tiêu hóa.

Quá trình SMEDDS được thiết lập cho thấy sự đơn giản để thực hiện với các công cụ cơ bản và phương pháp đơn giản. Ảnh hưởng của các thí nghiệm về pH cho thấy DIC hầu như không bị phân hủy ở pH 1,2; 4,5 và 6,8 cũng như có sự phóng thích tương đối nhanh từ hệ SMEDDS.

Theo liều DIC đường uống, tỷ lệ tải thuốc được chọn để sàng lọc. Kết quả cho thấy SMEDDS được lựa chọn có thể tải được DIC với tỷ lệ 10,0%. Kích thước giọt của vi nhũ tương từ DIC-SMEDDS là từ 20 nm - < 200 nm, với kích thước trung bình khoảng 43,12 nm đã chứng minh vi nhũ tương được hình thành thành công từ nghiên cứu này. Ngoài ra, thế zeta của hệ vi nhũ tương tạo được là $-29,3 \pm 4,55$ mV, chứng minh vi nhũ tương tạo thành đạt độ bền nhiệt động học. Điện thế zeta được sử dụng để xác định điện tích bề

mặt của các giọt dầu thường là âm do sự hiện diện của các acid béo tự do, thế zeta giúp dự đoán độ ổn định và hiệu ứng keo tụ trong các hệ vi nhũ tương, khi giá trị thế zeta cao (trị tuyệt đối > 30 mV) duy trì hệ thống ổn định, nếu giảm xuống dưới mức này, chất keo sẽ kết tụ lại do các lực hấp dẫn [8].

Nghiên cứu cho thấy, SMEDDS đã chứng minh là cải thiện đáng kể khả năng hòa tan và sinh khả dụng đường uống của DIC. Với những thử nghiệm khả quan, SMEDDS sẽ tiếp tục được nghiên cứu nhiều hơn cho các thuốc khác có độ tan kém trong nước, để ứng dụng trong hệ phân phối thuốc thuộc nhóm II và nhóm IV trên quy mô công nghiệp.

KẾT LUẬN

Công thức DIC-SMEDDS đã được xây dựng và bào chế thành công ở quy mô 100g. Các thử nghiệm đã chỉ ra CT 307 đạt các chỉ tiêu cơ lý hóa theo yêu cầu SMEDDS, chứng minh hệ vi nhũ hóa có thể là một giải pháp tiềm năng giúp cải thiện độ hòa tan, đồng thời nâng cao sinh khả dụng đường uống cho DIC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Dược thư Quốc gia Việt Nam (lần xuất bản thứ hai). Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. Chuyên luận Diclofenac 2018: 515-518.
2. Krisztina Takács-Novák, Karl J Box, Alex Avdeef. Potentiometric pka determination of water-insoluble compounds: Validation study in methanol/water mixtures. International Journal of Pharmaceutics 1997; 151(2):275-248.

3. Jaiswal P, Aggarwal G. Bioavailability enhancement of poorly soluble drugs by smedds: A review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2017; 7(1):98-109.

4. Khan B, Bakhsh S, Khan H, et al. Basics of self micro emulsifying drug delivery system. *Journal of Pharmacy and Alternative Medicine* 2012; 1:17-20.

5. Wu Lan, et al. A Self-microemulsifying drug delivery system (smedds) for a novel medicative compound against depression: A preparation and bioavailability study in rats. *American Association of Pharmaceutical Sciences* 2015; 16(5):1051-1058.

6. Nasr A, Gardouh A, Ghonaim H, et al. Effect of oils, surfactants and cosurfactants on phase behavior and physicochemical properties of self-nanoemulsifying drug delivery system (snedds) for irbesartan and olmesartan. *International Journal of Applied Pharmaceutics* 2016; 8(1):17-24.

7. Myoung-Ki Baek, Jong-Hwa Lee, et al. Self-microemulsifying drug-delivery system for improved oral bioavailability of pranlukast hemihydrate: Preparation and evaluation. *International Journal of Nanomedicine* 2017; 8:167-176.

8. Tarek M. Ibrahim. Self-emulsifying drug delivery formulations. *Zagazig J. Pharm. Sci.* 2018; 27(1):1-21.